

11213
18
2 ej.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**SIGNIFICADO CLINICO DE LA DETERMINACION DE ALFA-
FETOPROTEINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPATICA
CRONICA Y CARCINOMA HEPATOCELULAR**

T E S I S
Que para obtener la Especialidad en
G A S T R O E N T E R O L O G I A
p r e s e n t a e l

DR. MARCO ANTONIO OLIVERA MARTINEZ

TITULAR DEL CURSO: DR. JOSE DE JESUS VILLALOBOS P.
TUTOR DE LA TESIS: DR. MAURICIO LISKER M.

México, D. F.



1998

26/11/98

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

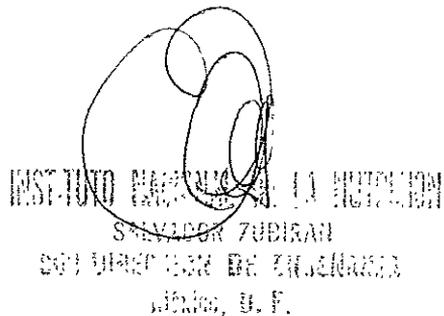
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SIGNIFICADO CLINICO DE LA DETERMINACION
DE ALFA-FETOPROTEINA EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD HEPATICA CRONICA Y
CARCINOMA HEPATOCELULAR**

Tesis que para obtener la Especialidad en Gastroenterología
presenta el **Dr. Marco Antonio Olivera Martínez**



INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

Titular del Curso: **Dr. José de Jesús Villalobos P.**

Tutor de la Tesis: **Dr. Mauricio Lisker M.**

A la Memoria de mi Padre y de mi Tío Mariano.

A Mi Madre, por su tolerancia y amor a través de mis años de preparación y por apoyar mis procederres y decisiones no sólo en lo profesional sino en mi vida.

A Mi Esposa Laura por su Fé en mí y por todo el derroche de amor y paciencia, te llevo en mi corazón.

A mis Tíos Manuel, Carlos y Rodolfo.

A mis Maestros: Dr. José de Jesús Villalobos, Dr. Luis Uscanga, Dr. David Kershenobich, Dr. Miguel A. Valdovinos, Dr. Mauricio Lisker y Dra. Florencia Vargas por su amistad, paciencia y enseñanza.

Si en la lid el destino te derriba.

Si todo en tu camino es cuesta arriba.

Si tu sonrisa es ansia insatisfecha.

Si hay faena excesiva y vil cosecha.

Si a tu caudal se contraponen diques.

Date una tregua pero no claudiques.

AGRADECIMIENTOS:

Deseo agradecer en primer lugar al Dr. José de Jesús Villalobos, Jefe del Departamento de Gastroenterología por su amistad, apoyo y consejo en mi vida, en la cual además ha sido ejemplo a seguir en mi formación profesional y personal. Lo considero como mi segundo Padre.

Gracias al Dr. Mauricio Lisker; Mau: me enseñaste con un método eficiente: "picando mi orgullo" no lo voy a olvidar. Gracias.

Al Dr. Luis Uscanga: gracias por ir más allá de la relación Maestro alumno y ser un amigo muy querido, siempre tendrá un lugar en mi pensamiento.

A la Dra. Florencia Vargas: gracias por la amistad y el auxilio brindado en todos mis trabajos a lo largo de mi residencia. Espero que la amistad perdure más allá del tiempo.

Laura: gracias por tu tolerancia en esos momentos de trabajo en donde soportas mi ausencia. Recuerda que te llevo en mi corazón.

Mamá: gracias por ser Tú, por tus consejos, por tu amor y por el mejor regalo que me has dado: la vida.

Deseo también extender mis más cumplidas gracias a los mejores amigos y compañeros que he tenido en mi vida: Memo de la Mora, Victor Acosta, Raúl Rivera y Jorge Saucedo, sin la competencia sana y desinteresada de ustedes, o sin ustedes la residencia y mi vida futura no serían lo que son ahora.

Gracias a los mejores libros que he tenido, que me han enseñado con paciencia, que en ocasiones me han hecho desvelar y leer entre los renglones de su vida; gracias a todos los pacientes que he tenido por que todos me han enseñado algo: amor y caridad hacia el prójimo.

También quiero agradecer al Unico que brinda todo a cambio de nada, a El, que hizo posible mi vida y mi formación, a El, que me ha colmado de bendiciones y bienaventuranzas: Dios mío: Gracias.

INDICE

INTRODUCCION.....	1
JUSTIFICACION.....	2
OBJETIVOS.....	2
DISEÑO.....	2
CRITERIOS DE INCLUSION.....	2
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	2
RESULTADOS.....	3
DISCUSION.....	4
CONCLUSIONES.....	7
BIBLIOGRAFIA.....	8
FIGURAS Y TABLAS.....	11

INTRODUCCION:

A lo largo de los últimos 20 años, la oncología médica se ha visto ampliamente influenciada por el desarrollo de marcadores útiles en el diagnóstico de neoplasias malignas (1). Estos marcadores son glucoproteínas derivadas del propio tejido tumoral, también pueden ser receptores de la membrana celular, alteraciones cromosómicas ó mutaciones genéticas (1,2).

De estos marcadores, los más extensamente utilizados en la clínica son el antígeno prostático específico, el antígeno carcinoembrionario, algunos epítopes carbohidratados (CA 15-3, CA 19-9, CA 50), algunos derivados de la mucina (DU-PAN-2, MCA) y la alfa-fetoproteína (AFP) (1).

La AFP es una glucoproteína con peso molecular de 69,063 Daltons (3), codificada por genes que se encuentran en la región 4q11q22 del brazo largo del cromosoma 4 (4). Tiene un patrón de migración electroforética intermedio entre las globulinas alfa-1 y la albúmina y 4% de su estructura se encuentra formada por carbohidratos (4,5).

La AFP es una proteína sérica fetal que normalmente desaparece de la circulación en los primeros doce meses después del nacimiento (4,6). Durante la vida fetal regula la entrada de ácidos grasos, principalmente ácido araquidónico, a las células. Lo anterior conlleva a la suposición de la existencia de un sistema autocrino de regulación de AFP (7).

Durante la vida adulta, el papel fisiológico de la AFP se desconoce; se ha hipotetizado que puede tener un papel inmunosupresor pues se ha observado disminución en la producción de anticuerpos in vivo e in vitro en suero murino al que se administró AFP (8).

La AFP se ha utilizado como marcador de algunos tumores sólidos del hígado y en hepatopatías no neoplásicas cuya característica común es cursar con regeneración hepatocelular (RHC). También puede encontrarse elevada en enfermedades benignas extrahepáticas (fig. 1) (1,4,9,10,11,12,13). En estas últimas entidades, se desconoce el mecanismo por el cual se alteran los niveles de esta proteína; en algunos casos es posible que esta alteración se genere vía una mutación por translocación de material genómico a partir del cromosoma 4 (14)

Clásicamente se ha descrito que el carcinoma hepatocelular cursa con elevación de la AFP (12), sin embargo, el hepatoblastoma y hasta el 10% de las metástasis hepáticas pueden cursar con cifras elevadas de AFP (4,5). Otros tumores malignos: páncreas, estómago, pulmón y vesícula pueden producir elevaciones de la AFP, sin que para ello sea necesaria la presencia de metástasis hepáticas; este fenómeno pudiera explicarse dado el origen endodérmico común de estos órganos (15).

Otras condiciones hepáticas no neoplásicas que pueden elevar la AFP al producir RHC son: hepatitis aguda y cirrosis (independientemente de su etiología), hiperplasia nodular regenerativa y hemocromatosis (2,5,16).

En la figura 2 se mencionan algunas enfermedades extrahepáticas que cursan con elevación de AFP.

JUSTIFICACION:

Considerando que la determinación de AFP es una prueba de uso frecuente en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática neoplásica y que puede encontrarse elevada en padecimientos hepáticos no neoplásicos se decidió evaluar la utilidad de esta medición como variable de diagnóstico diferencial en estos grupos de pacientes.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar los niveles de AFP en tres grupos de pacientes: hepatitis crónica (HC), cirrosis (C) y carcinoma hepatocelular (CHC).
- 2) Analizar el significado clínico de estas determinaciones en los grupos mencionados.

DISEÑO:

Se trata de un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que acuden a la consulta externa de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología y a los sectores de internamiento del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán con: HC de cualquier etiología (viral o autoinmune), C alcohólica (CHAN), post-hepatítica (CHPN) o criptogénica (CHcr) y carcinoma hepatocelular (CHC) sin importar su estadio clínico o histológico.

Todos los pacientes incluidos tuvieron confirmación histológica del padecimiento hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con tumores malignos en otros órganos o sistemas y pacientes en quienes la biopsia hepática fue compatible con metástasis.

MATERIAL Y METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de bilirrubinas total (BT) y directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), proteínas totales (PT) y albúmina. Para integrar el diagnóstico etiológico de HC se realizó serología específica: antígeno de superficie (HBsAg) del virus B de la hepatitis (VHB) y anticuerpo para el virus C de la hepatitis (ELISA de segunda generación).

A todos los pacientes se les hizo medición de AFP por medio de radioinmunoanálisis (RIA) en suero (100 microlitros), al cual se le agregó

JUSTIFICACION:

Considerando que la determinación de AFP es una prueba de uso frecuente en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática neoplásica y que puede encontrarse elevada en padecimientos hepáticos no neoplásicos se decidió evaluar la utilidad de esta medición como variable de diagnóstico diferencial en estos grupos de pacientes.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar los niveles de AFP en tres grupos de pacientes: hepatitis crónica (HC), cirrosis (C) y carcinoma hepatocelular (CHC).
- 2) Analizar el significado clínico de estas determinaciones en los grupos mencionados.

DISEÑO:

Se trata de un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que acuden a la consulta externa de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología y a los sectores de internamiento del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán con: HC de cualquier etiología (viral o autoinmune), C alcohólica (CHAN), post-hepatítica (CHPN) o criptogénica (CHcr) y carcinoma hepatocelular (CHC) sin importar su estadio clínico o histológico.

Todos los pacientes incluidos tuvieron confirmación histológica del padecimiento hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con tumores malignos en otros órganos o sistemas y pacientes en quienes la biopsia hepática fue compatible con metástasis.

MATERIAL Y METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de bilirrubinas total (BT) y directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), proteínas totales (PT) y albúmina. Para integrar el diagnóstico etiológico de HC se realizó serología específica: antígeno de superficie (HBsAg) del virus B de la hepatitis (VHB) y anticuerpo para el virus C de la hepatitis (ELISA de segunda generación).

A todos los pacientes se les hizo medición de AFP por medio de radioinmunoanálisis (RIA) en suero (100 microlitros), al cual se le agregó

JUSTIFICACION:

Considerando que la determinación de AFP es una prueba de uso frecuente en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática neoplásica y que puede encontrarse elevada en padecimientos hepáticos no neoplásicos se decidió evaluar la utilidad de esta medición como variable de diagnóstico diferencial en estos grupos de pacientes.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar los niveles de AFP en tres grupos de pacientes: hepatitis crónica (HC), cirrosis (C) y carcinoma hepatocelular (CHC).
- 2) Analizar el significado clínico de estas determinaciones en los grupos mencionados.

DISEÑO:

Se trata de un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que acuden a la consulta externa de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología y a los sectores de internamiento del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán con: HC de cualquier etiología (viral o autoinmune), C alcohólica (CHAN), post-hepatítica (CHPN) o criptogénica (CHcr) y carcinoma hepatocelular (CHC) sin importar su estadio clínico o histológico.

Todos los pacientes incluidos tuvieron confirmación histológica del padecimiento hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con tumores malignos en otros órganos o sistemas y pacientes en quienes la biopsia hepática fue compatible con metástasis.

MATERIAL Y METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de bilirrubinas total (BT) y directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), proteínas totales (PT) y albúmina. Para integrar el diagnóstico etiológico de HC se realizó serología específica: antígeno de superficie (HBsAg) del virus B de la hepatitis (VHB) y anticuerpo para el virus C de la hepatitis (ELISA de segunda generación).

A todos los pacientes se les hizo medición de AFP por medio de radioinmunoanálisis (RIA) en suero (100 microlitros), al cual se le agregó

JUSTIFICACION:

Considerando que la determinación de AFP es una prueba de uso frecuente en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática neoplásica y que puede encontrarse elevada en padecimientos hepáticos no neoplásicos se decidió evaluar la utilidad de esta medición como variable de diagnóstico diferencial en estos grupos de pacientes.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar los niveles de AFP en tres grupos de pacientes: hepatitis crónica (HC), cirrosis (C) y carcinoma hepatocelular (CHC).
- 2) Analizar el significado clínico de estas determinaciones en los grupos mencionados.

DISEÑO:

Se trata de un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que acuden a la consulta externa de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología y a los sectores de internamiento del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán con: HC de cualquier etiología (viral o autoinmune), C alcohólica (CHAN), post-hepatítica (CHPN) o criptogénica (CHcr) y carcinoma hepatocelular (CHC) sin importar su estadio clínico o histológico.

Todos los pacientes incluidos tuvieron confirmación histológica del padecimiento hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con tumores malignos en otros órganos o sistemas y pacientes en quienes la biopsia hepática fue compatible con metástasis.

MATERIAL Y METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de bilirrubinas total (BT) y directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), proteínas totales (PT) y albúmina. Para integrar el diagnóstico etiológico de HC se realizó serología específica: antígeno de superficie (HBsAg) del virus B de la hepatitis (VHB) y anticuerpo para el virus C de la hepatitis (ELISA de segunda generación).

A todos los pacientes se les hizo medición de AFP por medio de radioinmunoanálisis (RIA) en suero (100 microlitros), al cual se le agregó

JUSTIFICACION:

Considerando que la determinación de AFP es una prueba de uso frecuente en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática neoplásica y que puede encontrarse elevada en padecimientos hepáticos no neoplásicos se decidió evaluar la utilidad de esta medición como variable de diagnóstico diferencial en estos grupos de pacientes.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar los niveles de AFP en tres grupos de pacientes: hepatitis crónica (HC), cirrosis (C) y carcinoma hepatocelular (CHC).
- 2) Analizar el significado clínico de estas determinaciones en los grupos mencionados.

DISEÑO:

Se trata de un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que acuden a la consulta externa de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología y a los sectores de internamiento del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán con: HC de cualquier etiología (viral o autoinmune), C alcohólica (CHAN), post-hepatítica (CHPN) o criptogénica (CHcr) y carcinoma hepatocelular (CHC) sin importar su estadio clínico o histológico.

Todos los pacientes incluidos tuvieron confirmación histológica del padecimiento hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con tumores malignos en otros órganos o sistemas y pacientes en quienes la biopsia hepática fue compatible con metástasis.

MATERIAL Y METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de bilirrubinas total (BT) y directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), proteínas totales (PT) y albúmina. Para integrar el diagnóstico etiológico de HC se realizó serología específica: antígeno de superficie (HBsAg) del virus B de la hepatitis (VHB) y anticuerpo para el virus C de la hepatitis (ELISA de segunda generación).

A todos los pacientes se les hizo medición de AFP por medio de radioinmunoanálisis (RIA) en suero (100 microlitros), al cual se le agregó

JUSTIFICACION:

Considerando que la determinación de AFP es una prueba de uso frecuente en el seguimiento de pacientes con enfermedad hepática neoplásica y que puede encontrarse elevada en padecimientos hepáticos no neoplásicos se decidió evaluar la utilidad de esta medición como variable de diagnóstico diferencial en estos grupos de pacientes.

OBJETIVOS:

- 1) Determinar los niveles de AFP en tres grupos de pacientes: hepatitis crónica (HC), cirrosis (C) y carcinoma hepatocelular (CHC).
- 2) Analizar el significado clínico de estas determinaciones en los grupos mencionados.

DISEÑO:

Se trata de un estudio prolectivo, comparativo y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Se incluyeron pacientes de ambos sexos que acuden a la consulta externa de la Clínica de Hígado del Departamento de Gastroenterología y a los sectores de internamiento del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán con: HC de cualquier etiología (viral o autoinmune), C alcohólica (CHAN), post-hepatítica (CHPN) o criptogénica (CHcr) y carcinoma hepatocelular (CHC) sin importar su estadio clínico o histológico.

Todos los pacientes incluidos tuvieron confirmación histológica del padecimiento hepático.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con tumores malignos en otros órganos o sistemas y pacientes en quienes la biopsia hepática fue compatible con metástasis.

MATERIAL Y METODOS:

A todos los pacientes se les realizaron determinaciones de bilirrubinas total (BT) y directa (BD), fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), aspartato-aminotransferasa (AST), alanino-aminotransferasa (ALT), proteínas totales (PT) y albúmina. Para integrar el diagnóstico etiológico de HC se realizó serología específica: antígeno de superficie (HBsAg) del virus B de la hepatitis (VHB) y anticuerpo para el virus C de la hepatitis (ELISA de segunda generación).

A todos los pacientes se les hizo medición de AFP por medio de radioinmunoanálisis (RIA) en suero (100 microlitros), al cual se le agregó

anticuerpo anti-AFP en tubo de ensaye incubándose por 12 horas a temperatura ambiente, posteriormente se agregó AFP marcada con yodo radiactivo (^{125}I) incubándose por 15 a 30 minutos. La muestra se centrifugó y

las cuentas radiactivas por minuto se midieron en el sedimento. El resultado es inverso a la concentración sérica de AFP. Los valores normales tienen un intervalo de 0 a 20 ng/ml.

Los pacientes incluidos fueron divididos en 3 grupos: grupo I (HC), grupo II (C) y grupo III (CHC). En los grupos I y II se llevaron a cabo dos determinaciones de AFP entre 4 y 24 meses después del diagnóstico y en el grupo III se hizo una.

Se realizó análisis estadístico por medio de medidas de tendencia central (medias y medianas), desviaciones estándar, χ^2 cuadrada y prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se compararon los niveles de AFP contra los hallazgos de la biopsia. Para los grupos I y II se complementó el análisis con seguimiento clínico. Se generaron curvas de característica operativa del receptor (R.O.C) para contrastar la sensibilidad y especificidad de la determinación de AFP a diferentes puntos de corte (17).

RESULTADOS:

Se estudiaron prolectivamente 101 enfermos: grupo I= 13, grupo II= 16, grupo III= 72 pacientes. El grupo I estuvo constituido por 11 enfermos con hepatitis de etiología viral (3 virus B y 9 virus C) y 2 con HC de etiología desconocida. El grupo II lo conformaron 4 con CHAN, 11 con CHPN y 1 con cirrosis biliar primaria (fase cirrótica). Del grupo III, 65 pacientes (90.2%) tenían CHC con C asociada.

La relación masculino: femenino (M:F) fué de 1:1 en el grupo III y de 2:1 en los grupos I y II. La edad media en el grupo total fue de 58 años (dispersión de 19 a 81) sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos estudiados.

Cuarenta y nueve pacientes (38%) presentaron valores normales de AFP independientemente del grupo al que pertenecieron. La AFP se encontró elevada en el 7.6% de pacientes del grupo I (mediana= 5 ng/ml), 37.5% del grupo II (mediana 12.5 ng/ml) y 63.8% del grupo III (mediana 46.4 ng/ml) alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0001$) cuando se compararon entre sí (fig. 3).

Solo 18 pacientes del grupo III (25%) mostraron valores de AFP por arriba de 300 ng/ml (tabla 1). La dispersión de los valores de AFP en estos enfermos varió de 301 a 50,000 ng/ml. Ninguno de los pacientes del grupo I ó II presentaron elevaciones de AFP >300 ng/ml (tabla 1).

anticuerpo anti-AFP en tubo de ensaye incubándose por 12 horas a temperatura ambiente, posteriormente se agregó AFP marcada con yodo radiactivo (^{125}I) incubándose por 15 a 30 minutos. La muestra se centrifugó y

las cuentas radiactivas por minuto se midieron en el sedimento. El resultado es inverso a la concentración sérica de AFP. Los valores normales tienen un intervalo de 0 a 20 ng/ml.

Los pacientes incluidos fueron divididos en 3 grupos: grupo I (HC), grupo II (C) y grupo III (CHC). En los grupos I y II se llevaron a cabo dos determinaciones de AFP entre 4 y 24 meses después del diagnóstico y en el grupo III se hizo una.

Se realizó análisis estadístico por medio de medidas de tendencia central (medias y medianas), desviaciones estándar, chi cuadrada y prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Se compararon los niveles de AFP contra los hallazgos de la biopsia. Para los grupos I y II se complementó el análisis con seguimiento clínico. Se generaron curvas de característica operativa del receptor (R.O.C) para contrastar la sensibilidad y especificidad de la determinación de AFP a diferentes puntos de corte (17).

RESULTADOS:

Se estudiaron prolectivamente 101 enfermos: grupo I= 13, grupo II= 16, grupo III= 72 pacientes. El grupo I estuvo constituido por 11 enfermos con hepatitis de etiología viral (3 virus B y 9 virus C) y 2 con HC de etiología desconocida. El grupo II lo conformaron 4 con CHAN, 11 con CHPN y 1 con cirrosis biliar primaria (fase cirrótica). Del grupo III, 65 pacientes (90.2%) tenían CHC con C asociada.

La relación masculino: femenino (M:F) fué de 1:1 en el grupo III y de 2:1 en los grupos I y II. La edad media en el grupo total fue de 58 años (dispersión de 19 a 81) sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos estudiados.

Cuarenta y nueve pacientes (38%) presentaron valores normales de AFP independientemente del grupo al que pertenecieron. La AFP se encontró elevada en el 7.6% de pacientes del grupo I (mediana= 5 ng/ml), 37.5% del grupo II (mediana 12.5 ng/ml) y 63.8% del grupo III (mediana 46.4 ng/ml) alcanzando diferencias estadísticamente significativas ($p=0.0001$) cuando se compararon entre sí (fig. 3).

Solo 18 pacientes del grupo III (25%) mostraron valores de AFP por arriba de 300 ng/ml (tabla 1). La dispersión de los valores de AFP en estos enfermos varió de 301 a 50,000 ng/ml. Ninguno de los pacientes del grupo I ó II presentaron elevaciones de AFP >300 ng/ml (tabla 1).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de AFP entre pacientes de los grupos I y II (7.57 ± 5.47 vs 7.29 ± 7.09 = grupo I; 28.53 ± 44.60 vs 24.76 ± 30.87 = grupo II) a lo largo de su seguimiento.

El análisis R.O.C. mostró un area bajo la curva de 0.75. La mayor sensibilidad y especificidad de la AFP para el diagnóstico presuntivo de CHC se encontró en 12.8 ng/ml (fig. 4).

DISCUSION:

El CHC es uno de los tumores de más difícil diagnóstico ante sus diferentes formas de presentación (20). La AFP se ha utilizado como prueba de detección temprana de esta neoplasia (1,4,15,23), sin embargo, aproximadamente el 20% de los CHC nunca la elevan (15,20), tumores pequeños (2 cm.) suelen cursar con valores normales (20), el grado de diferenciación de la neoplasia suele afectar la producción del marcador y enfermedades hepáticas que cursan RHC pueden producir elevaciones de la proteína (1,4,9,10,11,15,20). Lo anterior obliga a redefinir el uso clínico y la verdadera utilidad que la AFP tiene como marcador en pacientes con enfermedad hepática crónica (4,15,22).

Las enfermedades hepáticas crónicas estudiadas en el presente trabajo pueden cursar a través de su historia natural con elevaciones de los niveles de AFP (4,5,10,11,12,13,16). Se ha postulado que esta elevación se asocia a la presencia de RHC, sin embargo, no existen pruebas rápidas y sencillas que permitan demostrar dicha regeneración (18).

En nuestro estudio, los niveles de AFP mostraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos analizados (fig 3), sugiriendo que a mayor regeneración (CHC), mayor elevación de la glucoproteína. Otros autores han de hecho sugerido, que en varias condiciones hepáticas no neoplásicas, los niveles de AFP pueden reflejar el grado del proceso regenerativo hepatocelular (19). Estudios experimentales en ratas y ratones, han demostrado elevación de los niveles de AFP durante la fase regenerativa de hígados con daño experimentalmente inducido, encontrando una *correlación directa entre los niveles y la intensidad de la RHC* (21).

En hepatitis viral aguda, la elevación de AFP ha sido relacionada con el grado de destrucción hepatocelular (24). El comportamiento de la AFP en la hepatitis crónica es menos claro. Estudios en hepatitis B crónica han demostrado elevaciones de la AFP durante las fases de reactivación o exacerbación de la hepatitis (23,24), asociándose la alteración con fluctuaciones en los niveles de aminotransferasas. En nuestro trabajo, el 7.6% de los pacientes con HC mostraron elevación de AFP en comparación al 13-20% informado por otros autores (22,23,24). Esta diferencia pudiera estar en relación a la etiología de la hepatitis. En otras series predominó la HC por virus B (22,23,24), mientras que en la nuestra, el grupo predominante fue HC

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los valores de AFP entre pacientes de los grupos I y II (7.57 ± 5.47 vs 7.29 ± 7.09 = grupo I; 28.53 ± 44.60 vs 24.76 ± 30.87 = grupo II) a lo largo de su seguimiento.

El análisis R.O.C. mostró un área bajo la curva de 0.75. La mayor sensibilidad y especificidad de la AFP para el diagnóstico presuntivo de CHC se encontró en 12.8 ng/ml (fig. 4).

DISCUSION:

El CHC es uno de los tumores de más difícil diagnóstico ante sus diferentes formas de presentación (20). La AFP se ha utilizado como prueba de detección temprana de esta neoplasia (1,4,15,23), sin embargo, aproximadamente el 20% de los CHC nunca la elevan (15,20), tumores pequeños (2 cm.) suelen cursar con valores normales (20), el grado de diferenciación de la neoplasia suele afectar la producción del marcador y enfermedades hepáticas que cursan RHC pueden producir elevaciones de la proteína (1,4,9,10,11,15,20). Lo anterior obliga a redefinir el uso clínico y la verdadera utilidad que la AFP tiene como marcador en pacientes con enfermedad hepática crónica (4,15,22).

Las enfermedades hepáticas crónicas estudiadas en el presente trabajo pueden cursar a través de su historia natural con elevaciones de los niveles de AFP (4,5,10,11,12,13,16). Se ha postulado que esta elevación se asocia a la presencia de RHC, sin embargo, no existen pruebas rápidas y sencillas que permitan demostrar dicha regeneración (18).

En nuestro estudio, los niveles de AFP mostraron diferencias estadísticamente significativas en los grupos analizados (fig 3), sugiriendo que a mayor regeneración (CHC), mayor elevación de la glucoproteína. Otros autores han de hecho sugerido, que en varias condiciones hepáticas no neoplásicas, los niveles de AFP pueden reflejar el grado del proceso regenerativo hepatocelular (19). Estudios experimentales en ratas y ratones, han demostrado elevación de los niveles de AFP durante la fase regenerativa de hígados con daño experimentalmente inducido, encontrando una correlación directa entre los niveles y la intensidad de la RHC (21).

En hepatitis viral aguda, la elevación de AFP ha sido relacionada con el grado de destrucción hepatocelular (24). El comportamiento de la AFP en la hepatitis crónica es menos claro. Estudios en hepatitis B crónica han demostrado elevaciones de la AFP durante las fases de reactivación o exacerbación de la hepatitis (23,24), asociándose la alteración con fluctuaciones en los niveles de aminotransferasas. En nuestro trabajo, el 7.6% de los pacientes con HC mostraron elevación de AFP en comparación al 13-20% informado por otros autores (22,23,24). Esta diferencia pudiera estar en relación a la etiología de la hepatitis. En otras series predominó la HC por virus B (22,23,24), mientras que en la nuestra, el grupo predominante fue HC

por virus C. En nuestra serie la elevación de AFP no tuvo una correlación directa con la fluctuación de ALT y AST como han informado otros autores (4,18).

El 37.5% de nuestros pacientes con C mostraron elevación de AFP, cifra que coincide con los niveles encontrados por otros autores (15,22). Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la etiología alcohólica con los casos post-hepatitis. Otros grupos han sugerido un efecto estimulante del HBsAg en la RHC o los niveles de AFP (23,24). En este estudio sólo 3 pacientes tuvieron HBsAg positivo y ninguno de ellos tuvo AFP anormal.

La utilidad de la determinación seriada de AFP en cirróticos se ha estudiado demostrándose su valor en la detección temprana de CHC (4,15,23) y en la probable predicción de enfermedad rápidamente progresiva o con deterioro grave de la función hepática (4,20,23).

Existe gran controversia en la literatura médica en relación a los valores de AFP que deben ser considerados como "diagnósticos" de CHC (4,12,23), habitualmente se acepta que cualquier valor por arriba de 300 ng/ml es altamente sugestivo de CHC (4,20,22).

En nuestra serie solo el 25% de los pacientes del grupo III tuvieron AFP mayor de 300 ng/ml. En el 64% del grupo III se encontraron elevaciones entre 21 y 299 ng/ml de AFP, esta observación coincide con la de otros trabajos que afirman que el CHC con niveles de AFP menores de 20 ng/ml se ha incrementado en los últimos 10 años mientras que aquellos con niveles mayores de 10,000 ng/ml han disminuído en el mismo intervalo (15,20,22,23). Este fenómeno podría explicarse por diagnósticos más tempranos o ante la detección de tumores con menor producción de AFP (4,20).

Dado que el 90% de los enfermos con CHC presentaron C asociada, es imperativo realizar un seguimiento estrecho de pacientes con enfermedad hepática crónica con determinaciones seriadas de AFP para optimizar el diagnóstico temprano de CHC y así lograr instituir terapéuticas útiles que modifiquen el pronóstico típicamente mortal de esta neoplasia (4,15,20,22,23,24,25).

Aunque los niveles de AFP fueron útiles para diferenciar patología hepática neoplásica de no neoplásica, es necesario mencionar que existió una importante sobreposición de valores lo que en forma práctica demuestra que a niveles bajos, la RHC es habitualmente benigna, mientras que a valores altos (mayores de 300 ng/ml) estamos obligados a investigar exhaustivamente la presencia de CHC (1,4,12,15,19,20).

La curva R.O.C. mostró que a niveles de corte de 12.8 ng/ml podemos diagnosticar correctamente al 75% de los pacientes que cursan con CHC(17), lo cual plantea varios problemas. Primero, modificar los valores de normalidad de AFP hasta ahora utilizados (0-20 ng/ml). Segundo, encontrar, a valores bajos de AFP la forma de diferenciar RHC benigna de maligna (ante la gran sobreposición de valores observados). Tercero, sustituir o complementar

la determinación de AFP con otras pruebas de “detección temprana” sobre todo en casos en los que los valores de AFP son bajos y estamos ante patología hepática con potencialidad maligna (1,4,15,18,19,20,21,23).

Los hallazgos informados apuntan hacia el seguimiento cercano clínico, bioquímico y de imagen de pacientes con enfermedad hepática crónica. El confiar el futuro de nuestros enfermos a la única determinación de un marcador tumoral con cuestionable sensibilidad y especificidad (2,4,5,6,9,10,11,12) ofrece desventajas evidentes que deberán ser superadas con investigaciones futuras. La determinación de AFP deberá seguir vigente sólo en la medida que sea utilizada en forma complementaria a una evaluación completa y ante la detección de valores anormales, el médico se verá obligado a reevaluar individualmente cada paciente.

CONCLUSIONES:

- 1) Los padecimientos que cursan con regeneración hepatocelular pueden elevar los niveles de AFP.
- 2) Los niveles de AFP pueden sugerir la variedad de regeneración presente, neoplásica (CHC) ó no neoplásica (HC, C) ante niveles mayores de 300 ng/ml.
- 3) La especificidad y sensibilidad del método tienen una relación directa con los niveles de detección.
- 4) En esta serie solo el 25% de los pacientes con CHC mostraron niveles "diagnósticos" de AFP.
- 5) El seguimiento de pacientes con enfermedades que cursan con RHC a través de determinaciones seriadas de AFP pueden ser útiles en el diagnóstico temprano de CHC

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Sell, S. "Detection of cancer by tumor markers in the blood: a view to the future" *Crit. Rev. Oncog.* 1993; 4(4): 419-33.
- 2) Rouslahti, E., Seppälä, M. "Studies of carcinofoetal proteins III. Development of a radioimmunoassay for alpha-feto protein: demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults" *Int. J. Cancer.* 1971; 8: 374-83.
- 3) Gibbs, PEM., Zielinski, R., Boyd, C. et al. "Structure polymorphism and novel repeated DNA elements revealed by a complete structure of human alpha-fetoprotein gene" *Biochemistry.* 1987; 26:1332-43.
- 4) Taketa, K. "alpha-fetoprotein: reevaluation in Hepatology" *Hepatology.* 1990;12: 1420-32.
- 5) Alpert, E. "Human alpha1-fetoprotein" In Okuda, K., Peters, R.L. eds. *Hepatocellular carcinoma.* N. York. Wiley and sons, 1976:353-67.
- 6) Tsuchida, Y., Endo, Y, Saito., S., Kaneko, M., et al. "Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy" *J. Pediatr. Surg.* 1978; 13:155-6.
- 7) Parmelee, DC., Evenson, MA., Deutsch, HF. "The presence of fatty acids in human alpha-fetoprotein" *J. Biol. Chem.* 1978; 253: 2114-19.
- 8) Murguita, R., Tomasi, T. "Suppression of the immune response by alpha-fetoprotein. *J. Exp. Med.* 1975; 141: 269-86.
- 9) Chandra, R.K., Madhavankutty, K., Way, R.C. "Serum alpha-fetoprotein levels in patients with cystic fibrosis and their parents and siblings" *Br. Med. J.* 1975; 29: 714-16.
- 10) Silver, H.K.B., Deneault, J., Gold, P. Thompson, W.G. et al. "The detection of alpha-1-fetoprotein in patients with viral hepatitis" *Cancer Res.* 1974; 34: 244-47
- 11) Greenberg F., Ross, E., Alpert, E. "Hereditary persistence of alpha-fetoprotein" *Gastroenterology* 1990; 98: 1083-85.
- 12) Chen, D.S., Sung, J.L. "Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma" *Cancer* 1977; 40:779-83.

- 13) Alpert, E., Feller, ER. "alpha-fetoprotein (AFP) in benign liver disease: evidence that normal liver regeneration does not induce AFP synthesis" *Gastroenterology*. 1978; 74: 856-58.
- 14) Greenberg F, Rose E, Alpert E. "Hereditary persistence of alpha-fetoprotein" *Gastroenterology* 1990; 98: 1083-85.
- 15) Wepsic, HT, Kirkpatrick. A. "Alpha-fetoprotein and its relevance to human disease" *Gastroenterology* 1979; 77: 787-96.
- 16) Lehmann. FG., Wegener, T. " Alpha-fetoprotein in liver cirrhosis I. prognostic and diagnostic significance of the transient rise of serum alpha-fetoprotein. In. Lehmann FG. ed. *carcinoembryonic proteins*. Vol I Amsterdam. Holland. Biomedical Press 1979: 219-31.
- 17) McNeil, BJ., Keeler, E., Adelstein, SJ. "Primer on certain elements of medical decision making" *N. Eng. J. Med.* 1975; 293: 211-15.
- 18) Bloomer, JR., Waldmann, TA., McIntire, R., Klatzkin, G. "Serum alpha-fetoprotein in patients with massive hepatic necrosis" *Gastroenterology* 1977; 72: 479-82.
- 19) Rouslahti, E., Salaspuro, M., Pihko, H., Andersson, L. et al. "Serum alpha-fetoprotein: diagnostic significance in liver disease. *Br. Med. J.* 1974;8: 527-29.
- 20) Nomura, F., Ohnishi, K., Tanabe, Y. " Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels" *Cancer*. 1989; 64: 1700-07.
- 21) Bakhirov R.D. "Alpha-fetoprotein syntesis induced by liver damage" *Byuleteen' eksperimental' noi Biologii i mediciny* 1968; 2:45.
- 22) Chen, DS., Sung, JL. "Relationship of hepatitis B surface antigen to serum alpha-fetoprotein in nonmalignant diseases of the liver" *Cancer* 1979;44: 984-92.
- 23) Di Bisceglie, AM., Hoofnagle, JH. "Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B" *Cancer* 1989; 64: 2117-20.
- 24) Liaw, YF., Tai, DI., Chen, TJ. Chu, C., Huang MJ. "Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging necrosis and hepatocellular carcinoma" *Liver* 1986; 6: 133-37.

25) Kershenobich, D., Zapata, L., Sánchez, A., Olivera MA. "Trasplante hepático ortotópico en pacientes con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. Informe de cuatro casos" Rev. Gastroenterol. Mex. 1993; 58: suppl. 331 (abst)

26) Miyazaki, J., Endo, Y., Oda, T. "Lectin affinities of alpha-fetoprotein in liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and metastatic liver tumor" Acta Hepatol. Jpn. 1981; 22: 1559-68.

27) Taketa, K., Ichikawa, E., Umetsu, K., Susuki, T. " Allomyrina dichotoma lectin non-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma and other tumors: comparison with Ricinus communis agglutinin-I" Cancer Lett 1986; 31: 325-31.1

**FIGURAS
Y
TABLAS**

CAUSAS DE ELEVACION DE ALFA-FETOPROTEINA

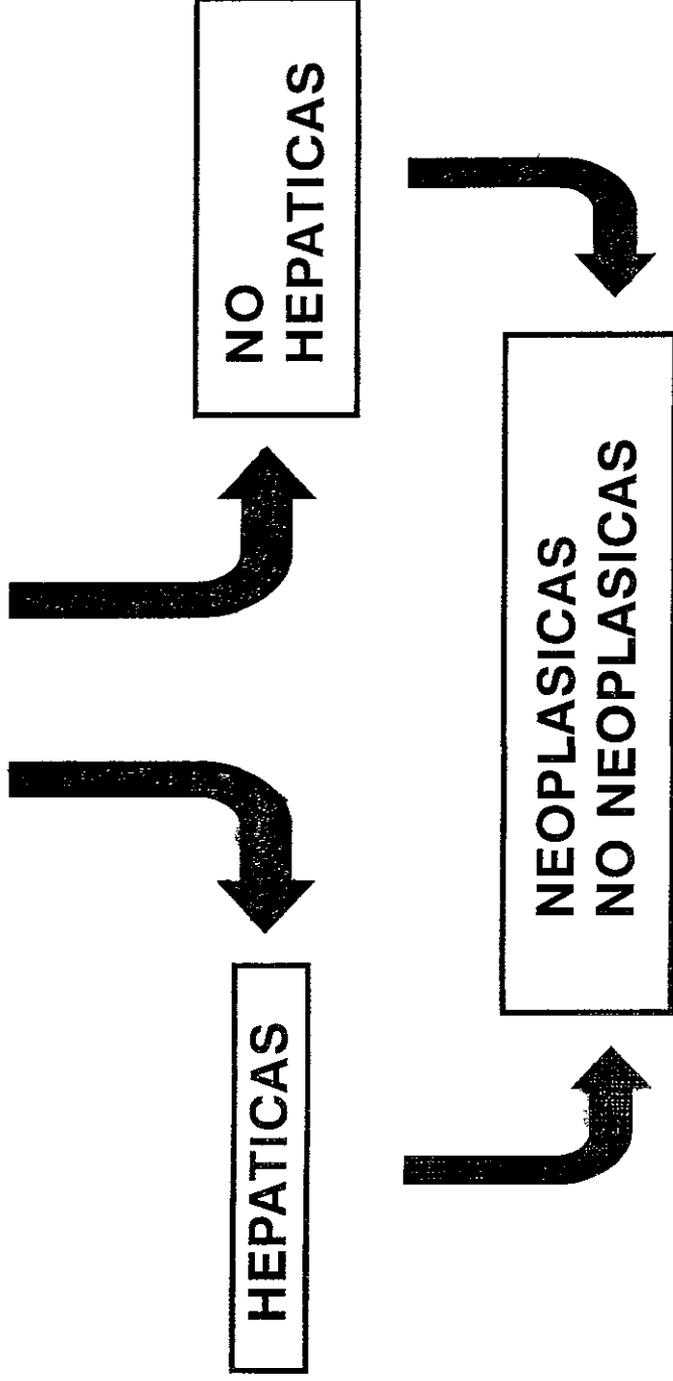
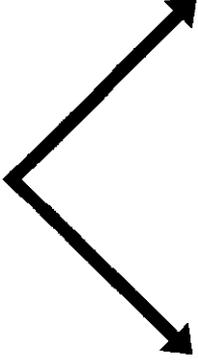


Figura 1: causas hepáticas y no hepáticas de elevación de AFP

ELEVACION DE AFP ORIGEN NO HEPATICO



NEOPLASIAS:

- *renal
- *saco vitelino
- *pulmón
- *páncreas
- *leucemia

NO NEOPLASICAS:

- * esferocitosis
- * embarazo
- * malformación fetal
- * fibrosis quística
- * tirosinemia

Figura 2: causas no hepáticas de elevación de AFP

RESULTADOS

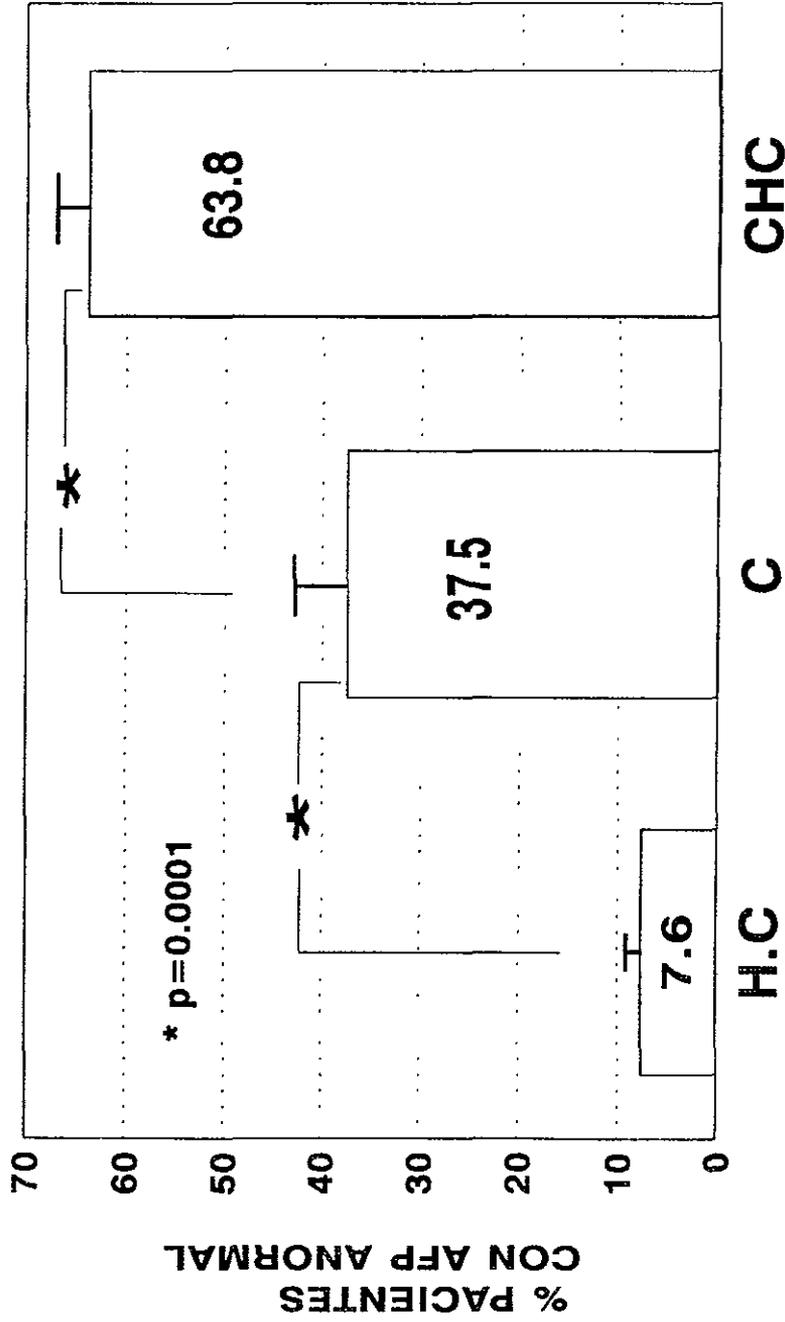


Figura 3: valores anormales de AFP por grupo; HC= hepatitis crónica, C= cirrosis, CHC= carcinoma hepatocelular

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD A DIFERENTES PUNTOS DE CORTE

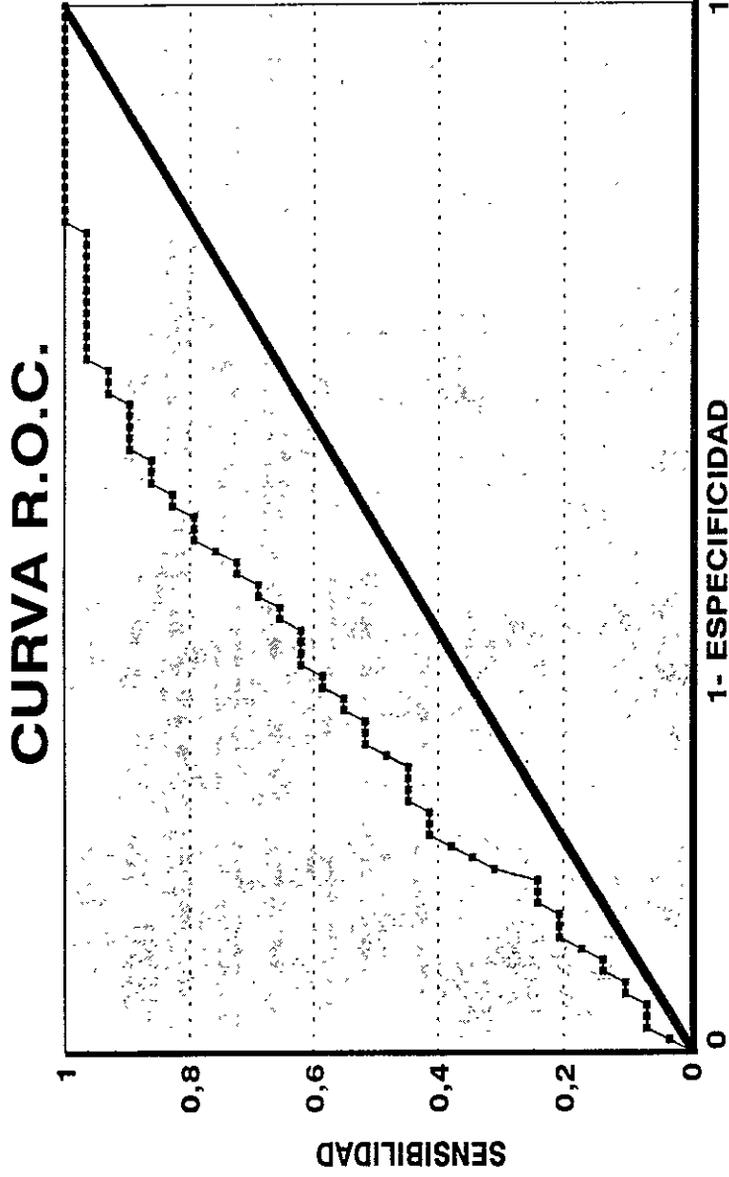


Figura 4: muestra un area bajo la curva de 0.75. La mayor sensibilidad y especificidad de la determinación de AFP se encontró a 12.8 ng/ml

RANGOS DE AFP

GRUPO	AFP (ng / ml)		
	<20 n (%)	>20 <300 n (%)	>300 n (%)
I (n = 13)	12 (92.4)	1 (7.6)	0 (0)
II (n = 16)	10 (62.5)	6 (37.5)	0 (0)
III (n = 72)	27 (37.5)	27 (37.5)	18 (25)

Tabla 1: valores de AFP por grupo.