

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

**Comparación de los niveles séricos de alfa-fetoproteína
(AFP) con el diagnóstico por imágenes en patología hepática**



Informe de Tesis

Presentado por

MANUEL ALBERTO GARCIA CASTILLO

Para optar al título de

QUIMICO BIÓLOGO

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

Guatemala, abril de 1996

K
AG
1000
15

JUNTA DIRECTIVA DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

DECANO	LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
SECRETARIA	LICDA. ANA LUCRECIA FORTUNY DE ARMAS
VOCAL I	LIC. MIGUEL ANGEL HERRERA GALVEZ
VOCAL II	LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
VOCAL III	LIC. RODRIGO HERRERA SAN JOSE
VOCAL IV	BR. ANA MARIA RODAS CARDONA
VOCAL V	BR. HAYRO OSWALDO GARCIA GARCIA

DEDICO ESTA TESIS

A DIOS

A MIS PADRES

Ing. Manuel de Jesús García Escobar
Alida Consuelo Castillo Segura
a quienes agradezco profundamente su
constante y perseverante ayuda
y el amor brindado.

A MIS HERMANOS

Jorge Mario, Flor de María, Alida del Carmen
y Juan Pablo
con mucho cariño.

A MIS ABUELOS

Miguel Angel García Hernández
Julia S. Escobar de García (Q.E.P.D.)
Virgilio Castillo González (Q.E.P.D.)
Juanita Segura de Castillo (Q.E.P.D.)
con mucho cariño.

A MIS TIOS Y PRIMOS con especial cariño.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

AL

P. Rafael Gama

con especial agradecimiento y cariño

AL LICEO JAVIER

A LA FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

A LA DIRECCION GENERAL DE ENERGIA NUCLEAR

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme permitido llegar a este momento tan especial de mi vida.

A mis padres, por todo el gran amor, comprensión y apoyo que me brindaron en todo momento.

A la Licda. Ma. Cecilia Sánchez por su valiosa asesoría.

A la Licda. Rosana Mazariegos por toda su importante colaboración.

Al Lic. Federico Nave por su colaboración en la elaboración y revisión de la tesis.

Al personal de la Dirección de Escuela de Química Biológica por su oportuna y eficiente colaboración.

Al personal de la Dirección General de Energía Nuclear y del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital General San Juan de Dios, especialmente a los doctores Goleath Gutiérrez, Armando Padilla, Bernardo Coronado, Eduardo Chajón y la Licda. Diana Freire, por toda su colaboración y apoyo.

A todas las personas que de una u otra forma colaboraron en la realización de este trabajo.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	3
3. ANTECEDENTES	4
3.1 Definición de marcador tumoral	4
3.2 Tipos de marcadores tumorales	6
3.3 La α -fetoproteína (AFP)	8
3.4 Técnicas de diagnóstico para la dosificación de la AFP	10
3.5 La AFP en la enfermedad del hígado	12
3.6 La AFP en otras enfermedades	42
4. JUSTIFICACIONES	43
5. OBJETIVOS	44
6. HIPOTESIS	45
7. MATERIALES Y METODOS	46
7.1 Universo de trabajo	46
7.2 Medios	46
7.3 Procedimiento	48
7.4 Diseño experimental	50
8. Resultados	54
9. Discusión de resultados	58
10. Conclusiones	62
11. Recomendaciones	63
12. Referencias	64
13. Anexos	70

1. RESUMEN

Para el presente trabajo de tesis se determinó la sensibilidad y especificidad de la medición sérica de AFP por el método del ensayo inmunoirradiométrico (IRMA). Para tal efecto, se realizó una recolección de muestras de sangre de 11 pacientes con carcinoma hepático (de los cuales 3 fueron con carcinoma primario y 7 con carcinoma secundario), 11 pacientes con cirrosis hepática alcohólica y 8 pacientes con hepatitis viral; haciendo un total 30 pacientes. Los pacientes fueron referidos de diferentes hospitales capitalinos y a todos les fue realizada una centellografía hepática. Además, se utilizó un grupo control conformado por 42 muestras de médicos residentes del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD). Las muestras de suero se procesaron en el laboratorio de Radioinmunoanálisis (RIA) del HGSJD, empleando reactivos donados por la Agencia Internacional de Energía Atómica (AIEA) (4). Los datos de cada paciente se recolectaron en una boleta previamente diseñada en donde se incluyeron los resultados de las pruebas. Los datos se analizaron estadísticamente, empleando la prueba de Kruskal-Wallis y una comparación descriptiva entre los resultados de los niveles de AFP encontrados y los estudios de imágenes centellográficas.

Los resultados mostraron que sí hubo diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos de patologías hepáticas y el grupo control ($p < 0.05$), por lo que las concentraciones séricas de AFP en los grupos de patologías estudiadas presentaron valores significativamente mayores a las

2. INTRODUCCION

Las enfermedades hepáticas son muy comunes en el hemisferio occidental, al cual pertenece nuestro país. Uno de los factores etiológicos principales de tales enfermedades es el alcoholismo crónico, lo que conduce a su principal secuela, la cirrosis, que junto con la hepatitis viral, pueden provocar la más mortal de las enfermedades del hígado, el cáncer hepático (1-3), por lo que es deseable el diagnóstico temprano. Esto se podría lograr con la cuantificación en suero de la alfa-fetoproteína o α -fetoproteína (AFP), de la que se ha reportado su elevación sérica en condiciones malignas del hígado, entre otras patologías, incluidas condiciones benignas del mismo órgano, como hepatitis viral y cirrosis (1,4). De lo anteriormente expuesto se deduce la importancia de determinar en varias afecciones hepáticas (cirrosis alcohólica, hepatitis viral y carcinoma hepático) la sensibilidad y especificidad de la medición de AFP en suero. Para este trabajo la medición de AFP se realizó usando el método de IRMA (ensayo inmunoradiométrico, en sus siglas en idioma inglés), para justificar su utilidad para el diagnóstico temprano de las enfermedades citadas, en especial del carcinoma primario hepático. También se comparó la dosificación de AFP por IRMA con métodos de diagnóstico por imágenes, como la centellografía.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

3. ANTECEDENTES

3.1 Definición de marcador tumoral

Un marcador tumoral es una anomalía específica para un tipo particular de malignidad. Empleando el término en un sentido más restrictivo, un marcador tumoral es una macromolécula producida en circunstancias y cantidades anormales y secretada a los diversos fluidos del organismo (suero, orina, etc.) (1). La simple presencia y cambios de concentración de tales moléculas pueden ser empleadas para diagnosticar o monitorear la existencia o el desarrollo de tumores malignos (5,6). Esto sucede porque las células neoplásicas tienen un comportamiento biológico diferente del presentado por las células normales, siendo traducido tal comportamiento en una pérdida del control de su desenvolvimiento, caracterizado por un desvío de su origen y de su expresión fenotípica. Esta anomalía se traduce bioquímica e inmunológicamente por la liberación de los mencionados marcadores por las células cancerosas (7). Asimismo, tales sustancias pueden ser excretadas como respuesta del organismo al tumor (5).

Los métodos de ensayo de laboratorio sobre un espécimen de fluido biológico, generalmente suero, para la detección o dosificación de los marcadores tumorales pueden ser de gran ayuda al clínico en varias maneras: para el monitoreo de individuos en alto riesgo de presencia de malignidades; para el propio diagnóstico de la malignidad; para el monitoreo de efectividad de la terapia; para establecer prognosis

indican una pobre prognosis y en algunas malignidades pueden indicar la necesidad de un tratamiento más agresivo. Los marcadores tumorales tienen mayor valor cuando son usados para monitorear la terapia en pacientes con cáncer difundido. Casi todos los marcadores muestran alguna correlación con el curso clínico de la enfermedad, con una elevación del marcador en cualquier etapa, declinando a un nivel normal después de una intervención curativa. Una enfermedad recurrente puede ser acompañada por niveles incrementados del marcador, pero los marcadores pueden detectar tal recurrencia oculta en sólo algunas enfermedades, para así facilitar un segundo intento de cura. A pesar de que parece improbable que un marcador tumoral ideal sea identificado para cada malignidad, se dispone actualmente de algunos marcadores funcionales. Incrementando el conocimiento acerca de las capacidades y limitaciones de los marcadores tumorales existentes se facilitará su uso de una manera juiciosa para el diagnóstico y tratamiento del cáncer (8). Por otra parte, es interesante acotar que en los hospitales frecuentemente son solicitadas pruebas innecesarias de marcadores tumorales que desembocan en gastos económicos también innecesarios, ya que las pruebas son clínicamente irrelevantes (12).

3.2 Tipos de marcadores tumorales

Según la naturaleza de las moléculas los marcadores tumorales pueden clasificarse así (9):

- Inmunológicos: antígenos y anticuerpos, incluyendo los llamados antígenos oncofetales.
- Hormonas: hormonas ectópicas.
- Enzimas: principalmente fosfatasas.
- Productos metabólicos: particularmente poliaminas.
- Proteínas plasmáticas: como ferritina y ceruloplasmina.
- Productos de la degradación de las proteínas.

Según el lugar de procedencia los marcadores tumorales pueden clasificarse así (1):

- marcadores eutópicos: los cuales son normalmente producidos por el organismo en lugares habituales. Niveles elevados de tales sustancias pueden indicar la presencia de tumores malignos.
- marcadores ectópicos: los cuales se producen en lugares no habituales en presencia de un cáncer, como respuesta del organismo al tumor.

Los marcadores llamados oncofetales son producidos normalmente durante diversos periodos de la vida embrionaria y fetal. Pueden encontrarse en niveles muy reducidos en niños y adultos normales, pero reaparecen en niveles altos en algunos tumores malignos. Ejemplos de marcadores oncofetales son la AFP y el antígeno carcinoembrionario (ACE o CEA, según las siglas en español o en inglés respectivamente) (1,6,13).

3.3 La α -fetoproteína

La AFP humana es una α -1-globulina con características físicas y químicas similares a las de la albúmina (14,15). Contiene 590 aminoácidos y su secuencia ha sido clarificada. La AFP es realmente una glicoproteína con un contenido de carbohidratos de cerca del 3.4 por ciento; su peso molecular varía según la literatura consultada: entre 61,000 a 70,000 daltons según Bergstrand (14), 65,000 daltons según Pleeachinda (16) y 70,000 daltons según Furtillo (17). El punto isoelectrico de la AFP es de 4.7 (18).

La AFP fue identificada por primera vez por Pedersen, en 1944, demostrando su presencia en el suero bovino fetal; esta proteína fue denominada fetuina (14,16). En 1956 la AFP fue descubierta en el suero de fetos humanos por Bergstrand y Czar (6,10,14,16). Más tarde fue demostrada su presencia en muchas especies de mamíferos (14).

3.3.1 Papel fisiológico de la AFP

La función biológica de la AFP no está realmente esclarecida del todo. Se ha postulado que la AFP pudiera ser una proteína transportadora de otras moléculas (14). Esto ha sido demostrado en la rata, en la cual la AFP transporta estrógenos; sin embargo, la AFP humana parece carecer de esta propiedad (14). La bilirrubina se une tanto a la AFP humana y bovina pero esto es probablemente debido a su similitud con la albúmina y no como su verdadera función (14). Se han encontrado niveles elevados de AFP en ictericia neonatal, lo cual puede ser reflejo

se sitúa entre las 12 (20,21) y 13 (5,14,15) semanas con valores de 3×10^6 – 4×10^6 ng/ml (3–4mg/ml) (20,21).

Después del pico de concentración ya citado, la concentración de AFP declina gradualmente hasta alcanzar 1×10^4 – 1.5×10^5 ng/ml al nacer (13–15,21). Al año de vida los valores disminuyen a valores semejantes a los del adulto normal. Estos valores también varían con la literatura consultada: < 20 ng/ml (1), 15 ng/ml (13) y 1–3 ng/ml (7). Alexander y colaboradores afirman que la concentración normal adulta se alcanza al final del segundo año de vida con 30 ng/ml (20).

En cuanto a la madre, la concentración sérica de AFP se incrementa y alcanza un nivel de 500 ng/ml a las 30 semanas de gestación para luego caer a niveles normales después del parto (7,14).

3.4 Técnicas de diagnóstico para la dosificación de la AFP

Las diferentes técnicas de diagnóstico para dosificar la AFP se basan en la reacción elemental de la inmunología: la reacción antígeno-anticuerpo. Antiguamente la técnica de rutina para la medición de AFP fue la inmunodifusión (ID) de Duchterlony (micro-Duchterlony) y la inmunodifusión radial, ambas en agar gel (21–24). También se ha utilizado contrainmunolectroforesis (17). Estos métodos no son capaces de detectar los rangos más bajos de la concentración de AFP (23).

La técnica de radioinmunoensayo (RIA, por sus siglas en inglés) ha demostrado ser mucho más sensible que las técnicas de

BIBLIOTECA CENTRAL
 DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

específico; el Ag a ser medido es agregado y se hace reaccionar. También es agregado un anticuerpo marcado, el cual se acopla al complejo entero (se forma el "sandwich"). Si más Ag está presente en el sistema, más del segundo Ac (el marcado) se unirá. Luego de la centrifugación y lavado se remueve el sobrenadante y se mide la radiación del tubo en el contador gamma. El número de cuentas es proporcional a los niveles del Ag (sustancia a medir) en la muestra, ya que la radiactividad es una función de la concentración del Ag (ver gráfica 1) (4,13,25,26).

El método de IRMA tiene varias ventajas sobre el RIA convencional, como la de evitar la necesidad de iodinar el Ag (ligando), que puede prevenir cambios moleculares en el propio Ag como resultado del proceso de iodinación. Además los Ac iodinados son muy estables y pueden ser almacenados por períodos largos (25,26).

El IRMA ofrece mayor sensibilidad y obvia la necesidad de la fase de separación en el ensayo, en el caso de poseer tubos revestidos de Ac, que facilita el manejo técnico de los reactivos. Además, actualmente se cuenta con la ventaja del uso de los Ac monoclonales, que son únicos y específicos contra un determinado Ag (4,26).

3.5 La AFP en la enfermedad del hígado

Antes de tratar con el diagnóstico de diversas enfermedades del hígado con la medición de AFP y otras técnicas diagnósticas,

3.5.1.1 Patogénesis

Mientras los datos de la patogénesis de la hepatitis A, NANB y delta son muy limitados, la evidencia sugiere que las manifestaciones clínicas y los resultados que siguen a las lesiones hepáticas asociadas a la infección del VHB, son determinadas por las respuestas inmunológicas del hospedero (1,29). La existencia de portadores sanos de la hepatitis B con histología y función del hígado normales sugiere que el virus no es directamente citopático (1). Ciertos estudios sugieren que el HBcAg (Ag core del VHB), presente en cantidades pequeñas en la superficie del hepatocito, es el Ag blanco viral que, con los Ag del hospedero, invita a las células T citotóxicas a destruir a los hepatocitos con el VHB. En cuanto a las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda, se han atribuido a complejos inmunes que causan daño tisular (1,27).

3.5.1.2 Características de los exámenes de laboratorio

Las aminotransferasas o transaminasas séricas, AST (aspartato aminotransferasa) y ALT (alanino aminotransferasa) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis viral aguda, esto antes de la elevación del nivel de la bilirrubina (1). Sin embargo, el nivel agudo de las enzimas anteriores no se correlaciona bien con el grado de daño hepático. Niveles pico varían de 400 a 4000 UI (unidades internacionales) o más; estos datos son usualmente alcanzados al tiempo que el paciente está clínicamente icterico (1,29). A

la 5'-nucleotidasa suelen ser hasta 5 veces superiores a las normales (27). Las cifras de albúmina sérica, protrombina y amoniaco son normales en este tipo de hepatitis, mas las alteraciones de estas cifras pueden hacer sospechar la presencia de una hepatitis vírica fulminante o de una hepatitis crónica (27).

La neutropenia y la linfopenia son transitorias y seguidas de una relativa linfocitosis. La presencia de linfocitos atípicos es común durante la fase aguda, variando de 2 a 20 por ciento. La medición del tiempo de protombina es importante, ya que un valor prolongado puede reflejar un severo defecto sintético significando una necrosis hepatocelular severa y un peor pronóstico. Ocasionalmente un tiempo de protrombina prolongado puede ocurrir con niveles leves de bilirrubina y de las aminotransferasas (1,27).

En pacientes con una hepatitis viral severa ocasionalmente se puede dar hipoglicemia, debida a prolongados náusea y vómitos, inadecuada ingesta de carbohidratos y reservas pobres de glicógeno en el hígado. La fosfatasa alcalina puede estar normal o levemente elevada con niveles que van de 80 a 240 UI/ml, mientras que una baja en la albúmina sérica no es común en la enfermedad que no se complica. En algunos pacientes se ha notado esteatorrea leve y transitoria, así como escasa hematuria y proteinuria (1,27,29).

Una elevación difusa pero leve de la fracción de la gamma globulina es común durante la hepatitis viral aguda. Existe una

se presentan con síntomas y signos de encefalopatía y, de hecho, muchos progresan a un coma profundo (1,27,29).

El hígado es usualmente pequeño, blando y amarillo y el tiempo de protombina excesivamente prolongado (1,27).

La combinación de un hígado rápidamente encogible en su tamaño, niveles de bilirrubina que se incrementan también rápidamente y marcada prolongación del tiempo de protombina, junto a signos clínicos de confusión, desorientación, somnolencia, ascitis, y edema, indican que el paciente tiene falla hepática con encefalopatía (1,27,29). Es común el edema cerebral, hemorragia gastrointestinal, sepsis, falla respiratoria, colapso cardiovascular, y falla renal, los cuales son eventos terminales (1,27,29).

La mortalidad es excesivamente alta, mayor del 80 por ciento en pacientes con coma profundo, pero los pacientes que sobreviven pueden tener una recuperación bioquímica e histológica completa (1,29).

Otra complicación es la hepatitis crónica activa, que es la más tardía y se da en aproximadamente 1 a 3 por ciento de los casos. No se conoce el motivo por el que algunos enfermos con infección viral desarrollan la enfermedad crónica, aunque la inmunosupresión producida por una patología de base o ciertos medicamentos puede ser importante (1,27). Este cuadro se presenta cuando hay falta de una resolución de los síntomas de la enfermedad aguda; con la presencia de necrosis hepática multilobular o en puente, en biopsia hepática; falla en la

En la hepatitis crónica activa hay una continua necrosis hepática, inflamación activa y fibrosis que pueden conducir o ser acompañados por fallo hepático, cirrosis y muerte (1,6,27).

3.5.3 Cirrosis

Es una entidad patológica definida que es asociada a un espectro de manifestaciones clínicas características. Las características patológicas cardinales reflejan una lesión crónica irreversible del parénquima hepático e incluye fibrosis extensa en asociación con la formación de nódulos regenerativos (1,27,29)

Estas características resultan de una necrosis del hepatocito, colapso de la red reticular con deposición subsecuente de tejido conectivo, distorsión del manto vascular y regeneración nodular del remanente del parénquima hepático (1,27,29). El proceso patológico debe de ser visto como el camino final de muchos tipos de lesión hepática. Las características clínicas de la cirrosis derivan de las alteraciones morfológicas y a menudo reflejan la severidad del daño hepático más bien que la etiología de la enfermedad hepática subyacente. La pérdida de la masa funcional hepatocelular puede conducir a ictericia, anemia, coagulopatía y a una variedad de anormalidades metabólicas; fibrosis y vasculatura distorsionada conducen a hipertensión portal y sus secuelas, incluyendo várices gastroesofágicas y esplenomegalia. Ascitis y encefalopatía hepática resultan tanto

BIblioteca Central
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

inducidas por el alcohol. Las principales son: el hígado graso alcohólico (o esteatosis) y la hepatitis alcohólica. Las tres entidades mencionadas (esteatosis, hepatitis y cirrosis) no obligadamente son etapas sucesivas de la hepatopatía alcohólica, pero raramente se encuentran en forma pura, y las características de cada una pueden estar presentes en varios grados en un sólo paciente (1,2,27).

La hepatopatía es independiente del tipo de bebida en cuanto al deterioro estructural y funcional, y lo más peligroso es beber en forma continuada. Se han establecido tres niveles de bebedores en el consumo diario de alcohol y riesgo de hepatopatía: a) menos de 80 g, escaso riesgo; b) más de 80 g y hasta 160 g, consumo peligroso, y c) más de 160 g, 25 veces más riesgo que en el grupo A (2).

Está comprobado que no todos los que ingieren alcohol en dosis elevadas y en forma continuada y prolongada padecen de una hepatopatía alcohólica, lo que hace pensar en una susceptibilidad o en el concurso de otros factores causales genéricos o adquiridos. Otro elemento a considerar es el alcoholismo familiar, donde además de los hábitos que atañen a la convivencia, debe considerarse una especial susceptibilidad a padecer esos procesos que podría surgir de una anomalía del sistema enzimático. Aún cuando la malnutrición *per se* no parece conducir a una cirrosis, es posible que factores nutricionales puedan aumentar los efectos dañinos de la ingesta crónica de alcohol en el hígado (1,2,30).

3.5.4 Carcinoma del hígado

3.5.4.1 Carcinoma hepático primario

Los carcinomas de origen hepático pueden ser de células hepáticas (hepatocelulares), de células del conducto biliar (colangiocelulares) o de origen mixto. El carcinoma hepatocelular (carcinoma primario de células hepáticas) es responsable de un 80 a 90 por ciento de los carcinomas hepáticos (1,27,29).

Este tipo de cáncer es uno de los tumores más comunes en el mundo, con un estimado de 500,000 a 1 millón de nuevos casos al año. Es particularmente común en ciertas regiones de Asia y el Africa al sur del Sahara, donde la incidencia anual varía hasta 500 casos por 100,000 personas (27,32).

En cambio, en Occidente (incluida Guatemala), el carcinoma hepático primario representa sólo el 1-2 por ciento de todos los tumores malignos encontrados al momento de la autopsia (1,32).

El hepatocarcinoma se presenta de 2 a 4 veces con más frecuencia en hombres que en mujeres (1). En Guatemala, según las estadísticas más recientes (1990) la incidencia es casi igual (16 por ciento de los casos masculinos contra 14 por ciento de los casos femeninos) (33).

Como factores etiológicos se pueden mencionar los siguientes:

1. Enfermedad hepática crónica (alcohólica, metabólica, o idiopática) (1,27,29). A propósito del alcohol, que puede inducir a la cirrosis (considerada una lesión hepática

superior derecho, son las mayores quejas en más de la mitad de los casos. Otras características clínicas deberían alertar al médico para el diagnóstico, como una masa en el hígado, particularmente si es suave; la presencia de un enrojecimiento, como por fricción, encima de donde está el hígado y ascitis con matiz sanguinolento (hemoperitoneo), ésto en el 20 por ciento de los casos (1,27,29). En raras ocasiones pueden encontrarse otras alteraciones, como policitemia, hipoglicemia, porfiria adquirida, hipercalcemia y disglobulinemia. La ictericia es característica sólo en el colangiocarcinoma, pero es relativamente poco común en el carcinoma hepatocelular, en ausencia de enfermedad hepática activa. Anemia, fosfatasa alcalina elevada, elevación de las transaminasas, deshidrogenasa láctica, 5'-nucleotidasa y la γ -glutamilttransferasa son hallazgos de laboratorio. Las dos últimas están elevadas en un 90 por ciento de los pacientes, a menudo en forma desproporcionada a la elevación de otros parámetros de la función hepática (1,27,29).

Las anteriores características podrían sugerir la posibilidad de carcinoma primario del hígado. El diagnóstico es más seguro si se hace por medición de la AFP sérica, centellografía (cintigrafía), ultrasonido (US), tomografía axial computarizada (TAC), angiografía de las arterias hepáticas, biopsia percutánea del hígado, laparoscopia y laparotomía (1,27,29).

Con respecto al curso de la enfermedad, se puede decir que es fatal y usualmente rápido. Muchos pacientes mueren dentro de

El diagnóstico de este tipo de cáncer es usualmente similar al del carcinoma primario. La respuesta a todos los tipos de tratamiento también es muy pobre. Por consiguiente, el pronóstico es igual de pobre (1,27,29).

3.5.5 Uso de la dosificación de AFP y técnicas de diagnóstico por imágenes para el diagnóstico y seguimiento del carcinoma hepático y otras enfermedades del hígado

3.5.5.1 Historia

Abelev, en 1944, identificó una proteína sérica en ratas con hepatoma primario. Esta proteína era del mismo tipo de la AFP (6,17,18). Tatarinov, en 1964, demostró la AFP en el suero de pacientes con hepatoma primario, con lo que quedó demostrada como una proteína asociada a este tipo de tumor. Desde ése entonces se ha demostrado que la elevación de la AFP sérica arriba de los valores típicamente encontrados en individuos normales ocurre en algunas enfermedades malignas (15,18).

3.5.5.2 La AFP en desórdenes no neoplásicos del hígado

Elevaciones en la AFP sérica pueden ser encontrados en muchas enfermedades hepáticas no neoplásicas, como hepatitis viral, hepatitis por drogas, hepatitis crónica activa, cirrosis de diversas etiologías, enfermedad hepática alcohólica y enfermedad biliar extrahepática (14,19-22,36-42).

Los niveles de AFP en estos casos son usualmente moderados, pero valores mayores de 500 µg/L han sido ocasionalmente

pesar de que 13 de 75 pacientes (17 por ciento) con cirrosis tienen niveles reportados de AFP mayores de 50 µg/L, ninguno de los 113 pacientes con cirrosis, en un estudio de Pol y colaboradores, tuvieron niveles de AFP arriba del valor mencionado (36).

Bloomer y colaboradores encontraron que, de 77 pacientes estudiados, sólo los pacientes con hepatitis alcohólica tuvieron valores incrementados (21).

Las diferencias entre los resultados de los diferentes estudios no pueden ser fácilmente explicadas. Como razones para estas diferencias pueden proponerse la naturaleza de la población en estudio, el grado y la extensión de la necrosis celular resultante de la intoxicación alcohólica, el tiempo del muestreo de la sangre para los ensayos en relación al periodo de abuso del alcohol, hepatitis viral previa o presente, enfermedad metabólica hepática y exposición a agentes tóxicos diferentes al etanol. A propósito de este último, se ha reportado que deprime la concentración de AFP en ratas, con un incremento "de rebote" después de retirar la administración del alcohol (36).

Con respecto al valor pronóstico de los niveles séricos de AFP en enfermedades no malignas, hay que hacer notar que niveles incrementados de AFP indican una pobre prognosis con respecto al desarrollo de carcinoma hepatocelular (3,36,43-47).

Lehmann y Wegener, estudiando un gran grupo de pacientes con cirrosis hepática, encontraron que 27 por ciento de los pacientes con una concentración mayor de 50 µg/L desarrollaron

En otro estudio, con 260 pacientes cirróticos y con un seguimiento de 5 años, se llegó a la conclusión de que los pacientes que tuvieron niveles de AFP de 20 ng/ml o mayores, y que tenían elevaciones transitorias o ambas, estarían en el grupo de pacientes con "riesgo super-alto" de desarrollar carcinoma hepatocelular (45). Colombo y colaboradores encontraron que hay mayor riesgo en pacientes cirróticos que presentan niveles de AFP persistentemente elevados, comparados con aquellos que tienen niveles de AFP fluctuantes o consistentemente normales (48). Oka, concluyó que los pacientes con cirrosis tienen un alto riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, especialmente aquellos con HBsAg positivo (49).

3.5.5.2.1 Posibles mecanismos de la síntesis aumentada en desórdenes hepáticos no neoplásicos

Taketa, en experimentos con agentes hepatotóxicos, propuso que después de un daño hepático amplio, la capacidad incrementada de síntesis de AFP se debe a una diferenciación de los hepatocitos. También se ha propuesto que las interacciones celulares pueden ser importantes en la regulación de la síntesis de AFP en las células hepáticas (36).

Se ha reportado que hay evidencia de un factor de regulación de crecimiento de la síntesis de AFP bajo condiciones de cultivo celulares (36).

También se ha dicho que los incrementos de AFP obedecen a una proliferación de células hepáticas inmaduras por actividad degenerativa (36-38). Sin embargo, la ausencia de cambios en la

3.5.6.3 La AFP como marcador del carcinoma hepático

Muchas moléculas han sido propuestos como marcadores bioquímicos del cáncer hepático, pero la AFP permanece como el marcador más comúnmente usado (7,36).

En pacientes con cirrosis hepática donde no se sospecha malignidad extrahepática, una concentración sérica de AFP mayor de 500 $\mu\text{g/L}$ es considerada como altamente específica para diagnosticar carcinoma hepatocelular. La necrosis hepática masiva, por ejemplo debido a hepatitis viral o cirrosis, puede causar valores elevados limitando la especificidad de la prueba de AFP (35). Los resultados falsamente negativos representan también un problema (32,48,53).

Con respecto a los pacientes con infección viral, Wands y Blum afirman que es deseable medir la AFP en pacientes que son HBsAg positivos, con o sin cirrosis, al menos una vez y preferentemente 2 veces al año como una prueba inicial de monitoreo. Es en este grupo donde se tiene la mejor oportunidad de detectar tumores quirúrgicamente extirpables (32).

Lee y colaboradores, en un estudio reciente que hicieron para diferenciar el carcinoma hepatocelular de enfermedad hepática crónica, determinaron la especificidad y el valor predictivo de la AFP sérica en varios niveles de enfermedad hepática para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular. Ellos llegaron a la conclusión de que el status sérico del HBsAg debe de ser tomado en cuenta cuando la AFP sérica es medida como un test independiente para el diagnóstico de carcinoma

comportamiento serológico que tiene que ver con el aumento de diámetro de las lesiones (7).

También se ha afirmado que cerca de 2/3 de los pacientes con tumores pequeños, están evolucionando de forma asintomática y tienen valores séricos abajo de 200 ng/mL (7).

Por otra parte se ha reportado una reducción espontánea de los niveles séricos de AFP en pacientes con carcinoma hepatocelular, como consecuencia de la necrosis tumoral, lo cual es un hallazgo común en la etapa temprana del cáncer (7,39).

Este decremento se ha observado sin el correspondiente cambio en el tamaño del tumor. Sin embargo, el retorno a los valores altos previos ocurre usualmente en unos cuantos meses (53). En algunos otros casos existen decrementos paralelos de los niveles de la AFP y el tamaño del tumor (36).

Con respecto al curso del carcinoma hepatocelular se han reportado casos de regresión espontánea, aún con altos niveles de AFP demostrables (36). La AFP también es importante para monitorear la recurrencia de la neoplasia después de hepatectomías (7).

Con respecto a la especificidad y sensibilidad de la dosificación de la AFP por IRMA en enfermedades hepáticas, un estudio reciente ha encontrado sensibilidad y especificidad altas (100 por ciento y 89 por ciento respectivamente) con un punto de corte de 53 kU/L (56). Precisamente con respecto al punto de corte, otro estudio menciona que éste se reduce ostensiblemente con la dosificación por el método de IRMA, en

alteraciones de la coagulación, como fibrinógeno y des-r-carboxiprotombina; o alteraciones inmunológicas como el antígeno polipeptídico residual y el carbohidrato 19-9 (CA 19-9). Estos tienen sus limitantes en cuanto a su especificidad y sensibilidad, que no son muy altas (7,32,60-62).

3.5.5.4 Diagnóstico por gammagrafías (cintigrafías o centellogramas)

Las gammagrafías hepáticas son realizadas por la exploración externa del abdomen superior después de una inyección intravenosa de radiofármacos marcados con isótopos emisores de fotones gamma que son selectivamente asimilados por el hígado y detectados en una gammacámara (1). Estas técnicas tienen una limitada resolución espacial, dado que no permite un examen simultáneo de otras estructuras cercanas al hígado, las cuales son invisibles en la gammagrafía, ya que no acumulan el radiofármaco marcado; sin embargo, las técnica es relativamente no invasiva (63,64).

Existen básicamente 3 tipos de gammagrafías hepáticas. Las que usan coloides marcados radiactivamente, que son captados por las células de Kupffer y que permiten estimar el estado del parénquima hepático. El más usado es el sulfuro coloidal marcado con ^{99m}Tc (Tecnecio 99 metaestable). También se usan coloides con ^{113m}In (Indio 113 metaestable) y ^{198}Au (oro 198) (1,65).

Se han usado también derivados del IDA (ácido iminodiacético), como el DEIDA (ácido dietiliminodiacético), que

de la captación tumoral/no tumoral que permite una mejor selección de los tumores inoperables para una terapia localizada (65).

3.5.5.5 Diagnóstico por tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC utiliza una computadora para sintetizar las diferencias en absorción de un gran número de rayos X en una imagen coherente y en cortes transversales definidos. Este tipo de examen también es relativamente no invasivo, no siendo interferido por los gases intestinales como en el ultrasonido (1).

3.5.5.6 Diagnóstico por ultrasonido (US)

El US utiliza un cristal piezoeléctrico que genera ondas de sonido y que además sirve como un detector sensible de las ondas que son reflejadas por el órgano en estudio. El US es el método preferido para evaluar los conductos biliares y la vesícula biliar (1). También se afirma que es muy útil para el diagnóstico temprano del carcinoma hepatocelular (69).

Por otra parte, haciendo la comparación entre los métodos de diagnóstico ya mencionados, se puede afirmar que el diagnóstico por imágenes menos caro e invasivo es el US, mientras que el diagnóstico más caro es la TAC (66).

En un estudio con 341 pacientes, comparando la gammagrafía con la TAC en lesiones espacio ocupantes del hígado, se llegó a la conclusión de que ambos pudieron identificar lesiones

3.6 La AFP en otras enfermedades

La AFP también se muestra elevada en otras neoplasias, como el carcinoma de células germinativas (14,15,31) y el denominado recientemente blastoma adrenocortical (72).

También se han descrito elevaciones de la AFP en tirosinemia, ataxia telangiectasia (14), y en la fase de regeneración tisular en casos de absceso hepático amebiano (73). También se ha descrito la persistencia hereditaria de niveles altos de AFP (4).

4. JUSTIFICACIONES

Las enfermedades hepáticas representan un renglón importante dentro de la patología más frecuente en la población hospitalaria; dándose con mayor frecuencia hepatitis viral, cirrosis hepática y carcinoma hepático, en ese orden. Tales enfermedades se asocian en ocasiones a factores etiológicos (como el alcoholismo), los cuales se ha reportado que predisponen al desarrollo de procesos neoplásicos (1-3). La mayoría de estos procesos se manifiestan cuando ya está comprometido el órgano (1), por lo que el diagnóstico temprano mediante la medición de AFP sería de mucho beneficio para la detección y tratamiento de la afección.

Además, en Guatemala todavía no se ha hecho un estudio que demuestre la utilidad de la dosificación de AFP en las patologías descritas, ni una comparación entre la información que proporciona el diagnóstico por imágenes con la de los niveles séricos de AFP.

UNIVERSIDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

5. OBJETIVOS

5.1 General

Determinar los valores de AFP en suero humano en patología hepática.

5.2 Específicos

5.2.1 Evaluar la sensibilidad y especificidad de la medición de AFP por IRMA en cirrosis alcohólica, hepatitis viral y carcinoma hepático.

5.2.2 Comparar los resultados de los niveles de AFP en suero humano con la información proporcionada por la centellografía u otro tipo de diagnóstico por imágenes.

5.2.3 Determinar la utilidad de la medición de AFP en suero humano en otras patologías que no sean carcinoma de hígado.

6. HIPOTESIS

6.1 Los pacientes con lesiones hepáticas benignas presentan niveles más bajos de AFP en suero que los pacientes con enfermedades hepáticas malignas.

6.2 Las afecciones hepáticas como cirrosis alcohólica, hepatitis viral y carcinoma hepático presentan niveles anormales (o mayores que los normales) de AFP en suero humano.

6.3 La determinación de AFP como marcador tumoral es diagnóstica de carcinoma del hígado.

7. MATERIALES Y METODOS

7.1 Universo de trabajo

Para el universo de trabajo del presente estudio se utilizó como criterio de inclusión el diagnóstico de la condición clínica de los pacientes (con patología hepática). Estos fueron divididos en 3 grupos: 1) pacientes con cirrosis alcohólica; 2) pacientes con hepatitis viral y 3) pacientes con carcinoma hepático (tanto primario como metastásico). Se excluyeron los pacientes que no padecen las patologías hepáticas antes mencionadas.

7.2 Medios

7.2.1 Recursos humanos:

- Investigador: Br. Manuel Alberto García Castillo
- Asesora: Licda. María Cecilia Sánchez
- Colaborador: Br. Carlos Eduardo Chajón

7.2.2 Recursos materiales

7.2.2.1 Institucionales:

Laboratorio de RIA de la Sección de Bioquímica y Radiofármacos y Laboratorio de Imágenes Nucleares, Dirección General de Energía Nuclear-Hospital General San Juan de Dios (DGEN-HGSD).

7.2.2.2 Equipo de laboratorio:

- Contador de centelleo sólido tipo pozo Oakfield
- Centrífuga Damon/IEC Division
- Rotador LEEC
- Mezclador tipo Vortex Lab-Line Instruments

-Buffer concentrado

-Solución de lavado

7.3 Procedimiento

7.3.1 Recolección de muestras de sangre

A cada paciente se le extrajo una muestra de sangre de 10 ml aproximadamente. Cada paciente tuvo una boleta de recolección de datos que fue completada por el tesista con ayuda del médico tratante (ver anexos).

Después de la venipunción la sangre coagulada fue centrifugada y el suero se congeló a -20°C hasta el día en que fue procesada.

7.3.2 Ensayo

7.3.2.1 El método usado fue el método inmunoradiométrico de doble captura (4). Los ensayos fueron normalmente realizados con lotes de 100 tubos de ensayo conteniendo estándares, muestras de referencia y de los pacientes como se muestra en el siguiente resumen de los contenidos de los tubos de ensayo:

-Tubos 1-2: Cuentas totales:

200 μL del trazador

Se taparon estos tubos y se separaron hasta antes del conteo.

-Tubos 3-4: Tubos del enlace no específico (ENE):

225 μL del Buffer

220 μL del trazador

7.4 Diseño experimental

7.4.1 Diseño de muestreo y cálculo de la muestra

Se hizo un muestreo no probabilístico en el cual intencionalmente se seleccionaron aquellos pacientes que presentaban las patologías antes mencionadas.

Para calcular el tamaño de muestra, se hizo de la siguiente manera:

-No. de grupos que se compararon: 3 (cirrosis hepática, hepatitis viral y carcinoma hepático, según los criterios de inclusión y exclusión mencionados en el inciso 6.1)

-No. de muestra por grupo: n_j

-La hipótesis nula fue:

H_0 : Los grupos son iguales ($\mu_1 = \mu_2 = \mu_3$); donde μ = media poblacional.

-La hipótesis alternativa fue:

H_a : Al menos un grupo es diferente.

Así:

$$n_j = 2 \frac{NC^2 \sigma^2}{d^2} \quad (\text{Ecuación A})$$

Donde NC es el nivel de confianza, que se expresa en la siguiente fórmula:

$$NC = Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta} \quad (\text{Ecuación B})$$

Donde:

$-\alpha$ = la probabilidad de error I (que rechaza la H_0 verdadera) y que = 0.05 y,

7.4.2 ANALISIS

Para el análisis de los datos se planteó un análisis de varianza (ANDEVA) de una vía. Ya que no procedió, se realizó la prueba no paramétrica de ANDEVA llamada Kruskal-Wallis. Esta se realizó comparando un grupo control con los tres grupos de enfermedades y haciendo la comparación entre los 3 grupos. También se hizo la comparación entre los resultados del examen sérico con los de imágenes, ésto de una forma descriptiva.

Además se hizo el cálculo de la sensibilidad (S) y especificidad (E) basadas en las siguientes fórmulas:

$$S = \frac{VN}{VN + FN} * 100$$

$$E = \frac{VP}{VN + FP} * 100$$

Donde: -VP: Número de Verdaderos Positivos
 -VN: Número de Verdaderos Negativos
 -FP: Número de Falsos Positivos
 -FN: Número de Falsos Negativos

Se asumió como Verdaderos Positivos aquellos casos en los que coincidió el diagnóstico clínico positivo para enfermedad hepática con el valor sérico anormal de AFP. Se consideraron Verdaderos Negativos a aquellos casos en los cuales el diagnóstico clínico fue negativo para enfermedad hepática y presentaron un valor sérico de AFP normal. Como Falsos Positivos fueron considerados todos aquellos casos en los que hubo valores anormales de AFP y el diagnóstico clínico fue negativo para enfermedad hepática. Finalmente, los Falsos Negativos se

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 Biblioteca Central

B. RESULTADOS

En el presente estudio se determinó la sensibilidad y especificidad de la medición en suero de AFP por IRMA en 3 patologías hepáticas: 1) carcinoma hepático; 2) cirrosis hepática alcohólica y 3) hepatitis viral. Además se dispuso de un grupo control constituido por 42 médicos residentes del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD). Se utilizaron centellografías como confirmación diagnóstica.

Los resultados del presente estudio se presentan en las tablas 4 al 16. El promedio, la desviación estándar, la mediana y el rango de las concentraciones séricas de AFP encontradas en las patologías estudiadas se pueden observar en la tabla No. 4.

Las concentraciones de AFP encontrados en los 3 grupos de enfermedades ya descritos fueron evaluados por medio de la prueba de Bartlett la cual determinó la no homogeneidad entre los tres grupos, es decir, que las varianzas no son homogéneas (iguales), por lo que no procede el análisis de varianza paramétrico. En lugar del anterior se hizo la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, que determinó que las concentraciones de AFP en las tres patologías fueron significativamente diferente a las del grupo control ($p < 0.05$).

Asimismo se realizó el análisis estadístico de los tres grupos de enfermedades excluyendo al grupo control. En este caso tampoco se encontraron varianzas homogéneas por lo que se procedió a hacer la prueba de Kruskal-Wallis, la cual determinó

Se puede apreciar que en la tabla No. 10 (cirrosis) existe mayor número de pacientes con valores de AFP normales y centellografías patológicas (8 casos), que pacientes con valores de AFP normales con centellografías normales (2 casos). Solamente un caso presentó valores de AFP patológicos con centellografías patológicas.

Con respecto a la tabla No. 11 (carcinoma hepático) hay 7 casos con centellografía patológica y valores de AFP normales; en cambio sólo hay 4 casos que presentan evidencia patológica tanto con AFP como por centellografía.

La tabla No. 12 (hepatitis viral) muestra 6 casos con valor normal de AFP y centellografía patológica; apenas 1 caso con los dos exámenes patológicos y otro caso con los dos exámenes normales.

En la tabla No. 13 se muestra que la mayor parte de los pacientes estudiados son de sexo masculino en las tres patologías. Es interesante hacer notar que en los casos de cirrosis la totalidad de los pacientes son de sexo masculino.

En cuanto al promedio de las edades de los pacientes del estudio con respecto a las tres patologías (tabla No. 11), hay que acotar que todos los promedios muestran edades medias, siendo el mayor de 59 años para los pacientes masculinos en cáncer y el menor de 37 años para los pacientes masculinos en hepatitis viral.

En la tabla No. 15 se muestran las pruebas hepáticas convencionales, reportándolas como normales o alteradas o

9. DISCUSION DE RESULTADOS:

Inicialmente, hay que aclarar que el grupo de hepatitis es el menor del estudio debido a que hubo dificultad en cuanto a tener acceso a los pacientes, máxime porque la mayoría de los pacientes fueron ambulatorios y se necesitaba su participación voluntaria y muy pocos estaban hospitalizados.

Con respecto al grupo de cáncer hepático, los valores de AFP encontrados en los pacientes aparentan ser mayores a los valores encontrados en las otras patologías, sin embargo, el análisis estadístico (prueba de Kruskal-Wallis) demostró que no existe diferencia significativa entre las concentraciones séricas de AFP en los tres grupos ($p > 0.05$). También, en el mismo grupo hay concentraciones que presentan valores extremos por lo que existe una dispersión y afectan a la distribución (Tabla No.4); tales valores son de 636 kU/L y 0.54 kU/L que provocan que la distribución esté sesgada, por lo que la distribución no es normal. En este grupo se encontraron 7 pacientes con evidencia centellográfica altamente sugestiva de malignidad pero que presentan concentraciones de AFP normales; en estos casos es aconsejable hacer diluciones de las muestras ya que puede existir exceso de antígeno, por lo que pueden haber falsos negativos, según se ha reportado en estudios de otros países (74,75).

La mayoría de los pacientes del grupo de cirrosis fueron diagnosticados por estudios centellográficos (7 de 11 pacientes; tabla No. 5). Esto también se puede confirmar en las tablas 8 y

10. CONCLUSIONES

10.1 Los valores de concentraciones séricas de AFP de los 3 grupos de patologías hepáticas estudiados (cirrosis alcohólica, carcinoma y hepatitis viral) son significativamente diferentes a los valores del grupo control, por lo tanto, las concentraciones séricas de AFP en las anteriores patologías presentan valores significativamente mayores a los encontrados en el grupo control.

10.2 No existe diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de AFP para los pacientes con cirrosis hepática alcohólica, carcinoma hepático y hepatitis.

10.3 Los estudios centellográficos son más sensibles que la medición sérica de AFP en las patologías hepáticas estudiadas.

10.4 La sensibilidad de AFP más alta es de 36 por ciento, correspondiente a carcinoma hepático.

11. RECOMENDACIONES

11.1 Se recomienda en estudios posteriores que se abarque más pacientes y más tiempo de seguimiento de los mismos.

11.2 Se recomienda realizar estudios posteriores con otras enfermedades hepáticas, como abcesos amebianos y otras.

11.3 Con pacientes con alta sospecha de carcinoma hepático se recomienda hacer diluciones de la muestra de suero para la medición de AFP. Esto con el objeto de evitar falsos negativos.

12. REFERENCIAS

1. Braunwald E, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. 11 ed. New York: McGraw Hill Book Company, 1987. 2258p.
2. Anónimo. Hepatopatías y alcoholismo. Prensa med. argent. 1983;70:216-7.
3. Naccarato R, Farinati F. Hepatocellular carcinoma, alcohol, and cirrhosis: facts and hypothesis. Dig. Dis. Sci. 1991;36:1137-42.
4. Alpha-1-fetoprotein immunoradiometric assay. London: WHO Collaborating Centre for Immunoassay, Hammersmith Hospital, Doc. Tec., 1993. 10p.
5. Ruiz CA. Marcadores tumorales. Venezuela: Abbott Laboratories, Doc. Tec., 1992. 23p.
6. Kaplan LA, Pesce AJ. Química Clínica; técnicas de laboratorio-fisiopatología-métodos de análisis. teoría, análisis y correlación. Patrone U, trad. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A., 1988. 1739p.(p.1047-1055).
7. De Oliveira de Silva A, et al. O diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) realizado através da pesquisa de marcadores serológicos tumorais. Arq. Gastroenterol. 1990;27:83-94.
8. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. Ann. Int. Med. 1991;115:623-38.
9. Berlin NI. tumor markers prevention and detection. Cancer, 1981;47:1151-53.
10. Arce R. Marcadores tumorales empleados en oncología. Rev. serv. sanid. fuerzas polic. 1989;50:39-46.
11. Arce R. Marcadores tumorales empleados en oncología Rev. gastroenterol. Perú, 1989;9:100-105.
12. Durand-Zaleski I, et al. Reducing unnecessary laboratory use with new test request form: example of tumor markers. Lancet, 1993;342:150-53.
13. Azaloux H. et al. Interés clínico de los marcadores tumorales en los cánceres de Martinica. Memorias. Reunion Región Norte Alasbimn. Xalapa, México: 1991. 24p.
14. Bergstrand CG. Alphafetoprotein in pediatrics. Acta. Pediatr. Scand. 1986;75:1-9.

28. Abbott Diagnostic Educational Services. Principles in practice, testing for viral hepatitis. Chicago. Abbott Laboratories, Doc. Tec., 1992. 41p.
29. Wyngaarden JB, Smith LH, eds. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 17 ed. Blanco J, et al, trads. México: Interamericana, Vols. 2, Vol. 1, 1987. 2667 p.
30. Groover JR. Alcoholic liver disease. Emerg. Med. Clin. North. Am. 1990;8:887-902
31. Silva G, et al. Factores de pronóstico inmediato en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. Rev. Med. Chile, 1975; 113:541-48.
32. Wands JR, Blum HE. Primary hepatocellular carcinoma. N. Eng. J. Med. 1991;325:729-31.
33. Registro Nacional del Cáncer en Guatemala. Cáncer en Guatemala; Guatemala; Liga Nacional contra el Cáncer. Instituto de Cancerología. Boletín No. 15,16. 1991. 91p.
34. Thibault GE. Things are seldom what they seem. N. Eng. J. Med. 1992;327:1663-66.
35. Smith CS, Paauw DS. Hepatocellular carcinoma. Identifying and screening population at increased risk. Postgrad. Med. 1993; 94:71-74.
36. Kaczynski J, et al. Markedly increased alpha-fetoprotein concentration in serum in alcoholic liver disease: malignant tumor or nonneoplastic changes? Clin. Chem. 1992;38:-710-16.
37. Bloomer JR. Serum alpha-fetoprotein in noneoplastic liver diseases. Dig. Dis. Sci. 1980;25:41-42.
38. Bloomer JR, et al. Serum α -fetoprotein in patients with massive hepatic necrosis. Gastroenterology 72:479-82.
39. Rouslahti E, et al. Serum α -fetoprotein: diagnostic significance in liver disease. Br. Med. J. 1974;3:529.
40. Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Elevations in serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis B. Cancer, 1989;64:2117-20.
41. 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.

PROPIEDAD DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
 Biblioteca CS 413 52

55. Nomura F, Oishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer*, 1989;64:1700-7.
56. Pantalos Y, Orphanidou D, Christacopoulos J. Determination of the precision and sensitivity of AFP measurements by RIA as an indicator of malignancy in space occupying lesions of the liver. *Memorias. Reunión de coordinación del proyecto de la DIEA de sensibilidad y especificidad de la AFP en lesiones espacio ocupantes del hígado. Atenas: 1993. 15p.*
57. Moustafa H, et al. Determination of the precision and sensitivity of AFP measurements by RIA as an indicator of malignancy in space occupying lesions of the liver. *Memorias. Reunión de coordinación del proyecto de la DIEA de sensibilidad y especificidad de la AFP en lesiones espacio ocupantes del hígado. Atenas: 1993. 3p.*
58. Itoh, H, et al. Comparison of radionuclide imaging and computed tomography of the liver in detecting space occupying lesions. *Rinsho-Hoshasen. 1982;27:361-67.*
59. Ishii N, et al. Radioimmuno-detection of hepatocellular carcinoma with a radiolabeled antibody to alpha-fetoprotein. *Gan-to-Kagaku-Ryoho. 1982;9:61-69.*
60. Collazos J. Serum CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Cancer, 1992;70:1202-3.*
61. Fabris C, et al. Serum CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Cancer, 1991;68:1795-98.*
62. Sakon M, et al. Relationship between pathologic prognostic factors and abnormal levels of des- γ -carboxy prothrombin and α -fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Am. J. Surg. 1992;163:251-56.*
63. Ahumada J, Zamora H. Evaluación gammagráfica de metástasis hepáticas por carcinoma de vías digestivas. *Acta. med. colomb. 1989;14:141-7.*
64. Mackinnon J, Orellana P. hígado neoplásico. ¿Cintigrafía o ecotomografía? *Rev. Med. Chile, 1985;113:661-64.*
65. Kim EE, et al., eds. Nuclear diagnosing imaging; practical clinical applications. New York: McMillan Publishing Company, 1990. 502p.

10. ANEXOS

Anexo No. 1

Boleta utilizada para la recolección de datos

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS
ESTUDIO DE α -FETOPROTEINA

FECHA: _____ ANOTO: _____ No. _____
 NOMBRE: _____
 HOSPITAL: _____ HISTORIA CLINICA: _____
 SEXO: M ; F EDAD _____ AÑOS CAMA: _____ SALA: _____
 IMPRESION CLINICA: _____

ANTECEDENTES :

ALCOHOLISMO*: S/N ENFERMEDAD HEPATICA: S/N USO DE MEDICAMENTOS: S/N
 OTROS: _____

EXAMENES DE LABORATORIO :

α -FETOPROTEINA: _____ BB.SS.: DIR: _____ IND: _____ TOT: _____
 PROTEINAS TOTALES: _____ RELACION A/G: _____ TGO (ASAT): _____
 TGP (ALAT): _____ FOSFATASA ALCALINA: _____ OTROS: _____
 RADIOLOGIA: _____
 ULTRASONIDO: _____
 TOMOGRAFIA: _____
 GAMMAGRAFIA: _____

* Indicar si el alcoholismo es crónico.

ANEXO No. 2
TABLAS

TABLA No. 1 NOMENCLATURA Y CARACTERISTICAS DE LOS ANTIGENOS Y ANTICUERPOS DE LA HEPATITIS

TIPO DE HEPATITIS*	DIAMETRO DE LA PARTICULA EN nm	DESCRIPCION	Antigeno	Anticuerpo correspondiente	Observaciones
A	27	Particula viral icosaédrica	Virus de la Hepatitis A (HAV)	Anticuerpo de la Hepatitis A (anti HAV)	Virus RNA. Presente en heces y tempranamente en el suero
B	42	Virión intacto (superficie y core); esférico	Antígeno de superficie para Hepatitis B (HBsAg) y el antígeno del core para la Hepatitis B (HBcAg)	Anticuerpo de superficie para la Hepatitis B (anti-HBs) y el anticuerpo para el core de la Hepatitis B (anti-HBc)	Virus DNA. Se encuentra en el suero
	27	Nucleocápside del core del virión; icosaédrica	HBcAg	Anti-HBc	Core contiene DNA y DNA polimerasa; presente en el núcleo del hepatocito mas no en el suero. Anti HBc se detecta en el suero durante y después de la infección aguda
	22	Formas esféricas y filamentosas; ambas con las mismas propiedades antigénicas de la superficie del virión; representa exceso de material de cubierta viral.	HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable > 70% en pacientes con Hepatitis B aguda. Se encuentra en suero, liq. corporales y citoplasmal hepatocito. Anti HBs aparece después de la infección con B
	Sin particula	Proteína soluble, componente interno de la nucleocápside	Antígeno "e" para la Hepatitis B (HBeAg)	Anticuerpo e de la Hepatitis B	HBeAg es encontrado solo en suero HBsAg positivo; se correlaciona con la infectividad y presencia de partículas virales intactas
D o Delta	35-37	Particula hibrida de la cubierta del HBsAg del core de la nucleocápside	Virus de la Hepatitis D (HDV) y el antígeno de la Hepatitis D (HDAg)	Anticuerpo de la Hepatitis D (anti-HD)	Virus RNA defectuoso; requiere de la función colaboradora del HBV para su supervivencia e infectividad

* El virus de la Hepatitis C (HCV) y el virus de la Hepatitis E (HEV) no han sido aislados ni se ha identificado marcadores serológicos satisfactorios, salvo una prueba serológica que detecta el anticuerpo anti-HCV, comercialmente disponible.
Fuentes Braunwald E, et al, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine (1).

TABLA No. 2 SUMARIO DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE LOS AGENTES DE LA HEPATITIS VIRAL

TIPO DE VIRUS DE LA HEPATITIS

CARACTERIS- TICAS	A	B	C	D	E
Periodo de Incubación	2-6 semanas	8-24 semanas	2-52 semanas	3-13 semanas	3-6 semanas
Principio	Abrupto	Insidioso	Insidioso	Abrupto	Abrupto
Síntomas ^a					
Ictericia	Niños:10% Adultos:70-80%	25%	25%	Varia ^a	Desconocida
Pacientes Asintomáticos	Mayoría de niños	Mayoría de niños Adultos:50%	Cerca del 75%	Raros	Raros
Rutas de Transmisión					
Fecal/oral	Sí	No	No	No	Sí
Parenteral	Rara	Sí	Sí	Sí	No
Sexual	No	Sí	Possible	Sí	No
Perinatal	No	Sí	Possible	Possible	No
Agua/comida	Sí	No	No	No	Sí
Secuelas (% de Pacientes)					
Estado crónico	No	Adultos:6-10% Niños: 25-50% Recién Nacidos: 70-90%	50%	10-15%	No
% de Casos Fatales	0.6%	1.4%	1.2%	30%	1.2% Mujeres Embaraza- das:20%

^a-Pródromicos: debilidad, malestar, mialgia, dolor de garganta, dolor abdominal, náusea y vómito, artralgia, dolor de cabeza, fotofobia, faringitis, coriza, tos y fiebre moderada. Orina oscura y heces color arcilla son notadas por el paciente de 1 a 10 días previo a el principio de la ictericia.

^a-Los síntomas de los portadores crónicos del HBV infectados con HDV tienden a ser más severos que los síntomas de los pacientes solamente infectados con el HBV.

Fuentes: Abbott Diagnostic Educational Services. Principles in Practice, Testing for Viral Hepatitis (27).

TABLA No. 3 SUMARIO DE LOS MARCADORES DE LA HEPATITIS VIRAL

Tipo de Virus de Hepatitis

Estadio de la Enfermedad	A	B	C	D
Enfermedad Aguda	IgM anti-HAV	IgM anti-HBe, HBeAg	anti-HCV	HDAg
Enfermedad crónica	Ninguno	HBeAg	anti-HCV	anti-HD total
Infectividad	Ninguno	HBeAg, HBeAg, HBV-DNA	anti-HCV	anti-HD total
Recuperación	Ninguno	anti-HBe, anti-HBe	Ninguno	Ninguno
Estado de portador	Ninguno	HBeAg	Ninguno	HDAg, anti-HD
Monitoreo para Inmunidad	anti-HAV total	anti-HBe total anti-HBe	Ninguno	Ninguno

Fuentes: Abbott Diagnostic Educational Services. Principles in Practice, Testing for Viral Hepatitis (27).

TABLA No.4 RESULTADOS DE LA CONCENTRACION DE AFP (EN KU/L) EN LOS
PACIENTES ESTUDIADOS

No.	PATOLOGIA HEPATICA		
	CIRROSIS	CANCER	HEPATITIS
1	1.86	0.53	7.00
2	2.25	0.89	7.00
3	4.02	3.35	8.00
4	4.50	4.02	10.00
5	8.00	12.20	13.00
6	9.11	17.00	17.00
7	10.00	17.25	17.00
8	10.00	20.00	44.00
9	15.98	26.70	-----
10	14.25	374.60	-----
11	19.63	636.90	-----
Y	9.05	101.22	15.38
S	5.78	208.60	12.27
M	9.11	17.00	11.50
RANGO	(1.86-19.63)	(0.53-636.90)	(7.00-44.00)

TABLA No.5 DESCRIPCION DEL No. DE CASOS POR EVIDENCIA CENTELLOGRAFICA EN CIRROSIS HEPATICA

EVIDENCIA CENTELLOGRAFICA	# DE CASOS/TOTAL
HEPATOMEGALIA SIN LESION ESPACIO OCUPANTE MAYOR DE 2 CM	2/11
ENFERMEDAD HEPATOCELULAR CRONICA (CIRROSIS)	7/11
DENTRO DE LOS LIMITES NORMALES	2/11

TABLA No.6 DESCRIPCION DEL No. DE CASOS POR EVIDENCIA CENTELLOGRAFICA EN CARCINOMA HEPATICO

EVIDENCIA CENTELLOGRAFICA	# DE CASOS/TOTAL
LESION ESPACIO OCUPANTE COMPATIBLE CON CARCINOMA HEPATICO	3/11
LESION ESPACIO OCUPANTE COMPATIBLE CON PROCESO METASTASICO	8/11

TABLA No.7 DESCRIPCION DEL No. DE CASOS POR EVIDENCIA CENTELLOGRAFICA EN HEPATITIS VIRAL

EVIDENCIA CENTELLOGRAFICA	No. DE CASOS/TOTAL
HEPATOESPLENOMEGALIA DE ETIOLOGIA A DETERMINAR SIN EVIDENCIA DE LESION ESPACIO OCUPANTE MAYOR DE 2 cm	5/8
ENFERMEDAD HEPATOCELULAR CRONICA	1/8
HEPATOMEGALIA CON SIGNOS DE GRAN PROCESO DE SUSTITUCION INTRAHEPATICA	1/8
DENTRO DE LOS LIMITES NORMALES	1/8

TABLA No.8 DIAGNOSTICO HECHO POR IMAGENES CENTELLOGRAFICAS EN LAS DISTINTAS PATOLOGIAS HEPATICAS

ENFERMEDAD BASE	No. DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS/TOTAL
CIRROSIS	7/11
CANCER	11/11
HEPATITIS	

UNIVERSIDAD DE SAN MARCOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

TABLA No.9 CORRELACION ENTRE EL DIAGNOSTICO CLINICO Y EL DIAGNOSTICO POR CENTELLOGRAFIA

PATOLOGIA	DIAGNOSTICO CENTELLOGRAFICO		TOTAL
	SI	NO	
CIRROSIS	7	4	11
CANCER	11	0	11
HEPATITIS	6	2	8

TABLA No.10 RESULTADOS DE LAS CENTELLOGRAFIAS HEPATICAS VERSUS VALORES DE AFP ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS ALCOHOLICA*

AFP	IMAGENES HEPATICAS		TOTAL
	NORMALES	PATOLOGICAS	
NORMALES	2	8	10
PATOLOGICAS	----	1	1
TOTAL	2	9	11

* Tomando en cuenta el rango de valor normal del grupo control
(0.2-17.5 KU/L)

TABLA No.11 RESULTADOS DE LAS CENTELLOGRAFIAS HEPATICAS VERSUS LOS VALORES DE AFP ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATICO*

AFP	IMAGENES HEPATICAS		TOTAL
	NORMALES	PATOLOGICAS	
NORMALES	-----	7	7
PATOLOGICAS	-----	4	4
TOTAL	-----	11	11

*Tomando en cuenta el rango de valor normal del grupo control
(de 0.2-17.5 KU/L)

TABLA No.12 RESULTADOS DE LAS CENTELLOGRAFIAS HEPATICAS VERSUS LOS VALORES DE AFP ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS VIRAL*

IMAGENES HEPATICAS			
AFF	NORMALES	PATOLOGICAS	TOTAL
NORMALES	1	6	7
PATOLOGICAS	---	1	1
TOTAL	1	7	8

*Tomando en cuenta el rango de valor normal del grupo control (0.2-17.5 KU/L)

TABLA No.13 SEXO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

SEXO	PATOLOGIA		
	CIRROSIS	CANCER	HEPATITIS
FEMENINO	0/11	4/11	2/8
MASCULINO	11/11	7/11	6/8

TABLA No.14 PROMEDIO DE LAS EDADES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

PATOLOGIA	PROMEDIO DE LAS EDADES (AÑOS)	
	MUJERES	HOMBRES
CIRROSIS	---	39 \pm 11
CANCER	53 \pm 22	59 \pm 14
HEPATITIS	51 \pm 14	37 \pm 9

TABLA No.15 PRUEBAS HEPATICAS CONVENCIONALES DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

PRUEBA	PATOLOGIA			
		CIRROSIS	CANCER	HEPATITIS
BT _D	N*	3/11	5/11	1/3 [~]
	A**	8/11	6/11	2/3
BD [~]	N	1/11	5/11	1/3
	A	10/11	6/11	2/3
BL _Σ	N	5/11	7/11	1/3
	A	6/11	4/11	2/3
AST [~]	N	4/11	6/11	1/3
	A	7/11	5/11	2/3
ALT [~]	N	5/11	6/11	1/3
	A	6/11	5/11	2/3
PT _L	N	5/6 ^{^^}	11/11	1/3
	A	1/6	0/11	2/3
(A/G) _¶	N	1/6	7/11	3/3
	A	5/6	4/11	0/3
FA _Σ	N	4/4 ^{^^^}	8/11	2/3
	A	0/4	3/11	1/3
TP _¶	N	0/6	1/8	0/3
	P _¶	6/6	7/8	3/3
TPT [!]	N	0/6	3/8	0/3
	P	6/6	5/8	3/3
CEA ^{&}	N	---	3/6	1/2 ^{''}
	A	---	3/6	1/2

* NORMAL

** ALTERADO

D BILIRRUBINA TOTAL

" " DIRECTA

" " INDIRECTA

" ASPARTATO AMINO TRANSFERASA

" ASPARTATO ALANINO TRANSFERASA

" PROTEINAS TOTALES

" RELACION ALBUMINA/GLOBULINA

" FOSFATASA ALCALINA

" TIEMPO DE PROTOMBINA

" TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL

" TIEMPO PROLONGADO

" SOLO 3 PACIENTES PRESENTARON EL EXAMEN

" " SOLO 6 " " " "

" " SOLO 4 " " " "

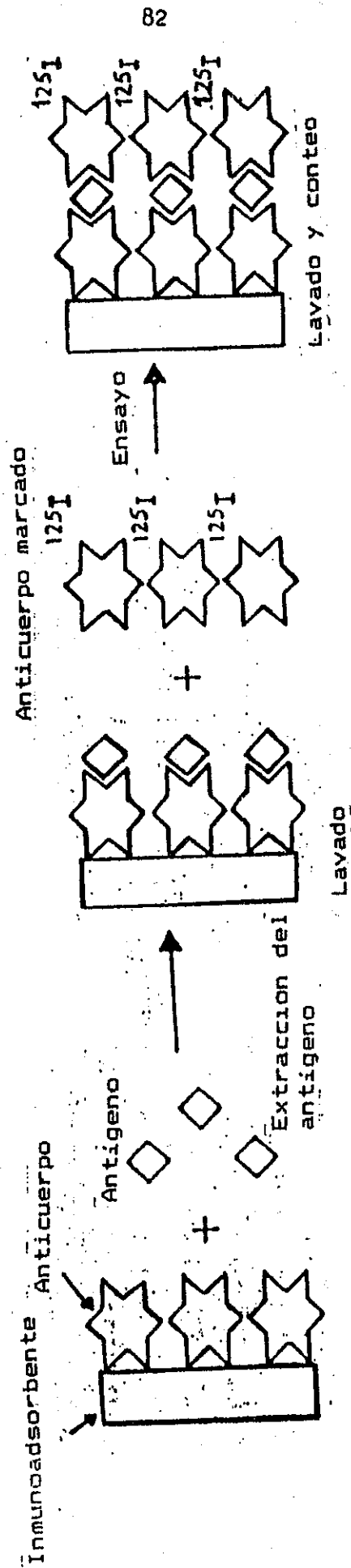
" " SOLO 2 " " " "

TABLA No. 16 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LA AFP EN LAS PATOLOGIAS HEPATICAS DEL ESTUDIO

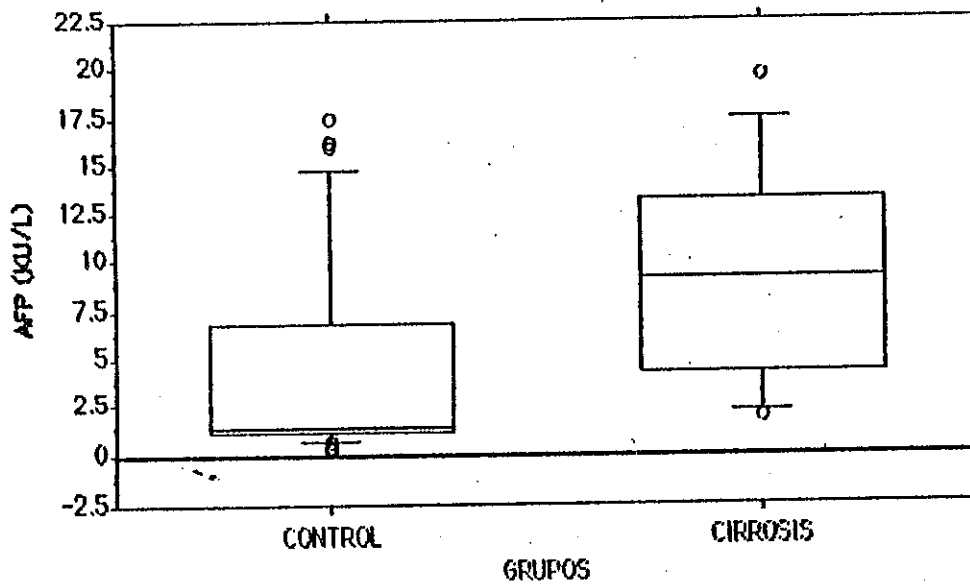
CARACTERISTICA	PATOLOGIA		
	CIRROSIS	CANCER	HEPATITIS
SENSIBILIDAD	14 %	36 %	17 %
ESPECIFICIDAD	100 %	0 %	100 %

ANEXO No. 3
GRAFICAS

GRAFICA No.1 Diagrama del procedimiento del IRMA

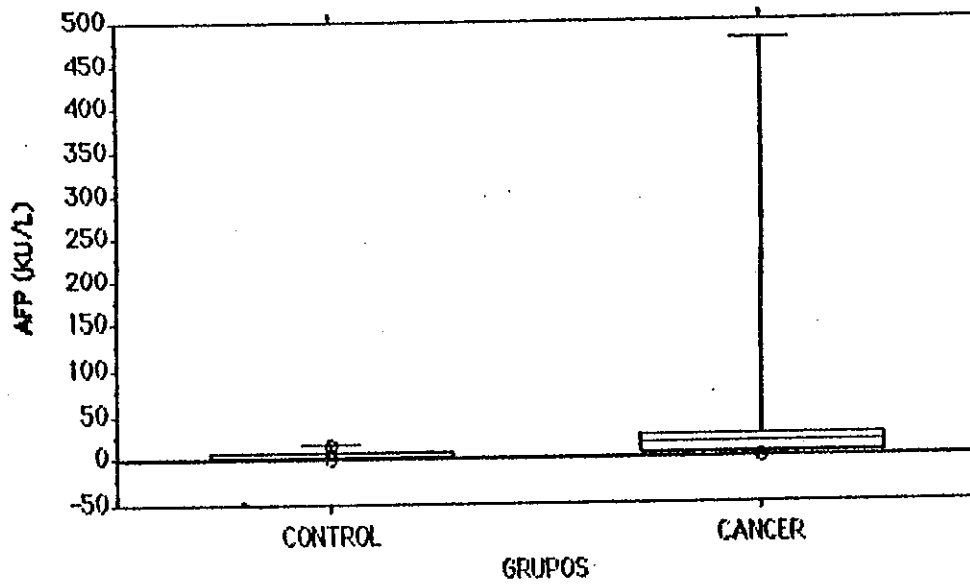


GRAFICA No. 2
COMPARACION DE LOS NIVELES DE AFP ENTRE LOS PACIENTES CON
CIRROSIS ALCOHOLICA Y EL GRUPO CONTROL

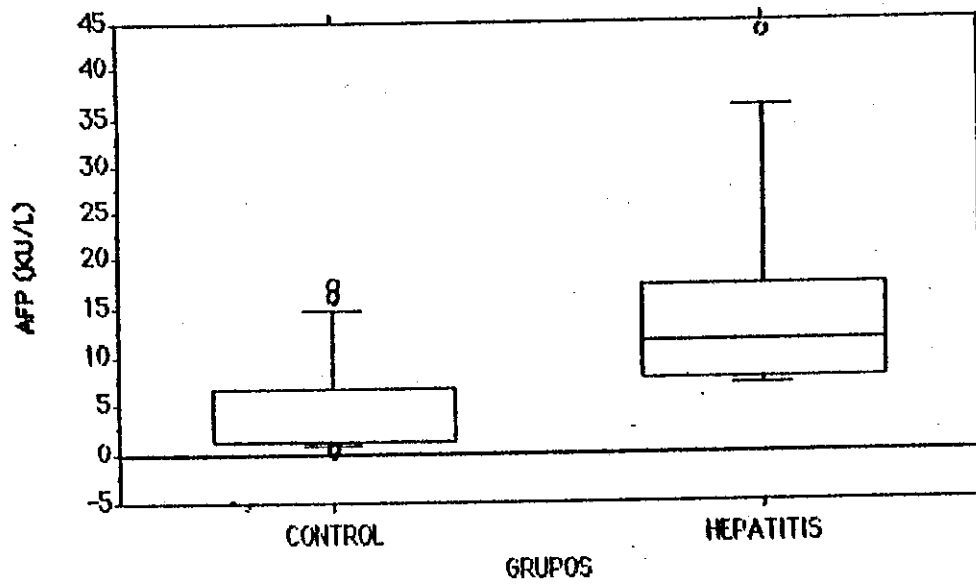


SECRETARIA DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
Biblioteca Central

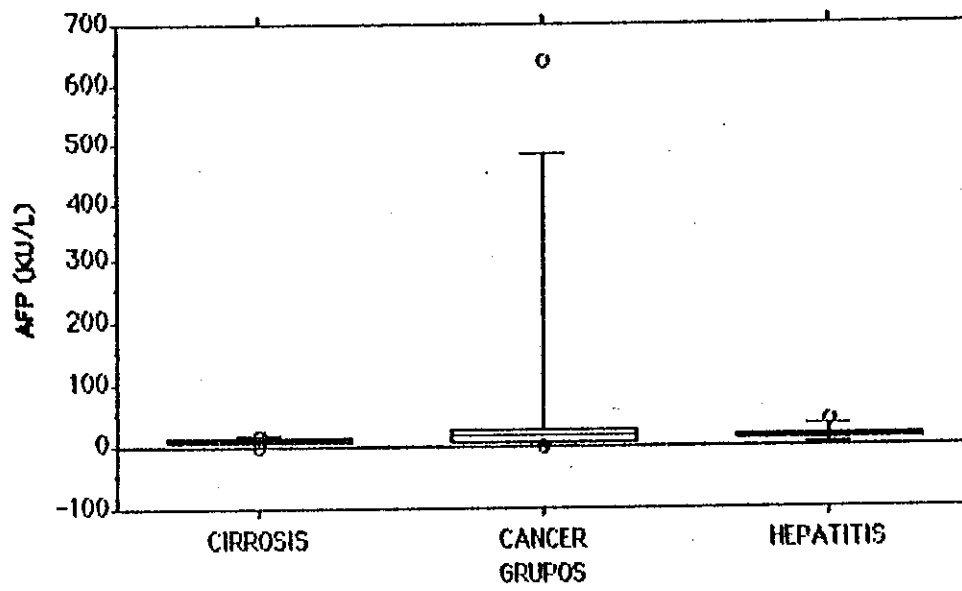
GRAFICA No. 3
COMPARACION DE LOS NIVELES DE AFP ENTRE LOS PACIENTES CON
CARCINOMA HEPATICO Y EL GRUPO CONTROL

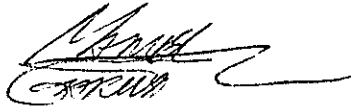


GRAFICA No. 4
COMPARACION DE LOS NIVELES DE AFP ENTRE LOS PACIENTES CON
HEPATITIS VIRAL Y EL GRUPO CONTROL

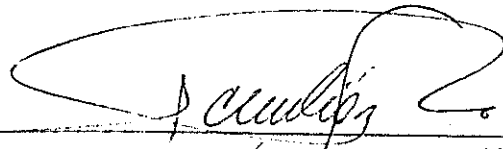


GRAFICA No. 5
COMPARACION DE LOS NIVELES DE AFP ENTRE LOS TRES GRUPOS
DE PATOLOGIAS EN ESTUDIO

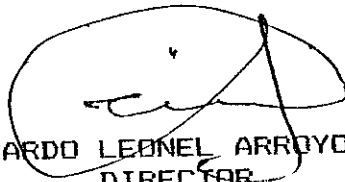




BR. MANUEL ALBERTO GARCIA CASTILLO
AUTOR



LICDA. MARIA CECILIA SANCHEZ ROSAL
ASESORA



LIC. GERARDO LEONEL ARROYO CATALAN
DIRECTOR



LIC. JORGE RODOLFO PEREZ FOLGAR
DECANO