

Variables ecográficas predictoras de malignidad en tumores hepáticos. Hospital Central Nampula.

Predicting Echo graphic variables of malignity in hepatic tumours.

Carlos Manuel Rodríguez Suárez; ¹ **Héctor Richard Guerra Cervantes;** ² **Manuel de Jesús Rodríguez García;** ³ **Yeliannis Cedeño Tornés.** ⁴

1 Especialista de Primer Grado en Imagenología. Master en Procederes Diagnósticos en Primer Nivel de Atención. Asistente. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma. E-mail: cmanuelrguez.grm@infomed.sld.cu
2 Especialista de Primer Grado en Imagenología. Hospital Provincial Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma.

3 Estudiante de Medicina Filial Ciencias Médicas Bayamo. Bayamo. Granma.

4 Estudiante de Medicina Filial Ciencias Médicas Bayamo. Bayamo. Granma.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional, analítico, de cohorte única, en el Hospital Central de la provincia Nampula, en Mozambique, durante el 2012- 2013 con el objetivo de determinar algunas variables ecográficas hipotéticamente relacionadas con el diagnóstico de malignidad del tumor hepático. El universo estuvo constituido por 121 pacientes diagnosticados con tumor de hígado a través de la ecografía abdominal y la muestra por 109 pacientes. Para el análisis de las variables ecográficas probablemente asociadas a la malignidad del tumor de hígado se establecieron comparaciones con el estudio anatomo-patológico. Se utilizó la prueba χ^2 (Chi cuadrado), con un nivel de significación de 0,05; se estimó la magnitud de las asociaciones mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). Los pacientes con

lesiones heterogéneas mostraron mayores posibilidades de confirmación anatomo-patológica maligna. El nivel de ecogenicidad y el tamaño de la lesión no se presentaron en vínculo con el diagnóstico anatomo-patológico. Los pacientes con lesiones hepáticas múltiples duplicaron las posibilidades de malignidad. La ecografía evidenció correspondencia anatomo-patológica para la mayor parte de los casos positivos de malignidad.

Descriptores DeCS: NEOPLASIAS HEPÁTICAS/ultrasonografía.

ABSTRACT

It was performed an observational, analytical and cohort study at the Central Hospital of the Nampula province, in Mozambique, between the 2012- 2013; with the aim to determine some echographic variables, hypothetically related with the diagnostic of malignancy of the hepatic tumor. The universe was constituted by 121 patients diagnosed with liver tumor, through the abdominal echography. The sample was constituted by 109 patients. For the analysis of the echographic variables probably associated to the malignancy of the liver tumor, there were established comparisons with the anatomo-pathological study. It was used the X² (Chi square) test, with a significance level of 0, 05; it was estimated the magnitude of the associations by means of the calculation of the relative risk (RR). The patients with heterogeneous injuries showed greater possibilities for the anatomo-pathological malignant confirmation. The level of echogenicity and the size of the injury were not presented according to the anatomo-pathological diagnosis. The patients with multiple hepatic injuries duplicated the possibilities of malignancy. The echography evidenced anatomo-pathological agreement for the greatest part of the positive cases of malignancy.

Subject heading: LIVER NEOPLASMS/ultrasonography.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de hígado se presenta como un problema de salud de trascendencia mundial, con una sensible afectación sobre la calidad de vida, de varios grupos poblacionales. La ecografía, como puerta de entrada, en el estudio de las imágenes, constituye un método útil para el diagnóstico. ¹⁻³

De manera general, el hepatocarcinoma es el tumor maligno primario más frecuente del hígado y representa entre 80- 90 % de los tumores primarios del hígado. El tumor se conoce también como carcinoma hepatocelular (HCC, hepatocelular carcinoma), hepatoma o cáncer hepático.

El desafío del diagnóstico del hepatocarcinoma es la detección de lesiones en etapas más precoces, más susceptibles de tratamientos radicales con intención curativa. La detección de hepatocarcinoma (vigilancia) requiere definir la población en riesgo aumentado de desarrollar estos tumores.⁴

Los tumores malignos primarios del hígado fuera del carcinoma hepatocelular (CHC) son raros, y representan del 2 al 3% de los tumores hepatobiliares y del tracto gastrointestinal a diferencia de los tumores secundarios del hígado (metastásicos) que son mucho más frecuentes.

Como consenso las lesiones hepáticas malignas más frecuentes son las metástasis. Muchas de ellas son secundarias a neoplasias malignas. Varias neoplasias malignas, como los tumores de mama, páncreas y con preferencia colorrectales, tienen una propensión especial a metastatizar en el hígado. Las lesiones hepáticas malignas primarias más frecuentes son los carcinomas hepatocelulares (CHC) y el colangiocarcinoma intrahepático. ^{5, 6}

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria de hígado más frecuente y la quinta a nivel mundial. Tiene una incidencia anual que iguala a su mortalidad, teniendo como peculiaridad su amplia variabilidad geográfica. Su incidencia se ha duplicado en los últimos años en Europa y los Estados Unidos, siendo la causa de mortalidad relacionada a cáncer con mayor incremento. ^{7, 8} Más del 80% de los casos se presenta en las regiones del sub-Sahara y el este de Asia, siendo el sitio con mayor incidencia China, la cual engloba el 50% del total de los casos reportados anualmente con 35.2 por 100 000 hombres y 13.3 por 100 000 mujeres. Actualmente áreas como América Latina se consideran de riesgo moderado con una incidencia aproximada de 11 a 20 casos por 100 000. ^{9, 10}

Los principales objetivos de las técnicas de imagen son evaluar el número y tamaño de las anomalías hepáticas, la localización de anomalías respecto a los vasos hepáticos, la naturaleza de las lesiones (benignas frente a malignas), el origen (primario frente a secundario) de las anomalías, y el parénquima hepático que

rodea a las lesiones. Es importante resaltar que es crítico distinguir entre lesiones benignas y malignas.

Actualmente, no existe consenso sobre la estrategia óptima en el diagnóstico por la imagen del hígado. Con frecuencia se utilizan técnicas de imagen basadas en las peticiones de los médicos y la disponibilidad de equipos y experiencia de los radiólogos.⁶

La ecografía es un método diagnóstico rápido, incruento, seguro, económico, eficaz y que permite ser realizado sin traslado del paciente. Constituye el examen más utilizado para la vigilancia de hepatocarcinoma. Tiene la ventaja de ser relativamente barato y no requerir de medio de contraste intravenoso. Suele ser el primer método de exploración utilizado cuando los resultados hepáticos son dudosos. Como exploración básica, la ecografía hepática es de fácil disponibilidad. El procedimiento depende mucho de la experiencia del médico, en función de reproducir los resultados encontrados. También se utiliza para guiar biopsias e intervenciones quirúrgicas.

Actualmente se acepta que las personas en riesgo de desarrollar hepatocarcinoma (todos los sujetos con cirrosis, independiente de la causa) deben someterse a exámenes para la detección precoz de este tumor. La estrategia más aceptada es la realización de una ecografía (ultrasonido o ecotomografía) abdominal cada 6 meses.^{4, 11}

Los reportes que hacen referencia a la utilidad de las variables ecográficas, en la identificación del cáncer hepático, se enfocan bajo una metodología descriptiva, en su mayor parte; cuestión que limita la valoración de la contribución que pueden realizar en el diagnóstico de malignidad, sobre todo en los contextos en lo que resulta difícil la accesibilidad a otras técnicas imagenológicas.

El Hospital Central de Nampula (provincia Nampula), en Mozambique, asume una población numerosa, aquejada de afecciones clínicas diversas, que incluyen como denominador común, en su mayor parte a la malnutrición por defecto, enfermedades parasitarias, infecciosas como el VIH sida y la tuberculosis. En dicho contexto el tumor maligno de hígado muestra una frecuencia sensible, tanto de manera aislada como en compañía de las anteriores entidades. En este sentido acelera el deterioro del estado de salud de los pacientes afectados, que en una buena parte, además, no disponen de recursos financieros suficientes para cubrir

los gastos de medios diagnósticos de última generación. Al respecto la ecografía abdominal posee una elevada utilidad y en esta dirección, se valora la importancia de desarrollar una investigación dirigida a determinar algunas variables ecográficas, hipotéticamente relacionadas con el diagnóstico de malignidad, del tumor hepático. La investigación se orienta a enriquecer los conocimientos disponibles en relación con la temática, en aras de ofrecer mayor exactitud en el diagnóstico y seguimiento de estos casos.

MÉTODO

Se desarrolló un estudio observacional analítico, de cohorte única, en el Hospital Central de la provincia Nampula, en Mozambique, durante el 2012- 2013; con el objetivo de determinar algunas variables ecográficas, hipotéticamente relacionadas con el diagnóstico de malignidad del tumor hepático. El universo estuvo constituido por 121 pacientes diagnosticados con tumor de hígado, a través de la ecografía abdominal. La muestra quedó conformada por 109 pacientes.

Se tuvo en cuenta como criterios de salida aquellos pacientes que fallecieron antes de la realización del diagnóstico anatomo-patológico y los que abandonaron el seguimiento.

Se definió como variable de respuesta la malignización de la lesión hepática, la cual fue operacionalizada de forma dicotómica en presente o ausente.

Variables explicativas: Las variables ecográficas con posible influencia en el diagnóstico de malignidad, se valoraron y operacionalizaron de forma dicotómica (presentes o ausentes).

Las variables ecográficas incluyeron la apariencia de la lesión (homogénea y heterogénea), el nivel de ecogenicidad, el tamaño y la presentación única o múltiple. Se utilizó como parámetro comparativo estándar de los órganos, las características ecoestructurales del hígado y el bazo que, en condiciones normales, presentan una distribución parenquimatosa uniforme y homogénea.

Se definió además el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la ecografía en el diagnóstico de malignidad del tumor hepático.

Dentro de las razones principales para requerir ecografía estuvieron las anormalidades del laboratorio hepático, fiebre de origen desconocido y hepato/esplenomegalia en el examen clínico. Todos los procedimientos se realizaron con guía ecográfica (Toshiba, transductor convex 3.5 Mhz) con aguja Tru-cut 16G.

Se realizó seguimiento ecográfico hasta 3 y 6 meses, en los casos, donde la imagen ecográfica inicial ofreció sospecha no concluyente de malignidad, en el primer examen. Los resultados ecográficos fueron comparados con el diagnóstico anatomo-patológico, en los casos sugestivos de malignidad.

Se emplearon métodos del nivel teórico como el histórico-lógico, para el abordaje cronológico y bajo una secuencia lógica de las características y evolución del objeto de investigación; el analítico-sintético, durante el estudio de la bibliografía especializada a cerca de la temática objeto de la investigación y el hipotético-deductivo, durante el planteamiento y seguimiento de la hipótesis planteada en la investigación.

De nivel empírico se empleó la observación de los hallazgos ecográficos encontrados, el análisis de documentos: durante el estudio de documentos, normativas, manuales de procedimiento, entre otros vinculados con el tema, además de entrevistas informales: a pacientes para conocer datos generales en relación con el padecimiento en cuestión, no esclarecidos en el informe clínico y considerados importantes para una mejor certeza diagnóstica.

Se aplicaron procedimientos de la estadística descriptiva, dado por la determinación de frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de las variables ecográficas probablemente asociadas a la malignidad del tumor de hígado se utilizó la prueba χ^2 (Chi cuadrado). Para cada variable se valoró la relación con la confirmación obtenida por el diagnóstico anatomo-patológico, a través de la comparación entre el χ^2_C y el χ^2_T ($\chi^2_C > \chi^2_T$), para un $Gl = 1$, con un nivel de significación de 0,05. También en la estrategia univariada se estimó la magnitud de las asociaciones mediante el cálculo del riesgo relativo (RR) para cada una de las variables ecográficas, con la definición de los respectivos intervalos de confianza. Para el cálculo del riesgo relativo las variables ecográficas se dispusieron de forma dicotómica, agrupando aquellas cuyas categorías así lo exigió. Se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 15.0 para el análisis estadístico realizado.

Se tuvieron en cuenta los principios bioéticos que rigen el proceso de investigación en el campo biomédico, plasmados en el código de Nuremberg y en la Declaración de Helsinki. Los datos fueron tomados de la asistencia, en un país donde existen culturas y costumbres propias. Se cuidó al máximo la confidencialidad de la información y se protegió la individualidad y privacidad de los pacientes.

RESULTADOS

Se encontró existencia de relación entre la apariencia de la lesión y la confirmación anatomo-patológica ($\chi^2_c = 66,08$ superior al $\chi^2_t = 3,84$ con grado de libertad de 1). El riesgo relativo de la malignidad según la lesión heterogénea fue de 6,91 con un intervalo de confianza de 3,74 a 12,77 y una significación estadística de $p = 0.00$, inferior a 0,05. En este sentido los pacientes con lesiones heterogéneas presentaron 6,91 veces más posibilidades de una confirmación anatomo-patológica maligna que los que mostraron lesiones homogéneas.

Por su parte no existió relación entre el nivel de ecogenicidad y la confirmación anatomo-patológica, con la obtención de un $\chi^2_c = 0,994$ inferior a 3,84 con grado de libertad 1 y nivel de significación del 5%. En este sentido el riesgo relativo de una confirmación anatomo-patológica dada una ecogenicidad Hipo e Isoecogénica es de 1,27, con un intervalo de confianza de (0,77; 2,08), sin significación estadística de acuerdo al valor de $p = 0,3187$. De modo general predominó la existencia de un patrón hipoecogénico ($n = 33$), en los casos diagnosticados como malignos, por el estudio histológico.

El tamaño de la lesión, como variable ecográfica, no evidenció relación con el reporte del estudio histológico ($\chi^2_c = 3.01 < \chi^2_t = 3,84$). El riesgo relativo de la malignidad según dicha variable fue de 0.382 con un intervalo de confianza de 0.10; 1.40 y sin significación estadística.

El número de lesiones detectadas por ecografía se manifestó en vínculo con la confirmación anatomo-patológica $\chi^2_c = 10.46 > \chi^2_t = 3,84$ con grado de libertad de 1. El riesgo relativo de la malignidad según la lesión múltiple fue de 2.013 con un intervalo de confianza de 1.30; 3.12 y una significación estadística inferior a 0,05. Los pacientes que presentaron lesiones múltiples duplicaron las posibilidades de una confirmación anatomo-patológica maligna, con respecto a aquellos con lesiones únicas (tabla 1).

Tabla 1. Relación entre variables ecográficas y malignidad del tumor hepático. Hospital Central Nampula. 2012-2013.

Variables ecográficas	Confirmación Anatomopatológica. Total: 109		χ^2_C	χ^2_T	GI	RR	IC (95%)	Valor de p
	Malignos (n= 48)	Benignos (n= 61)						
Apariencia de la lesión:								
Heterogénea	39	58	66,08	3,84	1	6,91	(3,74;12,77)	0,000
Homogénea	9							
Nivel de ecogenicidad								
Hipo e Isoecogénica	35	39	0,99	3,84	1	1,27	(0,77;2,08)	0,319
Hiperecogénica. y mixta	13	22						
Tamaño de la lesión								
-Hasta 2cm	11	6	3,01	3,84	1	0,382	(0,10;1,40)	0,083
-Mayor de 2 cm	37	55						
Número de lesiones								
-Múltiples.	29	18	10,46	3,84	1	2,013	1.30;3,12)	0,001
- Únicas	19	43						

La ecografía mostró hallazgos positivos de malignidad en 53 de los 109 pacientes estudiados, resultado que correspondió con el diagnóstico anatomicopatológico en 41.28% de los casos. El diagnóstico ecográfico negativo de malignidad estuvo presente en 56 pacientes y correspondió con el estudio histológico en la mayor parte de la muestra (48.62 %) (tabla 2).

Tabla 2. Correspondencia de la ecografía con la anatomopatológica en pacientes con tumor maligno de hígado. Hospital Central Nampula. 2012-2013.

Ecografía abdominal (n = 109)	Anatomía		patológico	
	Positivo de Malignidad		Negativo de Malignidad	
	NO	%	No	%
Positiva (n = 53)	45	41.28	8	7.33
Negativa (n = 56)	3	2.75	53	48.62
Total (109)	48	44.0	61	56.0

Finalmente el valor predictivo de la ecografía, para la detección de malignidad de la lesión hepática, resultó del 85% con un valor predictivo negativo de 94.6% (tabla 3).

Tabla 3. Valor predictivo de la ecografía en el diagnóstico de malignidad del tumor de hígado. Hospital Central Nampula. 2012-2013.

Ecografía	Malignidad para tumor de hígado.
Valor predictivo positivo.	85 %
Valor predictivo negativo.	94.6 %

VPP: VP/VP+FP

VPN: VN/FN+VN

DISCUSIÓN

Los reportes de la literatura identifican la imagen de una lesión hepática heterogénea, en vínculo con una mayor pérdida de la organicidad del tejido hepático y en consonancia con ello se valora como posibilidad diagnóstica de malignidad.¹¹

Por otra parte se tienen en cuenta las limitaciones en el diagnóstico diferencial, desde el punto de vista imagenológico, ante lesiones difusas, que no muestran límites claros, del tipo de las producidas por la esteatosis hepática y la cirrosis.

Los tumores benignos del tipo de los quistes hepáticos, los adenomas y las hiperplasias nodulares focales, se relacionan con mayor frecuencia, con imágenes de aspecto homogéneo.¹²

Las anomalías difusas del parénquima a menudo necesitan evaluación inicial, seguimiento y monitorización.⁶ Lo anterior está en correspondencia con la muestra estudiada, en la mayor parte de los casos que requirieron de seguimiento ecográfico a los 3 y 6 meses.

Lo encontrado desde el punto de vista estadístico no coincide con la frecuente identificación del hepatocarcinoma como una lesión habitualmente hipoecogénica, aunque a medida que crece puede hacerse iso o hiperecogénica. Las lesiones hepáticas malignas de tipo metastásico también resulta frecuente que traduzcan una disminución de la densidad.¹¹ Los diagnósticos obtenidos en la confirmación anatomopatológica guardan correspondencia con estos resultados, lo cual a criterio del autor, puede justificar los datos encontrados. Los valores obtenidos en el análisis estadístico pudieron estar dados por el tamaño de la muestra e influenciados además por la disposición dicotómica de la variable para lograr estimar el Riesgo Relativo, como probabilidad de ocurrencia o de presentación de la variable ecográfica, en los casos de lesión maligna, cuestión que para el caso planteado requirió la agrupación de sus categorías.

Lo encontrado respecto al tamaño de la lesión, se explica por la variabilidad, que en cuanto al tamaño, expresan las imágenes ecográficas ante una lesión hepática, cuestión que también puede estar relacionado con el estadío de la lesión maligna.⁵ Predominaron las imágenes mayores de 2 cm, cuestión que de acuerdo al juicio de

los investigadores del trabajo y lo reportado en la literatura, constituyó un hallazgo importante, para el estudio imagenológico realizado.

A pesar de los avances que han consolidado el papel de la ecografía en la práctica clínica actual. Se le asigna limitaciones en la obtención de imágenes del hígado. Entre ellas se incluye la falta de visión global de la anatomía, y la falta de capacidad técnica para cambiar el contraste tisular intrínseco. Los medios de contraste facilitan la caracterización de una lesión solitaria conocida, pero no permiten explorar todo el hígado, que prácticamente siempre es un aspecto importante de un estudio del hígado. Pueden existir múltiples lesiones, entre ellas de diferente histología, benigna y maligna. Estas limitaciones disminuyen la sensibilidad y la especificidad de la ecografía para las anomalías hepáticas.^{5,11}

De manera general el análisis de las variables probablemente influyentes en la malignidad del tumor estuvo limitado, desde el punto de vista comparativo, por el escaso reporte de estudios con un abordaje analítico de dicha relación.

Los signos ecográficos de malignidad que se hallaron en los pacientes, coincidieron en la mayoría con lo descrito en la literatura. Se asume como criterio del autor de la investigación que pese a las limitaciones expresadas en relación con el estudio ecográfico en cuestión, la valoración de las variables ecográficas que ofrece, durante el abordaje de la patología hepática puede aportar criterios certeros, en la medida que se disponga de personal debidamente entrenado y con experiencia acumulada en la utilización del medio. La ecografía es un método de imágenes muy utilizado en el centro de emergencias del Hospital Central de Nampula, que le brinda respuestas al médico de urgencia, en función de orientar de la mejor manera posible el manejo del paciente.

A la ecografía se le asigna una sensibilidad del 85% y una especificidad de hasta el 98%, con un VPP de más del 70%, siendo una prueba barata y no invasiva, por eso es la prueba de elección para el diagnóstico precoz del cáncer hepático en pacientes de riesgo.¹¹

Los valores predictivos como probabilidades a posteriori, después de haber aplicado la prueba, cobran valor en la actualidad.¹³ Sugieren para el estudio realizado una mayor probabilidad de diagnóstico ecográfico negativo, en el paciente que se encontraba sano, al aplicarlo en el contexto estudiado (VPN). Por su parte en un

menor por ciento mostró probabilidad de un test positivo en el paciente que presentaba la afección (VPP).

CONCLUSIONES

Los pacientes con lesiones heterogéneas mostraron mayores posibilidades de confirmación anatomopatológica maligna, con respecto a los que poseían lesiones homogéneas. El nivel de ecogenicidad y el tamaño de la lesión no se presentaron en vínculo con el diagnóstico anatomopatológico. Los pacientes con lesiones hepáticas múltiples duplicaron las posibilidades de una confirmación anatomopatológica maligna. La ecografía evidenció correspondencia anatomicopatológica para la mayor parte de los casos positivos y negativos de malignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hashem B. El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 [citado 22 Sep 2013]; 365:1118-1127. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1001683>.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. SEER*Stat database: incidence — SEER 9 Regs research data, Nov 2009 Sub (1973-2007). Bethesda, MD: National Cancer Institute, Abril 2010.
3. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* [Internet]. 2011 [citado 22 Sep 2013]; 53(3): 1020-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3084991/>.
4. Soza A. Hepatocarcinoma. [Internet]. sa [Citado 12 Nov 2011]. Disponible en: <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir17-06/cir17-06.htm>.
5. Hussain SM, Semelka RC. Hepatic imaging: comparison of modalities. *Radiol Clin N Am*. 2005. 43(5): 929 – 47.

6. Yoon SS, Tanabe TK. Surgical treatment and other regional treatments for colorectal liver metastases. *Oncologists* [Internet]. 1999 [citado 22 Sep 2013]; 4 (3): 197-208. Disponible en: <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/4/3/197.long>
7. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring based population based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 [citado 22 Sep 2013]; 97(19): 1407-27. Disponible en: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/97/19/1407.long>
8. Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period of 1978-2000. *Rev d'Épidémiol Santé Publique*. 2003; 51(1):3-30.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
10. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterology* [Internet]. 2008 [citado 22 Sep 2013]; 14(27):4300-8. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v14/i27/4300.htm>
11. Fernández Rodríguez V, Paz Martínez C, Gómez-Ulla Astray D, Graña Fernández S. Apuntes de ecografía. Hígado (III): Lesiones focales. *Cad Aten Primaria* [Internet]. 2009 [citado 22 Sep 2013]; 16(1): 48-59. Disponible en: http://www.agamfec.com/antiga2013/pdf/CADERNOS/VOL16/n1/05_Habilidades_e_Terapeutica_Higado.pdf
12. Bayer Schering Pharma. Cáncer de hígado, una de las hepatopatías más graves. [Internet]. sa [Citado 22 Sep 2011]. Disponible en: <http://www.imagenesquesalvanvidas.com/scripts/pages/es/public/diseases/cncer/livercancer/index.php>
13. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles- Tena JM. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Españoila*

[Internet]. 2006 [citado 22 Sep 2013]; 79 (5): 267-73. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/es-revista-ciruga-espaola-36-articulo-pruebas-diagnosticas-nociones-basicas-su-13087491?referer=buscador>

Recibido: 25 de noviembre del 2014.

Aprobado: 17 de diciembre del 2014.