

# Valor diagnóstico de la alfa-fetoproteína en el carcinoma hepatocelular

Julio C Hernández<sup>1</sup>, Marcia Samada<sup>1</sup>, Alejandro Roque<sup>1</sup>, Yolanda Cruz<sup>2</sup>, Ivón Howland<sup>2</sup>, Irma Fernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grupo de Hepatología

<sup>2</sup>Laboratorio Clínico

<sup>3</sup>Bioestadística

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, CIMEQ  
Calle 216 y 11B, Reparto Siboney, Playa, CP 12100, La Habana, Cuba  
E-mail: julio.hernandez@infomed.sld.cu

## RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta y sexta neoplasia más frecuente en el mundo. En este trabajo se empleó la alfa-fetoproteína (AFP) por la técnica del sistema ultramicroanalítico (SUMA<sup>®</sup>), como marcador tumoral en 189 pacientes cirróticos evaluados en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), entre enero de 1999 y septiembre de 2005. Los principales factores que se asociaron a una elevación de la AFP fueron el CHC y la cirrosis viral. Veintidós enfermos presentaron CHC (11.64%) y la causa más importante fue la cirrosis hepática viral, principalmente por el virus de la hepatitis C. Este marcador tumoral mostró una sensibilidad de 68.18% y una especificidad de 92.17%. Al combinarlo con la ecografía abdominal, se incrementó la sensibilidad a 86.36% y la especificidad a 100%. Se concluyó que la AFP tuvo valor en el diagnóstico del CHC.

**Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, cirrosis, alfa-fetoproteína

*Biotechnología Aplicada 2011;28:28-33*

## ABSTRACT

**Diagnostic value of alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma.** Hepatocellular carcinoma (HCC) variably occupies the fifth or sixth position as the most frequent neoplasia worldwide. The present work used alpha-fetoprotein (AFP) determinations on the ultra-micro analytical system (SUMA<sup>®</sup>) as a tumoral marker in 189 cirrhotic patients evaluated at the Center for Medical and Surgical Research between January 1999 and September 2005. The principal factors associated to increases in AFP were HCC and viral cirrhosis. In all, 22 patients (11.64%) suffered from HCC, with viral cirrhosis caused mainly by hepatitis C virus infections as the most important etiological factor. AFP as a tumoral marker displayed a sensitivity of 68.18% and a specificity of 92.17%, which increased to 86.36 and 100% respectively when combined with abdominal sonography. It is concluded that AFP is valuable for the diagnosis of HCC.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, cirrhosis, alpha-fetoprotein

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un tumor maligno de origen epitelial derivado de las células del parénquima hepático. Las estadísticas mundiales lo clasifican como el principal responsable de la mortalidad en personas con cirrosis hepática (CH) compensada. Es la quinta y sexta neoplasia más frecuente (500 000 a 700 000 casos nuevos por año), con tasas de supervivencia anuales estimadas como muy bajas (entre 3 a 5%). Se considera la tercera causa de mortalidad por cáncer en el planeta [1, 2].

Para su diagnóstico, con frecuencia se recurre a estrategias de pesquisa y vigilancia mediante el empleo de técnicas imagenológicas y la determinación de la alfa-fetoproteína (AFP) sérica [3-5].

La AFP es una glicoproteína oncofetal de 72 kDa, conformada por 591 aminoácidos [6]. Normalmente se produce durante la vida fetal, inicialmente en el saco vitelino, y luego en el hígado fetal; mientras que en los adultos, en condiciones normales, su síntesis está reprimida [7]. Solo se observan niveles elevados en determinadas condiciones como el embarazo, en presencia de algunas neoplasias (como el CHC, el carcinoma gástrico, el testicular, el cáncer de pulmón y

el de páncreas) y de afecciones no tumorales (como la CH y la hepatitis crónica) [8].

La asociación entre la AFP sérica y el CHC se ha descrito ampliamente y ha sido objeto de estudio en medicina por muchos grupos [9]. A pesar de la asociación entre la AFP y el CHC, la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico del CHC es variable, con cifras que oscilan de 39 a 73% y de 65 a 96%, respectivamente [3, 10-29]. Esta variabilidad depende de muchos factores, como la técnica empleada, el diseño del estudio, las características de la población y el nivel de corte empleado [20].

En el año 1998 se empezó a desarrollar un nuevo programa de trasplante hepático (TH) en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ). En la evaluación de los enfermos cirróticos fue obligatorio descartar la presencia de un CHC. Para alcanzar este objetivo se recurrió a una estrategia de pesquisa y vigilancia, en la que se empleó la determinación de la AFP sérica mediante la técnica cubana del sistema ultramicroanalítico (SUMA<sup>®</sup>).

Por tal razón, se diseñó un estudio que perseguía determinar los factores asociados a una elevación de

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.

2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132:2557-76.

3. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001;34:570-5.

4. Beale G, Chattopadhyay D, Gray J, Stewart S, Hudson M, Day C, et al. AFP, PIVKAI, GP3, SCCA-1 and follistatin as surveillance biomarkers for hepatocellular cancer in non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *BMC Cancer.* 2008;8:200.

5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005;42:1208-36.

6. Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med (Maywood).* 2001;226:377-408.

la AFP en la población cirrótica, así como la sensibilidad y la especificidad de la AFP en el diagnóstico del CHC en pacientes con CH.

## Materiales y métodos

Fue un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal, desarrollado en el CIMEQ, desde enero de 1999 hasta septiembre de 2005. Se evaluaron 191 enfermos portadores de CH por diferentes etiologías, atendidos por el grupo especializado en TH. Los criterios de exclusión fueron el embarazo, el antecedente de otras neoplasias y la negación del paciente a ser incluido en el estudio. Solo dos enfermos se excluyeron porque habían presentado otras neoplasias.

En la recolección de los datos de la investigación, se recurrió a la evaluación clínica de los pacientes por medio de la entrevista, el examen físico y los resultados de los estudios complementarios, plasmados en la historia clínica de cada uno. El diagnóstico de CH se estableció por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: histológico, laparoscopia y elementos clínicos inequívocos de la enfermedad, establecidos principalmente por el examen físico, los elementos imaginológicos de la ecografía y los resultados de la endoscopia digestiva alta.

En el diagnóstico del CHC se tuvieron en cuenta los criterios establecidos por la Asociación Europea para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (EASLD) para pacientes con CH y lesiones tumorales mayores de 2 cm, que revelan un patrón característico de hipervascularización arterial en las técnicas imaginológicas [11].

Se consideraron los valores de referencia de la AFP por la técnica del SUMA<sup>®</sup> establecidos por el Centro de Inmunoensayo de Cuba. Aunque el laboratorio del CIMEQ los ofreció en UI/mL, se convirtieron a ng/mL (factor de conversión: 1 UI/mL = 1.24 ng/mL), para lograr uniformidad en la discusión del trabajo. Se consideró como prueba normal, aquella en que las concentraciones de la AFP eran menores de 15 UI/mL (es decir, menores de 18.60 ng/mL). Para la obtención de las muestras de suero, los pacientes del estudio debieron estar en ayunas. Estas se procesaron por UMELISA<sup>®</sup>AFP (ensayo inmunoenzimático que se utiliza para la determinación cuantitativa de la AFP en suero humano y líquido amniótico) en el laboratorio SUMA<sup>®</sup> del Departamento de Laboratorio Clínico del CIMEQ.

Las determinaciones se realizaron en la primera consulta de evaluación, y posteriormente, cada seis meses. El nivel sérico de la AFP relacionado con el diagnóstico del CHC, se correspondió con el primer valor de este marcador tumoral en el momento del diagnóstico de esta enfermedad.

Los datos se procesaron mediante el programa estadístico informático Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 13.0 y la herramienta para el análisis epidemiológico de datos tabulados (Epidat) versión 3.1. Como medidas descriptivas de resumen, se emplearon la media, la desviación estándar (DE) y la mediana para las variables cuantitativas; y para las cualitativas, los porcentajes. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN). Con estos datos se estimó el índice Youden.

Para la comparación de variables categóricas, se emplearon las pruebas de Chi-cuadrado y probabilidad exacta de Fisher. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos independientes, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney; la prueba de Kruskal Wallis para la comparación de más de dos grupos; y la prueba de Tamhane en caso de que las diferencias fueran significativas.

Para la determinación de la sensibilidad y la especificidad de los diferentes niveles de corte de la AFP sérica en el diagnóstico del CHC, se construyeron curvas operacionales de recepción (ROC). El área bajo la curva ROC (AUROC) se calculó y se comparó en los diferentes grupos de estudio. Se consideró como resultados positivos aquellos con un valor de  $p \leq 0.005$ .

El Comité de Ética y el Consejo Científico del CIMEQ revisó y aprobó el protocolo de esta investigación antes de su ejecución.

## Resultados

En la tabla 1 se presentan las características demográficas y clínicas de los 189 pacientes incluidos en el estudio. La principal causa de CH estuvo relacionada con las hepatitis virales, en 83 casos (43.92%). El virus de la hepatitis C (VHC) fue el más frecuente. Lo padecieron 59 enfermos, dos de los cuales sufrieron coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) y siete estaban vinculados además con el consumo de alcohol. La segunda causa de afección hepática fue la ingestión de alcohol, seguida de la cirrosis criptogénica, con 36 (19.05%) y 31 (16.40%) pacientes, respectivamente. El resto de las etiologías (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis escler-

7. Ruoslahti E, Seppälä M. Studies of carcino-fetal proteins. 3. Development of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int J Canc.* 1971;8:374-83.

8. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2003;23:1747-53.

9. Tong MJ, Blatt LM, Kao VW. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic viral hepatitis in the United States of America. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:553-9.

10. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 1998;27:273-8.

11. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-30.

12. Gambarin-Gelwan M, Wolf DC, Shapiro R, Schwartz ME, Min AD. Sensitivity of commonly available screening tests in detecting hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1535-8.

13. Gad A, Tanaka E, Matsumoto A, El-Hamid Serwah A, Attia F, Hassan A, et al. Ethnicity affects the diagnostic validity of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *As Pac J Clin Oncol.* 2005;1:64-70.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

	Pacientes con CHC <sup>a</sup> (n = 22, 11.64%)	Pacientes sin CHC (n = 167, 88.36%)	Total de pacientes (n = 189, 100%)
<b>Sexo</b>			
Masculino	19 (86.36%)	101 (60.48%)	120 (63.49%)
Femenino	3 (13.64%)	66 (39.52%)	69 (36.51%)
Masculino/Femenino	6.33	1.53	1.74
<b>Edad (años)</b>			
Promedio	55.00	43.24	44.61
Desviación estándar	± 11.99	± 12.54	± 13.01
<b>Etiología de la CH<sup>b</sup></b>			
<b>Viral</b>	13 (59.09%)	70 (41.92%)	83 (43.92%)
VHC <sup>c</sup>	7	43	50
VHB <sup>d</sup>	5	19	24
VHB + VHC	1	1	2
VHC + Alcohol	0	7	7
<b>Alcohólica</b>	4 (18.18%)	32 (19.16%)	36 (19.05%)
<b>Criptogénica</b>	5 (22.73%)	26 (15.57%)	31 (16.40%)
<b>Otras causas</b>	0 (0%)	39 (23.35%)	39 (20.63%)
HAI <sup>e</sup>	0	16	16
CBP <sup>f</sup>	0	10	10
CEP <sup>g</sup>	0	6	6
CBS <sup>h</sup>	0	3	3
Wilson	0	4	4

<sup>a</sup>CHC: carcinoma hepatocelular.

<sup>b</sup>CH: cirrosis hepática.

<sup>c</sup>VHC: virus de la hepatitis C.

<sup>d</sup>VHB: virus de la hepatitis B.

<sup>e</sup>HAI: hepatitis autoinmune.

<sup>f</sup>CBP: cirrosis biliar primaria.

<sup>g</sup>CEP: colangitis esclerosante primaria.

<sup>h</sup>CBS: cirrosis biliar secundaria.

rosante primaria, cirrosis biliar secundaria y enfermedad de Wilson) se agruparon como otras causas, y este grupo estuvo conformado por 39 enfermos (20.63%).

Se diagnosticó CHC a 22 enfermos (11.64%). Predominó el sexo masculino en una relación de 6.33, con respecto al femenino. La causa principal fue la CH viral en 13 enfermos (59.09%). Y la más importante fue la infección por el VHC, manifestada en ocho casos, uno de ellos infectado también con el VHB. Las otras causas en este grupo fueron la CH alcohólica y cirrosis criptogénica, en cuatro (18.18%) y cinco enfermos (22.73%), respectivamente. La edad media de este grupo de pacientes fue 55 ± 11.99 años (Tabla 1).

En el estudio se efectuaron 252 determinaciones de la AFP sérica por la técnica del SUMA®, que mostraron un valor medio de 16.43 ± 42.26 UI/mL. En la (Tabla 2) se reúnen los valores medios de la AFP en dependencia de la etiología de la CH y la edad. Se evidencia que los niveles fueron marcadamente superiores en los pacientes que tenían hepatitis viral (p < 0.001) y en los que tenían 50 o más años de edad (p = 0.001).

En el estudio de comparaciones múltiples (Tabla 3), solo hubo diferencias significativas en los valores medios de la AFP de los pacientes con CH viral, con respecto a los pacientes cuyas causas del CHC habían sido otras (p < 0.001).

Los niveles de la AFP en los pacientes con CHC fueron superiores a los niveles de la AFP de los pacientes que no tenían esta enfermedad (110.78 UI/mL frente a 7.40 UI/mL) (p < 0.001) (Tabla 4).

En el diagnóstico del CHC, la sensibilidad de la AFP fue de 68.18%; la especificidad de 92.17%; el VPP de 45.45% y el VPN de 96.80%. El índice de Youden fue bajo, con un valor de 0.60 (Tabla 5).

Los resultados según las causas de la CH, se muestran en la (Tabla 6). El índice Youden fue bajo en todos los grupos de pacientes, con valores de 0.58, 0.50 y 0.60 que se corresponden con los pacientes con CH viral, alcohólica y criptogénica, respectivamente.

La figura muestra la curva ROC de la AFP en el diagnóstico del CHC. El área bajo la curva fue de 0.846 (0.74-0.95). En la (Tabla 7) se presentan la sensibilidad, la especificidad y el índice de Youden, según los diferentes niveles de corte. El índice de Youden en cada uno de estos grupos también fue bajo.

A todos los pacientes se les hicieron pruebas imagenológicas, que apoyaron el diagnóstico de CHC se-

Tabla 3. Análisis de comparaciones múltiples de los niveles medios de alfa-fetoproteína de los pacientes según etiología

Etiología	Promedio AFP*	Diferencias de los promedios (p)		
		- Otras causas	- Cirrosis criptogénica	-Alcohol
Hepatitis viral	26.48	24.175 (< 0.001)	12.395 (0.625)	16.612 (< 0.101)
Alcohol	9.87	7.563 (0.617)	-4.216 (0.998)	-
Cirrosis	14.08	11.780 (0.499)	-	-
Criptogénica				
Otras causas	2.30	-	-	-

\*AFP: Alfa-fetoproteína.

Tabla 4. Valores medios de Alfa-fetoproteína. (UI/mL) en los pacientes con y sin carcinoma hepatocelular

Carcinoma hepatocelular	n	alfa-fetoproteína
Sí	22	110.78 ± 86.17
No	167	7.40 ± 18.43
Total	189	16.43 ± 42.26

Tabla 5. Capacidad de la alfa-fetoproteína para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular

Alfa-fetoproteína	CHC <sup>a</sup>		Total
	Sí	No	
Positivo	15	18	33
Negativo	7	212	219
Total	22	230	252

Parámetros del ensayo	Valor	IC <sup>b</sup>
Sensibilidad (%)	68.18	46.45 - 89.92
Especificidad (%)	92.17	88.49 - 95.86
Índice de validez (%)	90.08	86.19 - 93.97
Valor predictivo positivo (%)	45.45	26.95 - 63.96
Valor predictivo negativo (%)	96.80	94.25 - 99.36
Índice de Youden	0.60	0.41 - 0.80
Razón de verosimilitud +	8.71	5.14 - 14.76
Razón de verosimilitud -	0.35	0.19 - 0.64

<sup>a</sup>CHC: carcinoma hepatocelular.

<sup>b</sup>IC: intervalo de confianza del 95%.

gún los criterios empleados. La ecografía abdominal en el diagnóstico del CHC mostró una sensibilidad de 86.36%, una especificidad y un VPP de 100%, y un VPN de 98.71%. El índice de Youden fue muy bueno (0.86). Al combinar el ultrasonido y la AFP se logró incrementar la sensibilidad hasta 90.91% y el VPN

14. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Int Med.* 2003;139:46-50.

Tabla 2. Valores medios de Alfa-fetoproteína sérica en toda la población, agrupados según etiología y edad

Parámetros	Alfa-fetoproteína <sup>a</sup>	
	Promedio ± DE <sup>b</sup>	p
<b>Etiología de la cirrosis</b>		
Hepatitis viral	26.48 ± 48.46	< 0.001
Alcohol	9.87 ± 36.89	
Criptogénica	14.08 ± 48.12	
Otras causas	2.30 ± 3.92	
<b>Edad</b>		
≥ 50 años	30.41 ± 58.60	0.001
< 50 años	7.67 ± 23.87	
Total	16.43 ± 42.26	

<sup>a</sup>Valores medidos en UI/mL.

<sup>b</sup>DE: desviación estándar.

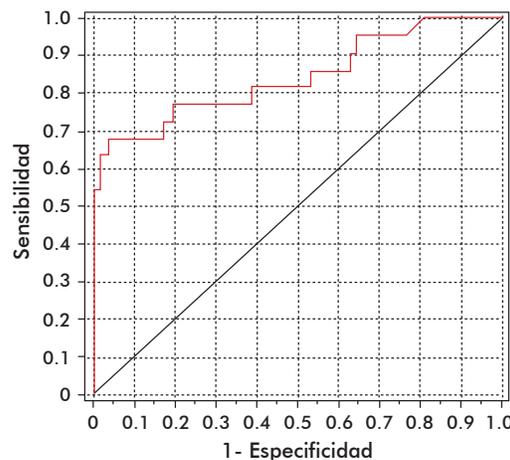


Figura. Curva operacional de recepción de la alfa-fetoproteína en el diagnóstico del hepatocarcinoma. La curva de color negro representa una correlación 1:1 entre ambos parámetros.

Tabla 6. Parámetros del ensayo de alfa-fetoproteína para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular según la etiología de la cirrosis

Tipos de cirrosis	n	Sensibilidad (IC <sup>a</sup> )	Especificidad (IC)	Índice de validez (IC)	Valor predictivo positivo (IC)	Valor predictivo negativo (IC)	Índice Youden
Viral	83	76.92% (50.17 - 100.00)	81.25% (72.92 - 89.58)	80.73% (72.87 - 88.60)	35.71% (16.18 - 55.25)	96.30% (91.57 - 100.00)	0.58 (0.10 - 0.77)
Alcohólica	36	50% (0.00 - 100.00)	100% (98.96 - 100.00)	96.15% (89.97 - 100.00)	100% (75.00 - 100.00)	96% (89.57 - 100.00)	0.50 (0.01 - 0.99)
Criptogénica	31	60% (7.06 - 100.00)	100% (98.75 - 100.00)	95.56% (88.42 - 100.00)	100% (83.33 - 100.00)	95.24% (87.61 - 100.00)	0.60 (0.17 - 1.03)

<sup>a</sup>IC: intervalo de confianza.

hasta 99.14%. El índice de Youden fue nuevamente muy bueno de 0.91 (Tabla 8).

## Discusión

En la actualidad se desconoce cuál es la prevalencia real de la CH en el mundo, y cualquier dato que se pueda ofrecer no estará libre de una concebida subestimación, suscitada por la alta prevalencia de pacientes cirróticos no diagnosticados. La razón principal de este fenómeno está determinada porque la enfermedad compensada, sin síntomas o signos manifiestos de insuficiencia hepática y/o hipertensión portal, puede mantenerse bajo estas condiciones durante un considerable período [21].

Con frecuencia se pueden identificar las causas de la CH; en los países desarrollados, las más importantes son la infección por el VHC y la enfermedad hepática alcohólica [22]. En otras partes del mundo, como el sudeste asiático y el África subsahariana, el VHB es la causa determinante [23].

Los resultados de este estudio eran esperados. La infección viral, principalmente por el VHC y el consumo de alcohol fueron la primera y segunda causas de la CH, respectivamente. Y este patrón se corresponde con el que se observa en zonas geográficas donde la infección por el VHB no es endémica [22]. En Cuba, el creciente predominio del VHC sobre el VHB es resultado de la aplicación de un programa de control en donantes de sangre, y sobre todo, por el impacto del Programa Nacional de Vacunación contra el VHB, que comenzó en 1991 con la administración de una efectiva vacuna de producción nacional (Heberbiovac HB<sup>®</sup>) a los hijos de madres portadoras del virus, y posteriormente, en el año 1992, se amplió a todos los recién nacidos, junto con la vacunación de las cohortes de los niños con 8 y 14 años de edad, a partir de 1994 [24].

Desde hace mucho tiempo se conoce que la CH es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del CHC [25]. Independientemente de la causa, se estima que el riesgo es de 3 a 5% anual [10, 26].

En esta investigación se demostró que 11.64% de la población estudiada tuvo CHC (Tabla 4). Las principales causas se relacionaron, por orden de frecuencia, con la CH viral, principalmente por el VHC, la cirrosis criptogénica y la ingestión de alcohol. Estos datos son similares a los se reportan de países con una baja tasa de incidencia y prevalencia del VHB [11, 27].

Aunque el incremento de los niveles séricos de la AFP se ha asociado con algunos tipos de carcinoma, esta se ha empleado principalmente como marcador tumoral para el CHC [28, 29]. En este trabajo se describió que los niveles séricos de la AFP determinados por

la técnica del SUMA<sup>®</sup> fueron significativamente superiores en los pacientes con 50 años de edad o más, en los enfermos con CH viral y en los que tenían CHC.

Los resultados coinciden con otros que han investigado la influencia de los virus en las concentraciones de la AFP. Los niveles elevados de la AFP se aprecian en pacientes con hepatitis viral sin CHC detectable. Si se tienen en cuenta los resultados de diferentes investigaciones, se puede aseverar que entre el 10 y el 43% de las personas que tienen una infección crónica por VHC muestran niveles elevados de la AFP [8, 30, 31]. Se ha intentado buscar una explicación a este fenómeno y en varios estudios se ha demostrado una correlación entre los niveles elevados de la AFP con el grado de actividad inflamatoria mostrada en las biopsias hepáticas [30-32].

Los estudios que han estimado la utilidad de la AFP como herramienta de pesquisa y vigilancia, no han sido uniformes: su diseño y las características de los pacientes estudiados (tipo de infección viral, tipo de severidad de la enfermedad hepática y características demográficas) difieren entre sí. Estas son algunas de las explicaciones de la gran variabilidad. Además de que la sensibilidad puede tener un rango entre 41 y 69%, y la especificidad entre 75 y 94% [3, 9, 12, 16, 17, 20, 33-37].

En un trabajo presentado por Trevisiani y cols [3] se propuso que el mejor nivel de corte de la AFP tiene en un rango entre 16 y 20 ng/mL. Para un nivel de 20 ng/mL, la especificidad se consideró alta (89.4%); sin embargo, la sensibilidad fue de 60% solamente. Ello representa que muchos pacientes con CHC pueden ser considerados falsos negativos; o en otras palabras, no se pueden diagnosticar mediante la AFP sérica. La disminución del nivel de corte permite la identificación de más casos (aumenta la sensibilidad), pero también se incrementan los falsos positivos. Con mayores niveles de corte se pueden detectar menos casos (disminuye la sensibilidad). En otro estudio por Gambarin-Gelman y cols [12], al emplear el mismo nivel de corte de 20 ng/mL, la sensibilidad fue de 58% y la especificidad de 91%. En cambio, en niveles superiores de la AFP (50 ng/mL), el VPP se incrementó de 58 a 75%. Es

15. Gebo KA, Chander G, Jenckes MW, Ghanem KG, Herlong HF, Torbenson MS, et al. Screening tests for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *Hepatology*. 2002; 36:S84-92.

16. Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, Wright TL, Keeffe EB. Racial differences in effectiveness of  $\alpha$ -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology*. 2002;36: 410-7.

17. Cedrone A, Covino M, Caturelli E, Pompili M, Lorenzelli G, Villani MR, et al. Utility of alpha-fetoprotein (AFP) in the screening of patients with virus-related chronic liver disease: does different viral etiology influence AFP levels in HCC? A study in 350 western patients. *Hepatology*. 2000;47:1654-8.

18. Daniele B, Bencivenga A, Megna AS, Tinessa V. Alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127 (5 Suppl 1):S108-12.

19. Zinkin NT, Grall F, Bhaskar K, Out HH, Spentzos D, Kalmowitz B, et al. Serum proteomics and biomarkers in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *Clin Cancer Res*. 2008;14(2):470-7.

20. Huo TI, Hsia CI, Chu CJ, Huang YH, Lui WY, Wu JC, et al. The predictive ability of serum  $\alpha$ -fetoprotein for hepatocellular carcinoma is linked with the characteristics of the target population at surveillance. *J Surg Oncol*. 2007;95:645-51.

21. Schuppan D, Adfhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.

22. Mandayam S, Jamal M, Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis*. 2004;24(3):217-32.

23. Marrero CR, Marrero JA. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Arch Med Res*. 2007;38(6):612-20.

24. Castañeda Guillot C. Hepatitis B crónica en la infancia. En: Hernández JC, Samada M (editores). *Hepatología 2006*. La Habana: Editorial CIMEQ; 2006. p. 231-43.

Tabla 7. Parámetros del ensayo de alfa-fetoproteína para diferentes niveles de corte en el diagnóstico del hepatocarcinoma

Nivel de corte*	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
15.38 UI/mL	68.2%	90.0%	0.582
31.50 UI/mL	68.2%	92.6%	0.608
50.37 UI/mL	68.2%	96.1%	0.643
91.71 UI/mL	54.5%	99.1%	0.536
172.5 UI/mL	45.5%	99.6%	0.451

\*El valor de referencia normal establecido por el laboratorio del CIMEQ es de 30 UI/mL.

Tabla 8. Parámetros del diagnóstico del carcinoma hepatocelular por ultrasonido, o de conjunto con ensayo de alfa-fetoproteína

Diagnóstico	Sensibilidad (IC <sup>a</sup> )	Especificidad (IC)	Índice de validez (IC)	Valor predictivo positivo (IC)	Valor predictivo negativo (IC)	Índice Youden (IC)
Ultrasonido	86.36% (69.75 - 100)	100% (99.78 - 100)	98.81% (97.27 - 100)	100% (97.37 - 100)	98.71% (97.05 - 100)	0.86% (0.72 - 1.01)
Ultrasonido + AFP <sup>b</sup>	90.91% (76.62 - 100)	100% (99.78 - 100)	99.21% (97.91 - 100)	100% (97.50 - 100)	99.14% (97.73 - 100)	0.91 (0.79 - 1.03)

<sup>a</sup>IC: Intervalo de confianza.

<sup>b</sup>AFP: Alfa-fetoproteína, valor de referencia de 15 UI/mL establecido por el laboratorio.

importante señalar que para este último nivel, también disminuyó la sensibilidad de 58 a 47%.

Trabajos más recientes de Durazo y cols [33] y El-Husseini y cols [34] con niveles de corte entre 19.8 y 25 ng/mL, mostraron los mayores valores de sensibilidad reportados en la literatura (69 el primero y 68.2% el segundo). La especificidad en estos dos estudios fue discretamente inferior.

En esta investigación, los resultados de la sensibilidad y la especificidad de la AFP sérica por la técnica del SUMA<sup>®</sup>, se clasificaron como buenos, si lo comparamos con los reportes antes mencionados. Para un nivel de corte de 15.38 UI/mL (equivalente a 19.07 ng/mL), la sensibilidad fue de 68.2%: cifra que es superior a la media de todos los estudios expuestos (60%), y similar a los dos últimos estudios mencionados. Para este mismo nivel de corte, la especificidad también fue alta, con un valor de 90%, cifra que está en los parámetros descritos (entre 78.3 y 94%).

Se concluye que niveles de 91.71 UI/mL (113.72 ng/mL) o más, tuvieron valor diagnóstico, con una especificidad superior a 99%. En otras palabras, menos del 1% de los pacientes que no tenían CHC, presentaron niveles muy elevados de AFP (> 100 ng/mL). Este resultado fue superior a los estudios de Nguyen y cols. [16], quienes con niveles de AFP de 100 ng/mL, la especificidad alcanzada fue inferior (97.3%) al de este estudio; sin embargo, al alcanzar 200 ng/mL o más, tuvieron 100% de especificidad. En el trabajo de Trevisani y cols. [3], niveles superiores a 200 ng/mL tuvieron una especificidad de 99.4%.

Por lo analizado hasta el momento, apoyamos la opinión de Gómez Senent y cols. [38] en un reciente artículo, en el que plantean que la alta especificidad que se puede alcanzar con niveles muy elevados de la AFP, permite que se pueda emplear con gran utilidad como prueba confirmatoria del diagnóstico de CHC.

En la actualidad se cuestiona con mayor fuerza la verdadera utilidad del ultrasonido como única prueba diagnóstica empleada en la pesquisa y vigilancia del CHC en pacientes con CH. Esto ocurre como consecuencia de la ausencia de estudios prospectivos, y la amplia variabilidad que muestra la sensibilidad de esta prueba, con un amplio rango que puede ser entre 35 y 84%. Esta gran variabilidad depende de múltiples factores; entre ellos, los más importantes son la población de estudio, la extensión de la enfermedad hepática, las características morfológicas del tumor, la inconstancia en la frecuencia de vigilancia, la experiencia del operador y la calidad del equipo de medición [15, 39].

La ecografía abdominal en este estudio, mostró una sensibilidad y una especificidad para diagnosticar el CHC superiores a lo que se afirma en el párrafo anterior. Aunque no se puede emitir una conclusión definitiva relacionada con este resultado, se puede inferir que pudo deberse a las características de las lesiones tumorales y a la experiencia de los operadores de los equipos de ultrasonido.

La potencial utilidad diagnóstica de la combinación de la AFP y el ultrasonido ha sido investigada en el mundo, con buenos resultados. Esta combinación persigue como principal objetivo, incrementar la sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico del CHC. Incluso, se ha referido que con esta estrategia se puede incrementar la sensibilidad al 100% [40]. En esta investigación, al combinar la imagenología y la AFP por la técnica del SUMA<sup>®</sup>, con un nivel de corte de 15 UI/mL, se logró incrementar la sensibilidad y el VPN a 90.91 y 99.14%, respectivamente. El índice de Youden también fue mejor. Al combinar estos métodos, se aprecia un incremento de la sensibilidad de 5.7%, frente al empleo del ultrasonido únicamente. Resultados en ese mismo orden de valores de sensibilidad fueron reportados por Kang y cols. [41].

Hasta el momento no se ha llegado a un consenso mundial que acredite definitivamente la combinación de estas pruebas, principalmente motivado por los resultados de algunos estudios que juzgan la mejora en la sensibilidad por el incremento de la tasa de falsos positivos y por la elevación de los costos [42]. No obstante, sugerimos que esta combinación es útil y es una estrategia factible que persigue incrementar el diagnóstico oportuno del CHC. La determinación sérica de la AFP por la técnica cubana del SUMA<sup>®</sup> es menos costosa que el resto de las técnicas diagnósticas empleadas en el mundo. Es importante tener presente el entrenamiento del personal médico para una adecuada interpretación de los resultados en cada caso.

La determinación de la AFP por la técnica del SUMA<sup>®</sup> demostró ser un instrumento útil, con una adecuada sensibilidad y especificidad, en el diagnóstico del CHC en los pacientes cirróticos. La combinación de la determinación de la AFP con la ecografía abdominal en el diagnóstico del CHC, logró incrementar la sensibilidad y la especificidad.

## Agradecimientos

Enviamos un especial agradecimiento a los investigadores del Centro de Inmunoensayo de La Habana, por la colaboración en este estudio.

25. Sherman M, Klein A. AASLD single-topic research conference on hepatocellular carcinoma: conference proceedings. *Hepatology*. 2004;40:1465-73.

26. Wilson JF. Liver cancer on the rise. *Ann Intern Med*. 2005;142:1029-32.

27. Seef LB, Hoofnagle JH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene*. 2006;25:3771-7.

28. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, *et al.* Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137(1):110-8.
29. Forner A, Reig M, Bruix J. Alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis: The demise of a brilliant star. *Gastroenterology*. 2009;137(1):26-9.
30. Hu KQ, Kyulo NL, Lim N, Elhazin B, Hillebrand DJ, Bock T. Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein (AFP) in patients with chronic hepatitis C, but not hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(5):860-5.
31. Tai WC, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Changchien CS, *et al.* Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. *J Formos Med Assoc*. 2009;108(3):210-8.
32. Bruce MG, Bruden D, McMahon BJ, Christensen C, Homan C, Sullivan D, *et al.* Clinical significance of elevated alpha-fetoprotein in Alaskan Native patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2008;15:179-87.
33. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, *et al.* Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(10):1541-8.
34. El-Houseini ME, Mohammed MS, Elshemey WM, Hussein TD, Desouky OS, Elsayed AA. Enhanced detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Control*. 2005;12(4):248-53.
35. Ishii M, Gama H, Chida N, Ueno Y, Shinzawa H, Takagi T, *et al.* Simultaneous measurements of serum alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence for detecting hepatocellular carcinoma. South Tohoku District Study Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1036-40.
36. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology*. 1995;22:432-8.
37. Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:3208-11.
38. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Guía para el diagnóstico, estadiación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin*. 2007;128:741-8.
39. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001;5:123-44.
40. Tremolda F, Benevegnù L, Drago C, Casarin C, Cechetto A, Realdi G, *et al.* Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis by  $\alpha$ -fetoprotein, ultrasound and fine-needle biopsy. *Hepatogastroenterology*. 1989;36:519-21.
41. Kang JY, Lee TP, Yap I, Lun KC. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7:463-8.
42. Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: New aspects and applications. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):19-26.

Recibido en abril de 2010. Aprobado en marzo de 2011.