



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

Diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado

Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Laboratorio clínico

Autores:

Salán Barrera Sayanara Teresa
Vásquez Pérez Anabel Viviana

Tutor:

McS. Josue Andrés Orozco Pilco

Riobamba, Ecuador. 2025

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Nosotras Sayanara Teresa Salán Barrera, con cédula de ciudadanía 1805735212 y Anabel Viviana Vásquez Pérez, con cédula de ciudadanía 1003794045, autoras del trabajo de investigación titulado: “Diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado”, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de nuestra entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, a los 30 días del mes de abril.



Sayanara Teresa Salán Barrera

C.I: 1805735212



Anabel Viviana Vásquez Pérez

C.I: 1003794045

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, Josué Andrés Orozco Pilco catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado, bajo la autoría de Sayanara Teresa Salan Barrera y Anabel Viviana Vásquez Pérez; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; Riobamba, 01 de mayo del 2025.



Josué Andrés Orozco Pilco

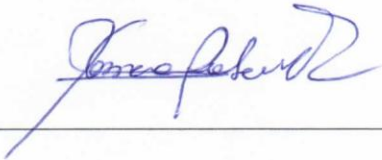
C.I: 0604212191

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado, presentado por Sayanara Teresa Salán Barrera, con cédula de identidad número 1805735212 y Anabel Viviana Vásquez Pérez, con cédula de identidad número 1003794045, bajo la tutoría de Mg. Josué Andrés Orozco Pilco; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 02 días del mes de junio del 2025.

Ximena del Rocío Robalino Flores, Mgs.
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Carlos Iván Peñafiel Méndez, Mgs.
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Yisela Carolina Ramos Campi, Mgs
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





CERTIFICACIÓN

Que, SALÁN **BARRERA SAYANARA TERESA** con CC: **1805735212**, estudiante de la Carrera de **LABORATORIO CLÍNICO**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD** ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO EN PACIENTES CON CÁNCER DE HÍGADO**", cumple con el **7%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 01 de mayo de 2025



Mgs. Josué Orozco
TUTOR



CERTIFICACIÓN

Que, **VÁSQUEZ PÉREZ ANABEL VIVIANA** con CC: **1003794045**, estudiante de la Carrera de **Laboratorio Clínico**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD** ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y DE LABORATORIO EN PACIENTES CON CÁNCER DE HÍGADO**", cumple con el **7%**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **COMPILATIO**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 01 de mayo de 2025



Mgs. Josué Orozco
TUTOR

DEDICATORIA

A Dios por darme la sabiduría y la fe para enfrentar cada desafío, por guiarme en cada paso y darme fuerza para enfrentarlo.

A mis padres Eduardo y Anita por su amor incondicional por su apoyo y todos sus sacrificios a lo largo de toda mi vida, gracias por enseñarme el valor y la dedicación constate.

A mi compañero de vida Giovanny quien me brindo, todo su cariño comprensión y apoyo, por ser mi refugio en los momentos de incertidumbre.

Mis queridos hermanos, Johanna y Yuren por ser mis amigos incondicionales quienes siempre han estado para apoyarme con cada palabra de aliento y cada gesto me han impulsado para seguir adelante.

Gracias por creer en mí, a pesar de que yo misma lo dudaba.

Sayanara Salán Barrera

A Dios, por concederme una segunda oportunidad de vivir, por guiarme en este camino y darme fuerzas para alcanzar mis metas, por darme razones para seguir adelante.

A mis padres, Victoria y Fabián, por su amor incondicional, su apoyo constante y por brindarme la estabilidad que hizo posible este logro, por acompañarme en cada paso y nunca dejarme sola.

A mi compañera de vida, Nala Elizabeth, por estar a mi lado en cada noche de estudio y esfuerzo. Sin tu compañía y amor, este sueño no habría sido posible.

A mis amigos, por su complicidad, compañía y risas en medio de los desafíos. Su presencia hizo el camino más llevadero y lleno de momentos inolvidables.

Con amor y gratitud.

Anabel Vásquez Pérez

AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios por darme fuerzas para continuar en este proceso para obtener uno de los anhelos más deseados.

Al mismo tiempo agradecer a mi tutor de por todo su esfuerzo, dedicación, conocimientos, motivación y sobre todo su paciencia que ha sido fundamental para la realización de esta tesis.

A mis padres por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, su fe en mí me ha dado la fuerza para seguir adelante y su comprensión en este largo proceso fue fundamental.

A mi esposo por ser mi mayor fuente de fortaleza por creer en mí y por estar siempre a mi lado dándome ánimos.

Sayanara Salán Barrera

Agradezco a Dios por darme la oportunidad de seguir viviendo y alcanzar mis sueños.

A la Universidad Nacional de Chimborazo, por abrirme sus puertas y brindarme las enseñanzas que hicieron posible este logro.

A mi tutor, por su invaluable guía y orientación en esta investigación, compartiendo generosamente su conocimiento conmigo.

A Joel Marcelo, por su apoyo incondicional y colaboración en este trabajo, siempre dispuesto a ayudarme cuando más lo necesitaba.

Con gratitud,

Anabel Vásquez Pérez

ÍNDICE GENERAL

DECLARATORIA DE AUTORÍA

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

CERTIFICADO ANTIPLAGIO

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

ÍNDICE DE TABLAS

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	16
1.1 Antecedentes	16
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	21
2.1 Hígado	21
2.1.1 Principales enfermedades del hígado	21
2.2 Cáncer de hígado	22
2.2.1 Epidemiología	23
2.2.2 Edad.....	23
2.2.3 Género	24
2.2.4 Factores de riesgo.....	24
2.2.5 Reducción de riesgo	25
2.2.6 Manifestaciones clínicas	25
2.3 Variantes histológicas del cáncer hepático y estadios.....	26
2.3.1 Cáncer de hígado Epitelial.....	26
2.3.2 Carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma	26
2.3.3 Hepatoblastoma (HB).....	27
2.3.4 Colangiocarcinoma (CCA).....	27

2.3.5 Hepatocarcinoma fibrolamelar (CHC-FL)	27
2.3.6 Metástasis Hepática (MH).....	28
2.4 Clasificación TNM de los tumores malignos hepáticos	28
2.5 Diagnóstico de cáncer hepático	29
2.5.1 Pruebas de Laboratorio	29
2.5.1.1 Perfil hepático.....	29
2.5.1.2 Aminotransferasas.....	30
2.5.1.3 Fosfatasa alcalina (FA).....	30
2.5.1.4 Gammaglutamil transferasa (GGT)	30
2.5.1.5 Bilirrubina	31
2.5.1.6 Albúmina.....	31
2.5.1.7 Tiempo de protrombina (TP)	31
2.5.2 Marcadores tumorales.....	32
2.5.2.1 Alfafetoproteína (AFP).....	32
2.5.2.2 Antígeno Carcinoembrionario (CEA)	33
2.5.2.3 Antígeno Carbohidrato 19-9 (CA 19-9)	33
2.5.3 Pruebas por imagen	34
2.5.3.1 Ecografía hepática.....	34
2.5.3.2 Tomografía computarizada (TC).....	34
2.5.3.3 Resonancia magnética (RM)	34
2.5.4 Pruebas invasivas	35
2.5.4.1 Biopsia.....	35
2.5.4.2 Tinciones de la biopsia hepática.....	35
CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....	36
3.1 Enfoque de la investigación	36
3.2 Tipo de investigación	36
3.3 Población y muestra	37
3.3.1 Población.....	37

3.3.2 Muestra	37
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	37
3.4.1 Inclusión.....	37
3.4.2 Exclusión	38
3.5 Método de estudio	38
3.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	38
3.7 Consideraciones éticas	38
3.8 Proceso de recolección de información	38
3.9 Proceso de registro.....	39
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
4.1 Resultados	41
4.2 Discusión.....	46
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES	55
5.1 Conclusiones	55
5.2 Recomendaciones.....	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	67

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Signos y síntomas del cáncer hepático	26
Ilustración 2. Clasificación según el tumor primario	28
Ilustración 3. Clasificación según los ganglios linfáticos.....	29
Ilustración 4. Clasificación de la metástasis a distancia	29

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas del cáncer de hígado.....	42
Tabla 2. Variables histológicas más comunes en neoplasias malignas hepáticas	48
Tabla 3. Pruebas de laboratorio más usadas en el diagnóstico y seguimiento de cáncer hepático	51

RESUMEN

El cáncer hepático es una enfermedad maligna que compromete el funcionamiento del hígado y presenta una elevada tasa de incidencia y mortalidad a nivel global. Aunque su prevalencia es mayor en hombres, en los últimos años se ha observado un incremento en la frecuencia de casos en mujeres. Esta investigación se llevó a cabo a partir de una revisión bibliográfica con el propósito de recopilar información científica acerca de las características clínicas y los biomarcadores empleados en el diagnóstico del cáncer de hígado. Se trata de un estudio de tipo descriptivo, documental y no experimental, con un enfoque retrospectivo, donde quedaron seleccionados 41 artículos a partir de los criterios de inclusión y exclusión de un total de 88 artículos científicos revisados. La información analizada proviene de fuentes reconocidas como Science Direct, PubMed, Medigraphic, Scielo y Redalyc, entre otras bases de datos especializadas. A partir del examen de los estudios revisados, se determinó que la edad promedio en la que se diagnostica esta patología es de aproximadamente 57 ± 12 años en hombres y 61 ± 4 años en mujeres. La principal condición predisponente identificada fue la cirrosis hepática, la cual está estrechamente relacionada con infecciones crónicas por los virus de la hepatitis B y C. En cuanto a la detección de la enfermedad, los biomarcadores tumorales más utilizados incluyen la alfafetoproteína (AFP), el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) y antígeno carcinoembrionario (CEA). Estos permiten una evaluación más precisa del tipo histológico del cáncer hepático, facilitando su clasificación y diagnóstico.

Palabras claves: Cáncer de hígado, perfil hepático, marcadores tumorales, hepatitis.

ABSTRACT

Liver cancer is a malignant disease that affects liver function and presents high incidence and mortality rates worldwide. Although it is more prevalent in men, an increase in the frequency of cases among women has been observed in recent years. This research was based on a bibliographic review aimed at gathering scientific information on the clinical characteristics and biomarkers used in the diagnosis of liver cancer. It is a descriptive, documentary, and non-experimental study with a retrospective approach. A total of 41 articles were selected based on inclusion and exclusion criteria, from an initial pool of 88 reviewed scientific papers. The analyzed information was obtained from well-known sources such as ScienceDirect, PubMed, Medigraphic, SciELO, and Redalyc, among other specialized databases. The review determined that the average age at diagnosis is approximately 57 ± 12 years in men and 61 ± 4 years in women. The main predisposing condition identified was liver cirrhosis, which is closely associated with chronic infections caused by hepatitis B and C viruses. Regarding disease detection, the most commonly used tumor biomarkers include alpha-fetoprotein (AFP), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), and carcinoembryonic antigen (CEA). These markers allow for a more accurate evaluation of the histological type of liver cancer, facilitating its classification and diagnosis.

Keywords: liver cancer, liver profile, tumor markers, hepatitis



Reviewed by: Cristina Granizo

ID:0605149434

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

El cáncer es una problemática significativa a nivel mundial y constituye la segunda causa principal de fallecimientos en países desarrollados. Gracias a las estrategias de detección temprana para ciertos tipos de tumores, la optimización de los métodos diagnósticos y los avances terapéuticos se ha logrado reducir progresivamente la mortalidad en diversas regiones occidentales. No obstante, en las últimas décadas, la tasa de mortalidad por cáncer hepático ha ido en aumento, alcanzando un crecimiento anual de hasta un 3% en los últimos diez años¹.

Según Amado V y Montero J a nivel mundial, el cáncer hepático es la sexta neoplasia maligna más frecuente y representa el 4,7% de los diagnósticos oncológicos, siendo la tercera causa de fallecimiento por cáncer. Cada año se registran aproximadamente 841,000 nuevos casos y 782,000 muertes asociadas a esta enfermedad. En términos de incidencia y mortalidad, los hombres presentan entre dos y tres veces mayor riesgo que las mujeres, especialmente en países en desarrollo, donde se convierte en la segunda causa de muerte oncológica masculina con un 10,2% de los casos¹.

Según estudios realizados por Massé et al las tasas más altas de incidencia y mortalidad se han identificado en regiones como Asia Oriental, el norte de África y el sudeste asiático. En 15 países, principalmente en estas zonas y en África subsahariana, el cáncer de hígado es la principal causa de muerte oncológica, a pesar de los avances médicos, la supervivencia sigue siendo baja incluso en países con altos ingresos. Sin embargo, el continente asiático es el único que ha presentado descensos de dichas tasas entre los años de 1990 y 2019².

La Sociedad Americana de Cáncer mencionan que en la última década en América del Norte en Estados Unidos la incidencia ha cambiado sufriendo un incremento que posiblemente se encuentre relacionado con el aumento de casos de cirrosis hepática crónica debido a la hepatitis C, por lo que estima que en dicho país para el año 2025 registrará 42 mil casos nuevos y 30 mil muertes por cáncer hepático al día³.

Estudios realizados por Wong M et al mencionan que en Europa del Norte países como Noruega, Letonia, Reino Unido y Dinamarca presentaron un incremento en la incidencia y

mortalidad entre los hombres, asimismo los dos primeros países también mostraron un dicho crecimiento en mujeres. En Europa Occidental en Suiza se observó aumento en la incidencia de hombres mientras que en Alemania solamente de mujeres, sin embargo, hubo una tasa alta en la mortalidad en ambos sexos, en los Países Bajos la mortalidad incrementó en hombres⁴.

En Latinoamérica según estadísticas del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en Perú departamentos como Lima, La Libertad, Lambayeque, Callao y Piura ocupan el decimotercer lugar entre los tumores más frecuentes, sin embargo, entre los años 2006 y 2011 fue el décimo más frecuente y, representando el 2,7% del total de casos a nivel mundial, además de ocupar el séptimo lugar en niños menores de 15 años. En Colombia se reporta una prevalencia de 2,8 a 3,2 casos por cada 100,000 habitantes, ubicándose en el séptimo lugar de mortalidad por cáncer. En Argentina, representa la novena causa de muerte por cáncer en hombres y la décima en mujeres⁵.

Datos obtenidos de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA) En Ecuador, la tasa de mortalidad por cáncer hepático alcanza los 5,94 casos por cada 100,000 habitantes, con un total de 954 fallecimientos, lo que equivale al 1,33% de todas las muertes por esta enfermedad. En Guayaquil, en 2008, la mortalidad general fue de 2,6 por cada 100,000 habitantes, aumentando a 3,7 en 2012, para luego disminuir a 3,5 en 2017 y 3,1 en 2022. En cuanto a la distribución por género, se ha observado un incremento en la tasa de mortalidad en mujeres, pasando de 2,6 en 2008 a 3,8 en 2022, mientras que en hombres se ha mantenido estable con un índice de 2,5 en los mismos años⁶.

Según SOLCA desde los años 1990 a 2012 en la provincia de Chimborazo se han registrado un total de 447 muertes, de las cuales 294 fueron del sexo femenino y 153 masculinos, del total de muertes 249 pertenecen al cantón Riobamba, siendo el que presenta el mayor número de casos de toda la provincia, seguido de los cantones Alausí y Guano con 53 y 50 casos respectivamente⁶.

Las diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer hepático se deben a diversos factores, entre ellos la distribución desigual de los factores de riesgo y la edad a la que las personas están expuestas a ellos. La hepatitis B es la principal causa de esta

enfermedad, ya que el virus genera cirrosis y puede inducir mutaciones celulares, lo que lleva al desarrollo de cáncer en hígados cirróticos y no cirróticos. El consumo excesivo de alcohol es otro factor clave, ya que produce inflamación, estrés oxidativo y daño celular, aumentando el riesgo de cirrosis y, en consecuencia, de cáncer hepático⁷.

El virus de la hepatitis C también es una causa común de cáncer hepático, si la enfermedad ha evolucionado a cirrosis, el peligro de desarrollar cáncer persiste. Además, la enfermedad hepática grasa no alcohólica, que se asocia con la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, puede avanzar hacia etapas más severas como la esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis y cirrosis, lo que puede favorecer la aparición de tumores malignos. En América Latina, aproximadamente el 5% de los casos de cáncer hepático están relacionados con hepatitis C (48%), consumo de alcohol (22%), hepatitis B (14%) y enfermedad hepática grasa no alcohólica (9%), siendo más frecuente en personas mayores de 60 años⁸.

El cáncer hepático primario engloba diversos tipos de tumores con características clínicas y epidemiológicas distintas. El hepatocarcinoma destaca por su alta prevalencia y fuerte asociación con enfermedades hepáticas crónicas, mientras que otros tipos como el colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma y carcinoma fibrolamelar, aunque menos comunes, presentan particularidades importantes en cuanto a origen, población afectada y pronóstico. Un diagnóstico temprano y una mejor comprensión de los factores de riesgo son claves para mejorar las tasas de supervivencia y el manejo de estas neoplasias¹.

Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel fundamental en la detección y seguimiento del cáncer de hígado. Los marcadores tumorales como la alfa-fetoproteína (AFP) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) ayudan a identificar la presencia de tumores. Además, el análisis del perfil hepático, que incluye bilirrubina total y fraccionada, transaminasas (AST y ALT), fosfatasa alcalina y gamma-glutamilttransferasa (GGT), permite evaluar el daño hepático, la función colestásica y el nivel de inflamación. También, los niveles de albúmina en sangre proporcionan información sobre la capacidad funcional del hígado⁸.

El cáncer de hígado, particularmente el carcinoma hepatocelular (CHC), es una de las enfermedades oncológicas con mayor incidencia y mortalidad a nivel global. La

identificación temprana de esta patología resulta esencial para mejorar la esperanza de vida de los pacientes, aunque su diagnóstico presenta múltiples desafíos que dificultan una detección oportuna y precisa⁹.

La necesidad de perfeccionar las estrategias diagnósticas es imperativa, ya que permitiría aumentar las probabilidades de éxito en el tratamiento y mejorar el pronóstico de quienes padecen esta enfermedad. La principal dificultad radica en la ausencia de síntomas específicos en las primeras etapas, lo que puede llevar a confusiones con otras afecciones hepáticas. Para confirmar su presencia, se emplean diversas herramientas como estudios de imagen entre ellos, ecografías, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas complementadas con biopsias para analizar las células hepáticas y descartar malignidad¹⁰.

Los individuos afectados por cáncer de hígado suelen manifestar señales inespecíficas, lo que retrasa el acceso a un diagnóstico oportuno. Entre las pruebas de laboratorio más utilizadas, la alfafetoproteína (AFP) ha sido uno de los principales biomarcadores para detectar y monitorear el carcinoma hepatocelular. No obstante, su sensibilidad y especificidad presentan limitaciones, pues algunos pacientes pueden presentar valores normales de AFP a pesar de estar desarrollando la enfermedad. Sin embargo, la combinación de evaluaciones clínicas, estudios bioquímicos y técnicas de imagen ha permitido obtener un panorama más completo del estado del paciente¹⁰.

En el marco normativo del Artículo N° 50 de la Ley Orgánica de Salud del Ecuador establece que el acceso a atención médica especializada debe ser garantizado por el Estado de manera gratuita para toda persona que sufra una enfermedad considerada catastrófica. Asimismo, el Artículo N° 360 señala que el Sistema Nacional de Salud tiene el deber de fomentar la promoción de la salud, así como proporcionar prevención y atención integral a nivel comunitario y familiar¹¹.

Debido a la gravedad de esta enfermedad, surgen interrogantes sobre la utilidad de las pruebas de laboratorio en su diagnóstico y seguimiento. Para mejorar la detección y tratamiento del cáncer hepático, se hace imprescindible desarrollar y optimizar herramientas que faciliten su identificación precisa y oportuna. El avance tecnológico en el ámbito de la salud ha permitido la creación de nuevas técnicas diagnósticas que han mejorado la detección

de la enfermedad. La investigación en esta área ha sido clave para la creación de protocolos más eficientes, contribuyendo así a una mejor atención del paciente, aumentando sus opciones terapéuticas y mejorando su calidad de vida¹⁰.

El objetivo de esta revisión es investigar el diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado mediante la búsqueda bibliohemerográfica, realizada en bases de datos científicas del área de la salud, para ello, se requiere un abordaje multidisciplinario que integre distintas áreas médicas como la oncología, la hepatología, la patología y la medicina interna, lo que permitiría un enfoque más completo en la atención de los pacientes. Además, este estudio busca servir como referencia para futuras investigaciones, con el propósito de generar información confiable y útil para el adecuado manejo de esta enfermedad y alcanzar los objetivos planteados a continuación.

- Describir las características clínicas y epidemiológicas del cáncer de hígado mediante la revisión de publicaciones científicas.
- Especificar las variedades histológicas más frecuentes en la neoplasia maligna hepática.
- Distinguir las pruebas de laboratorio utilizadas con mayor frecuencia en el diagnóstico y seguimiento del cáncer hepático a través de la revisión de artículos científicos.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Hígado

El hígado es el órgano sólido y más grande del cuerpo, se encuentra en la parte superior derecha del abdomen, abarcando el hipocondrio derecho, una parte de la región epigástrica y el hipocondrio izquierdo. Está conectado al diafragma y a la pared frontal del abdomen mediante el ligamento falciforme. Es fundamental tener en cuenta los recesos o pliegues peritoneales en la zona subfrénica y hepatorenal, ya que son relevantes para identificar problemas de salud como un absceso subfrénico o la aparición temprana de ascitis¹².

Pesa alrededor de 1.5 kg y recibe 1.5 litros de sangre por minuto, lo que le da su característico color rojizo. Es fundamental para múltiples funciones, como transformar alimentos en energía, producir bilis para absorber nutrientes, sintetizar factores de coagulación, desintoxicar sustancias dañinas y almacenar vitaminas y glucógeno. Además, destaca por su capacidad de regeneración mediante la proliferación de células maduras¹³.

2.1.1 Principales enfermedades del hígado

Hígado graso, que se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado, siendo el consumo excesivo de alcohol una de sus causas más comunes. La Hepatitis, ya sea aguda o crónica, que implica la inflamación del hígado. Esta condición puede ser provocada por diversos virus que se transmiten de distintas maneras, como a través de alimentos y agua contaminados o mediante la sangre y otros fluidos corporales, dependiendo del tipo de virus. Actualmente existen los virus A, B, C, D y E, cada uno con características únicas que pueden ser identificadas mediante pruebas médicas y de laboratorio. Los tipos B, C y D tienen el potencial de causar hepatitis crónica, lo que puede llevar al desarrollo de cirrosis hepática¹⁴.

La cirrosis hepática es una complicación que surge de la hepatitis crónica y se caracteriza por el deterioro o la muerte de los hepatocitos, que son las células encargadas de desintoxicar el organismo y evitar que sustancias tóxicas lleguen al cerebro. Si no se trata adecuadamente, la cirrosis puede dar lugar a graves problemas hepáticos, como la encefalopatía hepática y el sangrado por varices¹⁴.

La encefalopatía hepática ocurre cuando la función de los hepatocitos se ve comprometida, permitiendo que toxinas ingresen al cerebro, lo que puede resultar en un estado de coma. Este trastorno no aparece de manera abrupta; sus síntomas iniciales incluyen leves pérdidas en las habilidades mentales, como dificultades en el trabajo y al conducir, alteraciones del sueño, fatiga, olvidos, falta de concentración y cambios en el comportamiento, incluyendo agresividad. Además, puede manifestarse con un tipo específico de temblor en las manos conocido como asterixis¹⁴.

2.2 Cáncer de hígado

De acuerdo con la OMS, el cáncer es un término general que se utiliza para referirse a un amplio conjunto de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. También se le conoce como “tumores malignos” o “neoplasias malignas”. Una característica clave del cáncer es el rápido crecimiento de células anormales que se expanden más allá de sus límites normales, pudiendo invadir tejidos cercanos o diseminarse a otros órganos, en un proceso conocido como “metástasis”. La propagación de estas metástasis es la principal causa de mortalidad asociada a esta enfermedad¹⁵.

Algunos investigadores mencionan que el carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo más común de cáncer primario del hígado y representa una de las principales causas de muerte en personas con cirrosis hepática. En los últimos años, se ha reconocido la importancia clínica de esta enfermedad, y han surgido avances significativos en su diagnóstico, evaluación del pronóstico y, sobre todo, en las opciones de tratamiento disponibles para el CHC¹⁶.

Esta neoplasia se clasifica según la estructura donde comienza. La forma más frecuente es el carcinoma hepatocelular (CHC), que se inicia en los hepatocitos, las células principales del hígado. Existen otros tipos de cáncer de hígado menos comunes, como: el carcinoma fibrolamelar, que es una variante del carcinoma que generalmente se presenta en jóvenes, colangiocarcinoma, que se origina en los conductos biliares del hígado, angiosarcoma, que se desarrolla en los vasos sanguíneos del hígado, hepatoblastoma, cáncer muy raro que afecta principalmente a niños pequeños¹⁷.

El carcinoma hepatocelular (CHC) o hepatocarcinoma (HCC) es una neoplasia maligna muy agresiva con impacto global, especialmente en el contexto de la creciente epidemia de enfermedad hepática esteatósica asociada a disfunción metabólica y enfermedad hepática relacionada con el alcohol. El panorama del tratamiento para el CHC está evolucionando y ha cambiado significativamente en los últimos años con nuevas opciones de tratamiento para los pacientes, mientras que el modelo de atención del equipo multidisciplinario sigue siendo fundamental¹⁸.

2.2.1 Epidemiología

La cirrosis hepática es una enfermedad que presenta una alta morbilidad y mortalidad a nivel global, con alrededor de 800,000 muertes al año atribuibles a esta condición. En Europa y Estados Unidos, la prevalencia es de 250 casos por cada 100,000 personas anualmente, aunque esta cifra es mayor en hombres, siendo el doble que en mujeres. En cuanto a la edad, la cirrosis hepática es más común en hombres de 50 años¹⁹.

De acuerdo con los datos más recientes de la OMS publicados en 2020, el número de muertes por cáncer de hígado en Ecuador ha alcanzado las 954, lo que representa el 1,33% del total de fallecimientos. La tasa de mortalidad ajustada por edad es de 5,94 por cada 100,000 habitantes. Ecuador se encuentra en la posición 78 a nivel mundial. Para explorar otras causas de muerte²⁰.

2.2.2 Edad

En la mayoría de las poblaciones, existe una relación directa entre las tasas de incidencia de CHC y la edad, que se mantiene hasta aproximadamente los 75 años. Sin embargo, la edad promedio al momento del diagnóstico suele ser un poco más baja. Por ejemplo, en USA, la edad promedio de diagnóstico para los hombres oscila entre los 60 y 64 años, mientras que para las mujeres es de 65 a 69 años. En contraste, en África, se observa una diferencia notable en la edad promedio de diagnóstico, siendo de 58 años en Egipto y de 46 años en otros países africanos²¹.

2.2.3 Género

En la mayoría de los países, las tasas de incidencia son de dos a cuatro veces más altas en hombres que en mujeres. Por ejemplo, en los EE. UU., la tasa de incidencia ajustada por edad en 2016 fue de 10,4 por cada 100,000 hombres, mientras que para las mujeres fue de 2,9 por cada 100,000. Las diferencias de género son más marcadas en Europa, donde las tasas en hombres pueden superar en más de cuatro veces a las de las mujeres; por ejemplo, en Francia la relación M:F es de 5,0 y en Malta de 4,8. No obstante, en algunos países, las tasas entre hombres y mujeres son bastante similares²¹.

2.2.4 Factores de riesgo

Ciertos elementos aumentan la posibilidad de que una persona incremente cáncer de hepático, tener un riesgo no significa que se vaya a desarrollar la enfermedad y algunos casos no presentan esta neoplasia en el hígado. Sin embargo, tener más de un factor de riesgo aumenta la probabilidad de que un individuo desarrolle dicha enfermedad y que la mayoría de los casos el diagnosticadas de carcinoma hepatocelular tienen una afección crónica²².

Este órgano tiene una posee una capacidad excepcional de autorreparación cuando está lesionado o dañado. Es una facultad regenerativa que generalmente se mantiene durante toda la vida, sin embargo, cuando se producen lesiones continuas o crónicas, durante un periodo de tiempo prolongado, el hígado agota su capacidad de reparación. Cuando se alcanza este estado de agotamiento de la reparación, los daños posteriores provocan la sustitución de los hepatocitos del hígado por tejido cicatricial, también llamado fibrosis, y no por células hepáticas²².

La causa de origen no vírico más importante capaz de provocar cirrosis, y por tanto de desencadenar cáncer de hígado, es el consumo de alcohol. Otras menos frecuentes son: el acúmulo en exceso de hierro en el hígado (hemocromatosis), las aflatoxinas derivadas de un hongo capaz de contaminar ciertos alimentos, la desnutrición, y el polvo de cloruro de vinilo (asociado más frecuentemente con el angiosarcoma) ²³.

El incremento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes en los últimos tiempos ha dado pie al incremento en la incidencia de enfermedad por hígado graso no asociada al alcohol, así como a la esteatohepatitis no alcohólica que pueden conducir a fibrosis- cirrosis y, eventualmente, al desarrollo de hepatocarcinoma. Esta etiología se espera aumente en un futuro próximo²³.

Las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B y de la hepatitis C, ambas causantes de cirrosis son dos factores frecuentemente asociados al desarrollo del cáncer de hígado. De hecho, las personas portadoras del virus de la hepatitis B presentan un riesgo aproximadamente 100 veces superior al de la población general de desarrollar cáncer primario del hígado²³.

2.2.5 Reducción de riesgo

Según la Sociedad Americana del Cáncer, hasta un 70% de los casos de cáncer de hígado, especialmente el carcinoma hepatocelular, podrían evitarse mediante ciertos cambios en el estilo de vida, entre las que se incluyen la vacunación contra la hepatitis B, especialmente indicada para recién nacidos y personas con alto riesgo, así como el tratamiento oportuno de las hepatitis virales, considerando que la hepatitis C es curable y la hepatitis B puede manejarse de forma eficaz²².

Además, es esencial moderar el consumo de alcohol, mantener un peso adecuado y, si se sufre de hígado graso no alcohólico (EHGNA) o esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), realizar modificaciones en el estilo de vida. También se aconseja evitar el tabaquismo y consumir al menos dos tazas de café diariamente, ya que diversas investigaciones señalan que esta práctica podría ayudar a frenar el avance de enfermedades hepáticas y disminuir el riesgo de desarrollar cáncer de hígado²³.

2.2.6 Manifestaciones clínicas

El cáncer de hígado en sus primeras etapas es silencioso, lo que dificulta su diagnóstico. Sin embargo, pueden presentar algunos signos y síntomas (Ilustración 1):

Ilustración 1. Signos y síntomas del cáncer hepático

Signos y síntomas
Masa o bulto duro en el lado derecho debajo de las costillas. Malestar en la parte superior derecha del abdomen. Hinchazón abdominal. Ictericia. Moretones o sangrados que aparecen con facilidad. Cansancio y debilidad anormales. Náuseas y vómitos. Pérdida del apetito. Pérdida de peso por motivos desconocidos. Heces blanquecinas. Orina oscura. Fiebre

Fuente: Instituto Nacional de Cáncer²⁴.

2.3 Variantes histológicas del cáncer hepático y estadios

El cáncer hepático se divide principalmente en dos grupos: de origen primario y secundario, las neoplasias se diferencian según las células de origen, y en el hígado se parecen a sus células constituyentes, ya sean hepáticas, epiteliales biliares, endoteliales, mesenquimales o una combinación de éstas. Las de origen primario histológicamente se dividen en: Epiteliales (carcinoma hepatocelular, colangiosarcoma, hepatocarcinoma fibrolamelar, y hepatoblastoma) y las de origen secundario: metástasis hepática²⁵.

2.3.1 Cáncer de hígado Epitelial

Se distinguen 4 subtipos como:

2.3.2 Carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma

Es la neoplasia primaria hepática maligna más frecuente en el mundo, la sexta más frecuente a nivel global y la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer. Presenta una supervivencia media de 6 a 20 meses²⁶. Se desarrolla en el 85% de los casos por la

enfermedad hepática crónica y cirrosis de cualquier etiología, principalmente la asociada con la infección por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC). El 15% se presenta en hígado no cirrótico²⁷.

2.3.3 Hepatoblastoma (HB)

El hepatoblastoma representa alrededor del 37% de los tumores hepáticos primarios y es el cáncer primario de hígado más frecuente en niños. La tasa de supervivencia a cinco años del hepatoblastoma representa una de las más bajas entre las neoplasias pediátricas debido a la resistencia a la quimioterapia o en el 20% de los casos a su inoperabilidad. En la actualidad, la estratificación del riesgo depende de las características histológicas y de imagen, la alfafetoproteína sérica es el único marcador molecular, lo que pone de manifiesto la necesidad de mejorar la caracterización molecular para la estratificación del riesgo. En los casos graves, no existe otro tratamiento eficaz que el trasplante de hígado²⁸.

2.3.4 Colangiocarcinoma (CCA)

Los CCA son un grupo de neoplasias malignas que proviene de las células epiteliales de los conductos tanto intra como extrahepáticos. Son tumores raros y representa el 2% de todos los cánceres, aparecen en cualquier sitio del sistema biliar y se clasifica en CCA intrahepático (CCI) y extrahepático (CCE). La forma extrahepática tiene 2 tipos: proximal, hiliar o perihiliar (40 al 70% de los casos) y distal (20 al 30% de los casos) ²⁹. La forma intrahepática aparece en las células endoteliales de las ramas periféricas del árbol biliar, se clasifica morfológicamente por sus patrones de crecimiento, generalmente son formadores de masa (79-80%), infiltrativos periductuales, intraductuales y de extensión superficial³⁰.

2.3.5 Hepatocarcinoma fibrolamelar (CHC-FL)

El CHC-FL es una variante rara del CHC, de todas las neoplasias primarias del hígado ésta representa menos del 1%. Afecta de igual manera a ambos sexos y predomina en adultos jóvenes (<40 años) sin antecedente de enfermedad hepática. Se presenta como una masa única, rodeado de una capsula fibrosa, en hígado no cirrótico y no asociado a hepatitis viral, y puede presentar diseminación metastásica linfática regional. Su etiología es desconocida y

hasta el momento no se ha identificado un precursor histológico relacionado con su desarrollo³¹.

2.3.6 Metástasis Hepática (MH)

En el 15% de los pacientes con cáncer se detectan metástasis en la primera consulta. El hígado es una de las dianas más frecuentes de la diseminación metastásica de los tumores. Las MH se producen en el 40-50% de los pacientes adultos con neoplasias malignas primarias extrahepáticas. Las razones de la elevada incidencia de las MH incluyen la doble circulación hepática y la presencia de fenestraciones en el endotelio de los sinusoides, que facilitan la invasión de las células malignas en el parénquima hepático. Las metástasis son la principal causa de malignidad en el hígado y el segundo lugar de localización más frecuente después del foco linfonodal³².

2.4 Clasificación TNM de los tumores malignos hepáticos

Clasificación del cáncer hepático según el tumor primario (Ilustración 2), ganglios linfáticos (Ilustración 3) y la presencia de metástasis a distancia (Ilustración 4).

Ilustración 2. Clasificación según el tumor primario

T-Tumor primario	
Categoría	Descripción
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No evidencia de tumor primario.
T1	Tumor solitario sin invasión vascular.
T2	Tumor solitario sin invasión vascular o tumores múltiples, pero ninguno mayor de 5 cm.
T3	Tumores múltiples con más de 5 cm de diámetro o tumor invadiendo una de las ramas grandes de vena porta o de vena/s hepática/s.
T4	Tumor con invasión directa de órganos adyacentes que no sea la vesícula biliar o tumor con perforación del peritoneo visceral.

Fuente: Arenas et al³³.

Ilustración 3. Clasificación según los ganglios linfáticos

N-Ganglios regionales	
Categoría	Descripción
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
N0	Ausencia de metástasis en ganglios regionales.
N1	Metástasis en ganglios regionales.

Fuente: Arenas et al³³.

Ilustración 4. Clasificación de la metástasis a distancia

M-Metástasis distantes	
Categoría	Descripción
Mx	Metástasis distantes no puede ser evaluadas.
M0	No evidencia de metástasis distantes.

Fuente: Arenas et al³³.

2.5 Diagnóstico de cáncer hepático

2.5.1 Pruebas de Laboratorio

2.5.1.1 Perfil hepático

El perfil hepático es un análisis de sangre diseñado para evaluar la función hepática, diagnosticar enfermedades hepáticas, detectar posibles alteraciones en el hígado causadas por otras patologías corporales o monitorizar la función hepática en pacientes en tratamiento con fármacos hepatotóxicos. Es importante recordar que el hígado es el órgano más importante del metabolismo humano, desempeñando funciones como la síntesis de proteínas plasmáticas (incluida la albúmina), el almacenamiento de hierro, vitaminas y glucógeno, la producción de lipoproteínas, triglicéridos y colesterol, la producción de bilis y funciones de desintoxicación, entre otras³⁴.

2.5.1.2 Aminotransferasas

Las aminotransferasas no evalúan directamente la función hepática, sino que reflejan la integridad de los hepatocitos. La alanina aminotransferasa (ALT) está presente en concentraciones elevadas en los hepatocitos y en concentraciones muy bajas en otros tejidos, lo que la hace más específica para detectar lesiones hepáticas. En cambio, la aspartato aminotransferasa (AST) se distribuye en diversos tejidos como el músculo (cardíaco, esquelético y liso), el riñón y el cerebro. Aunque la ALT puede estar ligeramente elevada en algunas miopatías, su especificidad para el daño hepático es mayor³⁵.

2.5.1.3 Fosfatasa alcalina (FA)

La fosfatasa alcalina se produce principalmente en el hígado, sobre todo en el epitelio biliar, pero también está presente en grandes cantidades en los huesos y, en menor medida, en el intestino, los riñones y los glóbulos blancos. Sus niveles son fisiológicamente más elevados en la infancia, debido al crecimiento óseo, y durante el embarazo, debido a la producción placentaria. Las elevaciones patológicas no relacionadas con el hígado suelen asociarse a enfermedades óseas como fracturas o enfermedad ósea metastásica. Si la fosfatasa alcalina está elevada de forma aislada, la medición de la gamma-glutamilttransferasa, pueden ayudar a determinar si la causa de la elevación es hepática³⁶.

2.5.1.4 Gammaglutamil transferasa (GGT)

La GGT se encuentra en las membranas celulares de diversos tejidos, como los túbulos renales proximales, el hígado, el páncreas, el intestino y el bazo. En el hígado, se localiza principalmente en las células epiteliales biliares y en la membrana de los hepatocitos, y este órgano es la principal fuente de GGT en suero. Es un marcador sensible para detectar daños en las vías biliares o en el hígado. Sin embargo, su utilidad se ve limitada por su baja especificidad, su principal importancia clínica es confirmar un origen hepático cuando los niveles de fosfatasa alcalina son elevados, ya que no se eleva en las enfermedades óseas³⁵.

2.5.1.5 Bilirrubina

La elevación de la bilirrubina puede tener múltiples causas, por lo que no es un marcador específico de disfunción hepática ni un indicador sensible de daño hepático. En condiciones normales, el hígado puede conjugar hasta el doble de la producción diaria de bilirrubina no conjugada (BNC) sin que se observe un aumento en la bilirrubina total; además, su capacidad de excreción es diez veces mayor que la producción. No obstante, la hiperbilirrubinemia sigue siendo un marcador clásico de alteraciones hepáticas y biliares, y en algunos casos tiene valor pronóstico³⁵.

La cirrosis hepática, pueden observarse elevaciones progresivas de bilirrubina, lo que indica un deterioro significativo de la función del hígado en enfermedades de la neoplasia. En el deterioro agudo de una hepatopatía crónica, el aumento de bilirrubina facilita su difusión a la barrera hematoencefálica, lo que puede exacerbarse con la disminución de la albúmina y su capacidad de transporte. Esto puede causar efectos neurotóxicos, como el agravamiento de la encefalopatía debido al aumento de los niveles de amonio³⁶.

2.5.1.6 Albúmina

La albúmina es una proteína plasmática producida exclusivamente por el hígado y tiene una vida media en la circulación de unas tres semanas. La disminución de los niveles de albúmina (valores normales $\geq 3,5$ g/dl) suele reflejar una enfermedad hepática que dura más de tres semanas. Sin embargo, en su valoración deben tenerse en cuenta otros factores que también afectan a su nivel, como la excreción renal y las pérdidas a través del tracto intestinal. Además, la albúmina actúa como reactante de fase aguda negativo, lo que significa que puede reducirse en cualquier proceso inflamatorio³⁵.

2.5.1.7 Tiempo de protrombina (TP)

El tiempo de protrombina estima la velocidad de conversión de protrombina en trombina, un proceso que requiere la participación de los factores de coagulación II, V, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado. La vitamina K desempeña un papel importante en este proceso al mediar en la gamma-carboxilación de estos factores. A diferencia de la albúmina, los

factores de coagulación tienen una semivida mucho más corta, por lo que el TP/INR es el indicador más fiable de la capacidad de síntesis hepática en situaciones agudas. Un TP prolongado puede deberse tanto a colestasis como a insuficiencia hepatocelular³⁶.

2.5.2 Marcadores tumorales

Son un conjunto de moléculas con características diferentes que comparten una asociación común con las neoplasias, lo que permite utilizarlas en la práctica clínica para la detección (diagnóstico y cribado) y la gestión (pronóstico y seguimiento) de los pacientes con cáncer. Estas moléculas incluyen proteínas, glucoproteínas, gangliósidos (con o sin actividad biológica específica), enzimas, hormonas y metabolitos que son producidos por el tumor o el órgano huésped e indican la presencia o el desarrollo de malignidad³⁷.

2.5.2.1 Alfafetoproteína (AFP)

El marcador sérico más utilizado para el cáncer hepático es la alfafetoproteína (AFP), una glucoproteína producida por el hígado y el saco vitelino del feto durante el embarazo. Los niveles de AFP son elevados en el suero fetal, pero disminuyen gradualmente tras el nacimiento, ya que los hepatocitos maduros pierden la capacidad de sintetizar esta glicoproteína. Sin embargo, en las células del cáncer de hígado, esta capacidad puede restablecerse. Por lo general, en adultos sanos, las concentraciones séricas de AFP no superan los 10 ng/ml³⁸.

Los niveles elevados de AFP pueden asociarse a diversas neoplasias malignas, como el carcinoma hepatocelular, algunos tipos de cáncer testicular no seminomatoso y, en algunos casos, otros tumores de origen entodérmico. Además, se utiliza para detectar tumores en estadios tempranos en personas con alto riesgo de desarrollar cáncer de hígado. También se observan niveles de AFP ligeramente elevados o persistentes en pacientes con metástasis hepáticas extensas o hepatitis víricas. Principalmente en tumores de gran tamaño se ha demostrado que los pacientes con niveles altos de AFP tienen una esperanza de vida de 10 años³⁸.

2.5.2.2 Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

El CEA es una glicoproteína oncofetal asociada a los tumores gastrointestinales, especialmente al cáncer colorrectal (CCR), donde suele estar elevado. Sin embargo, también puede elevarse en otras enfermedades malignas y benignas, e incluso en personas sin signos visibles de enfermedad. Se elimina del organismo a través del hígado, por lo que sus niveles suelen ser más elevados en las metástasis hepáticas. Los valores normales son inferiores a 2,5 ng/ml en los no fumadores y de 5 ng/ml en los fumadores. Los niveles de CEA están relacionados con el estadio del tumor, y los valores superiores a 20 ng/ml indican progresión de la enfermedad³⁹.

El hígado es un órgano comúnmente afectado por metástasis en el cáncer colorrectal. El antígeno carcinoembrionario (CEA) está presente en la mayoría de las células de cáncer gastrointestinal, de mama y de pulmón. La sobreexpresión del CEA está estrechamente relacionada con la metástasis en el hígado, que es una de las principales causas de mortalidad en el cáncer colorrectal. Este marcador se utiliza ampliamente en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con cáncer⁴⁰.

2.5.2.3 Antígeno Carbohidrato 19-9 (CA 19-9)

El CA 19-9 es un complejo de glucoproteínas presentes en la superficie celular, frecuentemente relacionado con el adenocarcinoma ductal pancreático. Los niveles altos de CA 19-9 se emplean como señal de intervención quirúrgica en casos de sospecha de enfermedades benignas del páncreas. Un uso frecuente del CA 19-9 en el sistema biliar comprende su empleo como complemento en la detección del colangiocarcinoma. No obstante, su importancia clínica no se circunscribe únicamente al sistema hepatopancreático⁴¹.

Actualmente la literatura en progreso ha expandido su relevancia clínica. El potencial uso del CA 19-9 en la valoración de los pacientes abarca los cánceres gastrointestinales, tales como el cáncer colorrectal y el cáncer de esófago, y más allá del sistema digestivo, incluyendo enfermedades urológicas, ginecológicas, pulmonares y tiroideas. Los niveles de CA 19-9 antes y después del tratamiento son indicadores de pronóstico importantes en pacientes que han recibido una resección curativa o quimioterapia preliminar, en pacientes

con patología reversible los altos niveles previo a la intervención quirúrgica indican una supervivencia reducida tras la resección⁴¹.

2.5.3 Pruebas por imagen

2.5.3.1 Ecografía hepática

La ecografía es el método de elección cuando se examina a pacientes con sospecha de patología hepatobiliar. En condiciones normales, el hígado aparece como un órgano sólido, con una forma y localización características, y presenta una imagen ecográfica homogénea, con una densidad e intensidad ligeramente superiores a las de los riñones y el bazo. Dentro del hígado se observan estructuras tubulares anecoicas correspondientes a los vasos suprahepáticos y porta. El conducto biliar intrahepático sólo se visualiza cuando está dilatado⁴².

2.5.3.2 Tomografía computarizada (TC)

En la práctica clínica, la tomografía computarizada (TC) se utiliza como herramienta de imagen de segunda línea para confirmar la presencia de lesiones hepáticas focales sospechosas de carcinoma hepatocelular. Esto se hace después de investigaciones diagnósticas previas como la ecografía abdominal o la determinación de alfa-fetoproteína. Según las directrices actuales, un único estudio con contraste como la TC que muestre las características típicas del carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis es suficiente para establecer el diagnóstico⁴³.

2.5.3.3 Resonancia magnética (RM)

La RM es una herramienta diagnóstica más eficaz que la TC debido al mayor contraste de los tejidos blandos, la capacidad de caracterizar mejor las distintas enfermedades hepáticas utilizando diferentes tipos de secuencias y la ventaja de la ausencia de radiaciones ionizantes y agentes de contraste yodados. Los avances en el desarrollo de contrastes específicos para el hígado, la reducción de los artefactos de movimiento respiratorio mediante secuencias

más rápidas. Además, es un método eficaz para evaluar las enfermedades hepáticas focales y difusas desde los puntos de vista morfológico y funcional⁴⁴.

2.5.4 Pruebas invasivas

2.5.4.1 Biopsia

La biopsia hepática (BH) sigue siendo un procedimiento muy útil para el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. Aunque su uso ha disminuido con la introducción de técnicas diagnósticas no invasivas como las pruebas serológicas, inmunológicas y de imagen, conserva su indicación principal: debe realizarse cuando las técnicas no invasivas disponibles no son suficientes para establecer un diagnóstico definitivo. En la actualidad, la mayoría de las muestras se obtienen mediante punción percutánea guiada por ecografía. Sin embargo, en el caso de los tumores hepáticos, las muestras citológicas se obtienen normalmente por aspiración⁴⁵.

2.5.4.2 Tinciones de la biopsia hepática

La hematoxilina-eosina (HE) es una tinción que se utiliza habitualmente para el diagnóstico histopatológico de las biopsias hepáticas. El uso de colorantes especiales en el análisis de estas biopsias aumenta la precisión de la interpretación de los datos morfológicos obtenidos con HE y, en algunos casos, permite detectar cambios que pueden no ser evidentes o pasar desapercibidos con las pruebas previas a la tinción. Sin embargo, también existen otras tinciones que proporcionan información del estado hepático⁴⁵.

CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

3.1 Enfoque de la investigación

La investigación sobre el tema Diagnóstico Clínico y de Laboratorio en pacientes con cáncer de hígado es de tipo cualitativo puesto que se extrajo teóricas, conceptos y hallazgos de distintos autores para su análisis y comparación, esto se llevó a cabo en distintas bases de datos científicas como: Proquest, Scielo, Scopus, Latindex, PubMed, Elsevier y Medigraphic de ellas se recopiló información de artículos científicos, casos clínicos, descripciones médicas y libros, hasta con 10 años atrás de vigencia desde el presente año.

3.2 Tipo de investigación

Según el nivel:

Descriptivo: Ya que se enfocó en la búsqueda, descripción y análisis de la información recolectada de fuentes bibliográficas relacionadas con el tema.

Según el diseño:

Documental no experimental: Dado que las variables no fueron manipuladas y se basaron en la revisión bibliográfica de estudios previos publicados en revistas científicas actualizadas.

Según la secuencia temporal:

Transversal: Ya que se realizó en un periodo de tiempo determinado octubre 2024 – febrero 2025.

Según la cronología de los hechos:

Retrospectivo: En un principio, no se realizó un análisis directo de los hechos, sino que se centró la atención en la búsqueda y recopilación de información específica. Este enfoque se llevó a cabo mediante la investigación de documentos, archivos y publicaciones relevantes relacionadas con el diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado.

3.3 Población y muestra

3.3.1 Población

En la población de estudio fueron 88 fuentes primarias y secundarias de información en los que se abordaron el tema diagnóstico clínico y de laboratorio del cáncer de hígado, publicados en revistas indexadas en bases regionales y de impacto mundial entre las que se ubican Proquest, Scielo, Scopus, Latindex, PubMed, Elsevier, Science Direct y Medigraphic divulgados durante el periodo comprendido entre el año 2014 al 2024, además se incluyeron páginas web como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Ministerio de Salud Pública (MSP), que tienen diferentes contenidos y libros en formato pdf,

3.3.2 Muestra

La muestra quedó conformada por 41 artículos científicos recopilados mediante criterios de inclusión y exclusión, disponibles en bases de datos como: Proquest, Scielo, Scopus, Latindex, PubMed, Elsevier y Medigraphic, todas relacionadas con el diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado.

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

3.4.1 Inclusión

- Área temática: Diagnóstico clínico y de laboratorio del cáncer de hígado. Tipos de documentos: artículos originales, de revisión, libros.
- Limitación de tiempo: desde el año 2014 al 2024

3.4.2 Exclusión

- Artículos sobre tratamiento
- Artículos que carezcan de resumen.

3.5 Método de estudio

El método fue teórico puesto que se trató de una investigación de revisión bibliográfica basado en la obtención de conocimientos a partir de publicaciones de artículos de investigación originales, de revisión, libros y guías, para ello se realizó el análisis y síntesis de la información obtenida.

3.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Técnica: Observación

Instrumentos: Se utilizaron diversas bases de datos de información bibliográfica, recolectando y tratando la información de manera descriptiva.

3.7 Consideraciones éticas

Como se trata de una investigación de revisión bibliográfica, no se consideraron las pautas éticas relacionadas con el manejo de muestras biológicas humanas. Sin embargo, se siguieron todas las normativas contra el plagio y se respetaron los principios éticos y bioéticos que protegen la propiedad intelectual de los autores, utilizando citas adecuadas de la información recopilada. Los resultados científicos se emplearon con fines benéficos, y realizó una síntesis y verificación de la información obtenida.

3.8 Proceso de recolección de información

Esta investigación se inició con la recopilación de información científica dentro del período comprendido entre enero de 2014 hasta diciembre de 2024. Para ello, se consultaron las principales bases de datos y fuentes biomédicas, entre ellas: Proquest, Scielo, Scopus, Latindex, PubMed, Science Direct Elsevier y Medigraphic. Se seleccionaron los artículos y

documentos más relevantes publicados en los últimos diez años, relacionados con el tema central del estudio: diagnóstico clínico y de laboratorio en pacientes con cáncer de hígado.

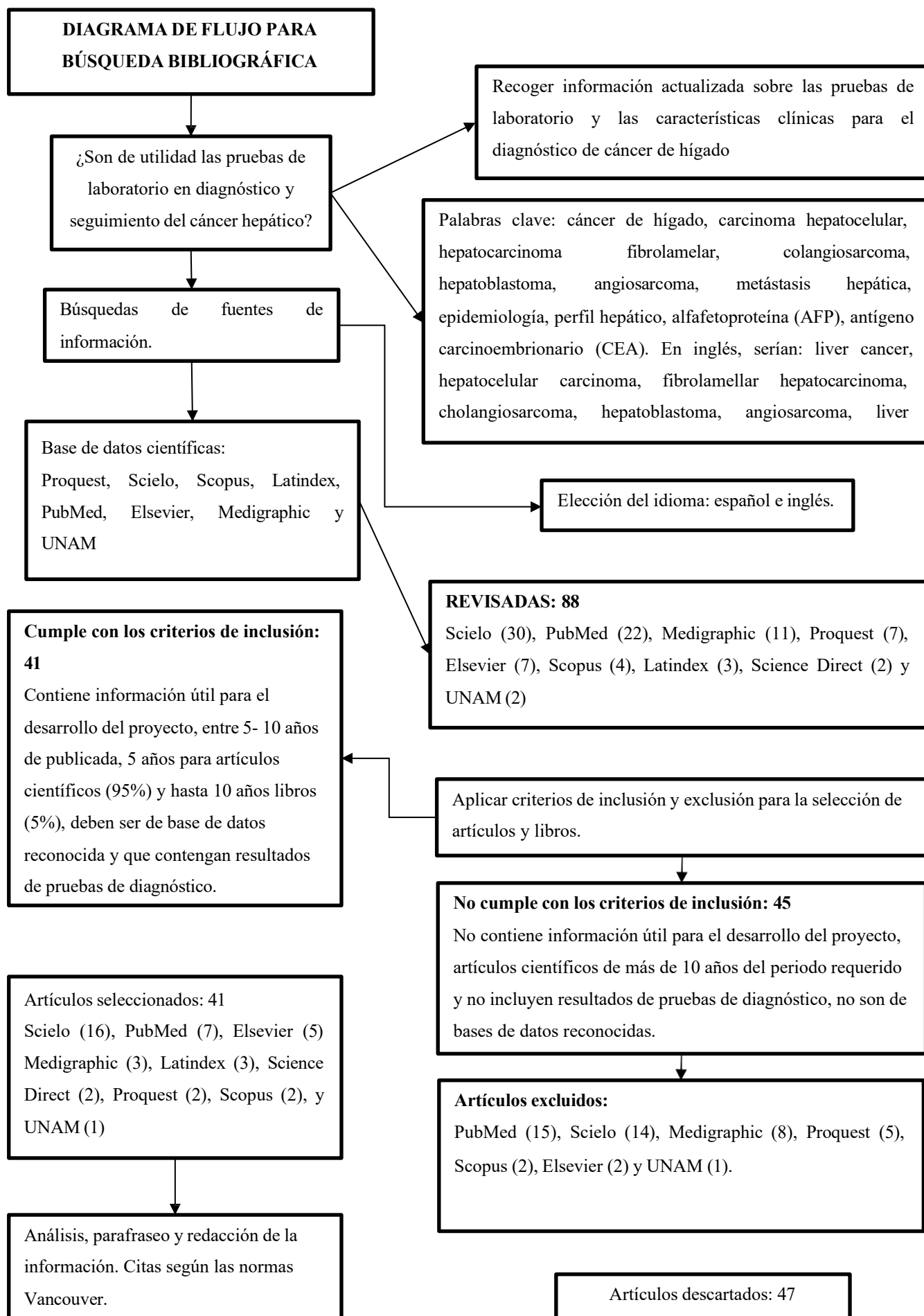
La búsqueda se realizó en español e inglés, empleando palabras clave específicas. En español, se utilizaron términos como: *cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular, hepatocarcinoma fibrolamelar, colangiosarcoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, metástasis hepática, epidemiología, perfil hepático, alfafetoproteína (AFP), antígeno carcinoembrionario (CEA)*. En inglés, las palabras clave incluyeron: *liver cancer, hepatocellular carcinoma, fibrolamellar hepatocarcinoma, cholangiosarcoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, liver metastasis, epidemiology, liver profile, hepatofetoprotein (AFP), carcinoembryonic antigen (CEA)*.

En la búsqueda en inglés se utilizaron operadores booleanos como “AND”, “OR” y “NOT”. En el caso del español, se emplearon sus equivalentes: “Y”, “O” y “NO”. Las palabras clave se combinaron con estos operadores para optimizar la localización de artículos científicos relevantes al objetivo del estudio. Además, se activó el uso de términos de búsqueda médica (*Medical Subject Headings* o MeSH) para resolver ambigüedades que pudieran surgir en los buscadores.

Una vez recopilada la información, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Esto permitió analizar, sintetizar y organizar los datos necesarios para la elaboración del informe final de la investigación.

3.9 Proceso de registro

A medida que se identificaron los artículos científicos, se registró en el documento correspondiente el número de libros, artículos y guías revisados, siguiendo una metodología clara y ordenada.



CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Resultados

En este apartado se presenta información significativa acerca de la caracterización clínica del cáncer hepático, asimismo las variantes histológicas más frecuentes de dicha neoplasia y las pruebas de laboratorio más utilizadas en el diagnóstico y seguimiento de cáncer de hígado de acuerdo con distintos estudios realizados.

Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas del cáncer de hígado

Nº	Autor	Población	Características Clínicas	Epidemiología		
				Edad	Género	Factores de riesgo
1	Senra L, Andara M, Pedrosos G (2015) ⁴⁸ .	60	Hepatomegalia 66,6%, dolor abdominal 56,6%, astenia 53,3%, palidez 41,6%, ascitis 13,3%, fiebre 10% e ictericia 6,6%	Edad media de 59,6 años	65% fueron hombres	-
2	Rodríguez Z, De Wayne M, et al (2021) ⁴⁹ .	31	Dolor abdominal 94,1%, náuseas y vómitos 70,6% y pérdida de peso y decaimiento 50%, aumento de volumen abdominal 29,4%, pérdida de apetito 23,5% y heces fecales con sangre 17,6%	Edad media de 63,2 años	50% fueron hombres y 50% mujeres	Tabaquismo 26,5%, alcoholismo 29,4%, sobrepeso 38,2%, obesidad 5,9% y bajo peso 8,8%
3	Apestegui E, Dueñas S, et al (2016) ⁵⁰ .	111	Asintomáticos 73,9%,	Edad media fue de 67,4	84,7% eran hombres	Cirrosis 85,6%, abuso de alcohol 54,9%, hepatitis C 37,8%, hepatitis B 8,4% y enfermedad hepática

						grasa no alcohólica (EHNA) 7,5%
4	Gasque R, Quiñónez E, et al (2024) ⁵¹ .	380	-	Edad promedio de 57 años	75% fueron del sexo masculino	Hepatitis C 44%, consumo de alcohol 32,2%, EHNA 5%
5	Berrutti V, Carrere D, et al (2018) ⁵² .	20	-	Edad promedio de 58 años	85% fueron hombres	Consumo de alcohol 70% y hepatitis C 15%,
6	García L, Velarde O (2015) ⁵³ .	60	Pérdida de peso 57%, dolor hipocondrio derecho 43%, coluria 29%, dolor epigastrio 29%	Edad media de 65 años	58,3% fueron del sexo femenino	Consumo de alcohol 25%, tabaquismo 16,7%, hepatitis 13,4%, cirrosis 6,70%
7	Cisneros G, González H, et al (2018) ⁵⁴ .	148	-	Edad media de 63,9 años	66,2% fueron hombres	Consumo de alcohol 29,2%, hepatitis C 25,4%, EHNA 13%, hepatitis B 6,1%
8	Calderon F, Masino E, et al (2022) ⁵⁵ .	521	-	Edad promedio de 64 años	71% fueron hombres	Cirrosis 76,9%, hepatitis viral 48,1%, hepatitis metabólica 31,1%, hepatitis autoinmune 15,4%

9	Cervantes J, Mollard L, et al (2024) ⁵⁶ .	44	-	Edad media de 58,5 años	77% fueron del sexo masculino	Hepatitis C 48%, consumo de alcohol 17%,
10	Prieto J, Garzón N, et al (2022) ⁵⁷ .	152	-	Edad media de 69,4 años	51,3% hombres	Hígado graso no alcohólico (NAFLD) 32%, consumo de alcohol 15%, hepatitis C 14%,
11	Marín J, Vergara J, et al (2020) ⁵⁸ .	219	-	Edad promedio de 65 años	58,9% hombres	Consumo de alcohol 30,6%, esteatohepatitis no alcohólica (NASH) 21,4%, hepatitis B 12,2%, hepatitis C 7,7%
12	Fox C, Lizarzabal M, et al (2014) ⁵⁹ .	97	-	Edad promedio de 63 años	53,6% fueron mujeres	Consumo de alcohol 54,6%, tabaquismo 38,1%
13	Conteras J, Cerapio J, et al (2024) ⁶⁰ .	74	-	Edad media de 45,9 años	68,9% fueron hombres	Hepatitis B 86,49%
14	Aguilar N, Gutiérrez y, et al (2015) ⁶¹ .	35	-	Edad media de 66 años	51% fueron mujeres	Cirrosis 100%, Hepatitis C 46%,

						criptogénica 31,2%, hepatitis B 14%, alcohol 2,6%.
15	Aguilar N, Gutiérrez Y, et al (2015) ⁶¹ .	8	-	Edad promedio de 62 años	63% fueron hombres	-
16	Pimienta I, Sisalema I, Vaca D (2023) ⁶² .	50	Pérdida de peso 14%, dolor abdominal 13%, heces sanguinolentas 12%.	Edad media de 52,7 años	58% fueron hombres	Tabaquismo 55%, consumo de alcohol 35%, obesidad 20%
17	Valencia L, Hernández J, et al, 2024 ⁶³ .	24	-	La media de edad fue de 57,5 años	58,3% fueron mujeres	Cirrosis hepática 16,7%, hepatitis 4,20%, alcoholismo 4,20%
18	Díaz G, Escobar D, et al (2025) ⁶⁴ .	212	-	Media de edad de 70 años	Sexo masculino 62%	MASH 35%, alcohol 17,5%, hepatitis C 17%
19	Araneda G, Poniachik R, et al (2019) ⁶⁵ .	28	Disminución de peso 28% y dolor abdominal 24%	Edad media de 57 años	60% fueron del sexo masculino	-

4.2 Discusión

En la tabla 1 se presentan 19 artículos asociados a características clínicas y epidemiológicas del cáncer de hígado, tema de gran importancia que engloba un problema de salud a nivel mundial.

El Cáncer de hígado es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo y es la tercera causa por muerte de cáncer. Es de gran relevancia por lo que varios autores han realizado investigaciones, por ejemplo, Senra et al⁴⁸ que en su estudio menciona que las principales características clínicas de dicha enfermedad son hepatomegalia 88,6%, dolor abdominal 56,6% y astenia 53,3%, pero Rodríguez et al⁴⁹ afirma que son dolor abdominal 94,1%, náuseas y vómitos 70,6% y pérdida de peso 50%, asimismo autores como Araneda G et al⁶⁵ y Pimienta et al⁶² coinciden en que los principales síntomas son disminución de peso y dolor abdominal, por el contrario, Apestegui et al⁵⁰ manifiestan que el 73,9% son asintomáticos.

Gasque et al⁵¹ en su estudio obtuvieron que la edad promedio al momento del diagnóstico de cáncer hepático fue de 57 años de edad, además Berruti et al⁵² menciona la edad de 58 años, lo que se asemeja a las afirmaciones hechas por Gasque y colaboradores⁵¹, por otra parte, Gracia et al⁵³ obtuvieron una edad media de 65 años, lo que coincide con los resultados de Marin et al⁵⁸. En cambio, Díaz et al⁶⁴ afirman una edad promedio de 70 años.

En la población masculina existe predominio de la aparición de cáncer hepático por lo que en el estudio de Apestegui et al⁵⁰ obtuvieron que del total de pacientes diagnosticados con dicha malignidad el 84,7% fueron hombres, lo que concuerda con Berruti et al⁵² que obtuvo 85% y Gasque et al⁵¹ un 75%. Por otro lado, autores como Cisneros et al⁵⁴ obtuvieron menor porcentaje de pacientes masculinos con 66,2%, al igual que Prieto et al⁵⁷ obtuvieron un 51,3%, mientras que autores como Rodríguez et al⁴⁹ afirman que el 50% de sus pacientes fueron hombres, sin embargo, García et al⁵³ y Valencia et al⁶³ manifiestan el 58,3% fueron del sexo femenino, al igual que Fox et al⁵⁹ con 53,6% de mujeres.

Finalmente, enfermedades del hígado como cirrosis y la hepatitis así como también el consumo de alcohol y el tabaquismo fueron los principales factores de riesgo para desarrollar cáncer hepático, en estudios realizados por Berruti et al⁵², Fox et al⁵⁹, Marín et al⁵⁸, Cisneros et al⁵⁴, y García et al⁵³, el factor de riesgo que se presentó con mayor frecuencia fue el consumo de alcohol con 70%, 54,6%, 30,6%, 29,2% y 25% respectivamente, sin embargo

autores como Aguilar et al⁶¹, Apestegui et al⁵⁰ y Calderón et al⁵⁵ mencionan a la cirrosis como principal factor causante de esta enfermedad con 100%, 85,6% y 76,9%, por otra parte Contreras et al afirma como principal y único factor a la hepatitis B con 86,49%.

Tabla 2. Variables histológicas más comunes en neoplasias malignas hepáticas

Nº	Población	Autor	Variedades Histológicas				
			Carcinoma Hepatocelular	Colangiocarcinoma	Hepatocarcinoma fibrolamelar	Hepatoblastoma	Metástasis hepática
1	63	Valdés R, et al (2020) ⁶⁶ .	12,7%	-	3,2%	Fue el más recurrente con 39,7%	9,5%
2	24	Valencia L, Hernández J, et al (2024) ⁶³ .	25%	4,20%	-	-	La MH predominó con 37.50%
3	720	Rodríguez C, Reig M et al (2016) ⁶⁷ .	Predominó el CHC con 95,3%	4,7%	-	-	-
4	50	Senra L, Menéndez R (2014) ⁶⁸ .	-	-	-	-	El tipo más frecuente de metástasis 56%

5	605	Luna R, (2015) ⁶⁹ .	Fue la variante histológica más frecuente con 97,02%	-	2,97%	-	-
6	163	Nagae G, Yamamoto S, et al (2021) ⁷⁰ .	5,5	-	-	Fue el predominante con 94.5%	-
7	989	Rekalde A, (2015) ⁷⁰ .	Predominó con 48%	12%	0,2%	-	-
8	97	Fox C, Lizarzabal M, et al (2014) ⁵⁹ .	Variante más común con 23,7%	3,1%	-	-	14,4%
9	94	Borroto K, Moret S, et al (2021) ⁷² .	37%	10%	-	-	Fue la más recurrente con 53%
10	73	Cortez J, Carbonel J, Larico I (2023) ⁷³ .	11%	-	-	-	Fue la variante histológica más frecuente con 35,6%

Discusión

En la tabla 2 se encuentran las variables histológicas más frecuentes en la neoplasia maligna hepática. Existen principalmente 5 tipos histológicos principales que abarcan la mayoría de los casos de cáncer de hígado.

El carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma es la variante histológica más frecuente y es un problema de salud pública a nivel mundial debido a su frecuencia y mortalidad, representa el quinto cáncer más común en el sexo masculino y el séptimo en el sexo femenino y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo, está asociado a factores de riesgo como hepatitis viral, consumo de alcohol, cirrosis, hígado graso no alcohólico, etc.

Autores como Luna et al⁶⁹ y Rodríguez et al⁶⁷ obtuvieron en sus estudios un predominio significativo del carcinoma hepatocelular con 97,02% y 95,3%, respectivamente. Mientras que otros autores como Rekalde et al⁷¹, Fox et al⁵⁹ y Valdés et al⁶⁶ mencionan un predominio más bajo de dicha variante con 48%, 23,7% y 12,7% respectivamente.

En el estudio de Borroto et al⁷², la variante que predominó fue la metástasis hepática con 37,5%, de igual manera que en los realizados por Valencia et al⁶⁶ con 37,5% y Cortez et al⁷³ con 35,6%, sin embargo, Senra et al⁶⁸ hace alusión a que el hígado fue el sitio más frecuente de metástasis con un 56%.

Mientras que Nagae et al⁷⁰ y Valdés et al⁶⁶ discrepan con los autores mencionados anteriormente, puesto que obtuvieron que la variante más frecuente fue el hepatoblastoma con 94,5% y 39,7% respectivamente.

Finalmente, variantes como el colangiocarcinoma y el hepatocarcinoma fibrolamelar no predominaron en ninguno de los estudios, puesto que si bien son dos de los tumores malignos más frecuentes a nivel mundial de cáncer hepático son también poco ocasionales comparados con las mencionadas anteriormente.

Tabla 3. *Pruebas de laboratorio más usadas en el diagnóstico y seguimiento de cáncer hepático*

Nº	Autor			Pruebas de Laboratorio									
		Perfil Hepático									Marcadores Tumorales		
		ALT	AST	FA	GGT	BT	BD	BI	ALB	TP	AFP	CA 19-9	CEA
1	Pérez J, Tello I, et al (2014) ⁷⁵ .	x	x	x	x	x			x	x	x	x	x
2	Rodríguez M, Suárez K, et al (2019) ⁷⁵ .	x	x	x		x	x	x					
3	Guevara A (2024) ⁷⁶ .	x	x	x		x	x	x	x				
4	Shahini E, Pasculli G, et al (2023) ⁷⁷ .										x		
5	Flores N, Rivera N, et al (2018) ⁷⁸ .	x	x								x		
6	Caicedo L, Sabogal A, et al (2017) ⁷⁹ .										x		
7	Salinas M, Simian D, et al (2022) ⁸⁰ .			x	x	x					x	x	
8	Domínguez E, Navarro F, Navarro P (2016) ⁸¹ .											x	x
9	Menéndez J, Valverde M, et al (2014) ⁸² .										x		
10	Toro L, García V, et al (2014) ⁸³ .										x		

11	Gnanasekaran K, Ramakrishna B, et al (2018) ⁸⁴ .										X		
12	Sauré A, Mandiola C, Gaete D, (2025) ⁸⁵ .											X	X
13	Hager J, Sergi C (2021) ⁸⁶ .		X	X		X					X		X
14	Guerrero E, Alvarado R, et al (2021) ⁸⁷ .										X		
15	Arias J, Martinez A, et al, (2018) ⁸⁸ .										X	X	X

Discusión

En la tabla 3 se pueden observar las pruebas de laboratorio utilizados en la actualidad en el diagnóstico y seguimiento de cáncer de hígado. Se hace énfasis en el perfil hepático que incluye pruebas como: alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), gammaglutamil transferasa (GGT), bilirrubina total (BT) bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), albúmina (ALB), y tiempo de protrombina (TP) y marcadores tumorales como alfafetoproteína (AFP), antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) y antígeno carcinoembrionario (CEA).

En la investigación realizada por Pérez et al⁷⁴ menciona el uso de la mayoría de las pruebas del perfil hepático (AST, ALT, FA, GGT, BT, ALB y TP) así como marcadores tumorales (AFP, CA 19-9 y CEA) tanto para su diagnóstico, seguimiento de la enfermedad y en casos de cirugía preoperatorio y postoperatorio, por otra parte, Rodríguez et al⁷⁵, asegura el uso de transaminasas (ALT y AST) y bilirrubinas (BT, BD, BI), asimismo Guevara⁷⁶ coincide con el autor mencionado con anterioridad, sin embargo agrega la prueba de albúmina, por su uso en el funcionamiento hepático.

Autores como Shahini et al⁷⁷, Caicedo et al⁷⁹, Menéndez et al⁸², Toro et al⁸³, Guerrero et al⁸⁷ y Gnanasekaran et al⁸⁴ hacen alusión a la AFP como la única prueba de laboratorio usada para el diagnóstico y seguimiento del cáncer hepático. Sin embargo, Sahini et al⁷⁷ desaconseja su uso en casos de hepatocarcinoma por la alta probabilidad de falsos positivos, por otro lado, Gnanasekaran et al⁸⁴ en su investigación menciona que en el hepatoblastoma la AFP es un marcador sumamente eficaz y altamente sensible que se encuentra elevado en el 90% de los casos, asimismo Caicedo et al⁷⁹ agrega que sus valores tanto disminuidos como elevados en caso de hepatoblastoma son de mal pronóstico.

Flores et al⁷⁸ en su investigación menciona el uso de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y la AFP, sin embargo, no las recomienda en casos de sospecha de carcinoma fibrolamelar puesto que estos se encuentran normales o ligeramente elevados en dicha enfermedad.

Salinas et al⁸⁰ en su estudio utiliza una combinación de ciertas pruebas del perfil hepático (FA, GGT y BT) para la observación de la función hepática y la combinación de marcadores tumorales (AFP y CA 19-9).

Domínguez et al⁸¹ y Sauré et al⁸⁵ mencionan el uso combinado de CEA y CA 19-9. Domínguez et al⁸¹ acota que en casos de metástasis hepática el uso de estos marcadores tiene una sensibilidad y especificidad del 90%, asimismo Sauré et al⁸⁵ agrega que en el caso de colangiocarcinoma dichos marcadores poseen baja sensibilidad, por lo que no se puede descartar el diagnóstico cuando se encuentran valores normales, sin embargo, si el CA 19-9 es mayor a 100 U/ml presenta 86% de especificidad y 89% de sensibilidad, mientras que un valor mayor a 1000 U/ml sugiere metástasis hepática.

Autores como Hager et al⁸⁶ indican el uso de pruebas del perfil hepático como AST y FA para medir la función hepática y BT en caso de la existencia de obstrucción de la vía biliar, así también como marcadores CEA y AFP, así pues, menciona que la AFP se encuentra elevada en el 80 – 90% de los casos de hepatoblastoma, coincidiendo con los autores mencionados anteriormente.

Finalmente, Arias et al⁸⁸ aconseja el uso de los marcadores tumorales AFP, CEA y CA 19-9, puesto que existe sospecha clínica de malignidad cuando los niveles son superiores CEA >15 ng/ml, AFP >33 U/ml, CA 19-9 > 200 U/ml,

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

El cáncer de hígado es una de las neoplasias más frecuente en todo el mundo, afectado tanto a hombres como a mujeres, presentándose distintos tipos histológicos. De acuerdo con los objetivos de investigación y a los artículos se infiere que:

- El cáncer hepático perjudica principalmente al sexo masculino, siendo el más afectado con más del 60% en la mayoría de los casos, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 57 ± 12 en los hombres y en las mujeres de 61 ± 4 años. El alcoholismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de hígado, los principales signos y síntomas son dolor abdominal, pérdida de peso y astenia.
- Las neoplasias malignas del hígado comprenden cinco variedades histológicas principales, entre ellos se encuentra el colangiosarcoma, que se desarrolla en los conductos biliares; el hepatocarcinoma fibrolamelar, una variante poco frecuente que suele presentarse en adultos jóvenes sin antecedentes de enfermedad hepática; el hepatoblastoma, que afecta principalmente a niños menores de tres años; y el carcinoma hepatocelular, que es el tipo más común de cáncer primario del hígado, relacionado con la hepatitis crónica y la cirrosis.
- Las pruebas más utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de cáncer hepático son las del perfil hepático que incluyen enzimas hepáticas como ALT, AST, FA, GGT y Bilirrubinas, albúmina, tiempo de protrombina y marcadores tumorales como AFP, CA 19-9 y CEA, la utilidad de estas pruebas depende del tipo histológico, sin embargo, su uso combinado mejora su rendimiento en el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

5.2 Recomendaciones

Es recomendable consultar fuentes confiables para obtener información precisa y de calidad sobre el tema. Esto asegura una investigación más sólida y bien respaldada, además de promover un aprendizaje más eficiente, profundo y enriquecedor. Al utilizar fuentes confiables, garantizamos que los datos sean verídicos y actualizados, lo que fortalece la validez de nuestras conclusiones a la vez reduce el riesgo de errores, y optimiza el proceso de aprendizaje. Asimismo, el acceso a información de calidad nos ayuda a desarrollar un pensamiento crítico más agudo, tomar decisiones más fundamentadas y aportar de manera más significativa a futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amado V, Montero J. Epidemiología e historia natural del cáncer de hígado. Revista Cáncer. 2021; 35(6).
2. Massé C, Saitúa J, Troc C, Vaccarezza V, Maza BDI, Descalzi F, et al. Carcinoma Hepatocelular y su epidemiología internacional. Revista Confluencia. 2023; 6(2).
3. Sociedad Americana de Cáncer. Centro de Estadísticas del Cáncer. [Online]; 2025. Acceso 15 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/>.
4. Wong M, Jiang J, Goggins W, Liang M, Fang Y, Fung F, et al. Tendencias internacionales de incidencia y mortalidad por cáncer de hígado: un perfil global. Rev Representante Científico. 2017.
5. Terrazos M. Factores demográficos y epidemiológicos asociados a tratamiento de cáncer hepatocelular Hospital Edgardo Rebaglitani Martins 2017. [Online].; 2019. Acceso 15 de nov de 2014. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://repositorio.usmp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12727/4779/terrazos_emy.pdf?jsessionid=6BE6ACB005EF5DF509B7396C325804C1?sequence=1.
6. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer de Ecuador. Mortalidad por cáncer según provincia y cantón de residencia del Ecuador. [Online]; 2014. Acceso 17 de nov de 2024. Disponible en: <http://www.estadisticas.med.ec/webpages/mapas.jsp>.
7. Asociación Catalana de Pacientes Hepáticos. Incidencia mundial de cáncer primario de hígado en 2020 y previsión global para 2040. [Online].; 2022..
8. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y tratamiento de cáncer; 2019.
9. Michiels A. Cancer de Hígado Europa ; 2024.

10. Ministerio de Salud Pública. Estrategia Nacional para la prevención de Cáncer: 23; 2017.
11. Ministerio de Salud Pública. Ley Orgánica del Ecuador. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/LEY-ORG%C3%81NICA-DE-SALUD4.pdf>.
12. Rodríguez P, Calderín Morales, García de Casasola Sánchez. Hígado. Bazo y Vía Biliar.
13. Gutiérrez Ruiz M, Bucio Ortiz L, Souza Arroyo , Miranda Labra R, Gómez-Quiroz. Aportaciones de la UAM- Iztapalapa; 2018.
14. Funcion ETHE. Sobre el hígado y su funcionamiento Expertos en trasplante hepático.
15. Organización Mundial de la Salud ; 3 de Febrero del 2022.
16. Reig , Forner A, Ávila MA, Ayuso C, Mínguez. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización Barcelona ; 7 de mayo de 2021.
17. Martinelli E, Bramley , Jezdic S, Douillard J. Carcinoma hepatocelular; Copyright 2020 European Society for Medical Oncology.
18. Kinsey E, M Lee. Tratamiento del carcinoma hepatocelular en 2024: el paradigma multidisciplinario en un panorama de tratamientos en evolución Estados Unidos ; 2024.
19. Pública MdS. Diagnóstico y detección oportunas son claves para mejorar calidad de vida de pacientes con cáncer Quito; 04 de febrero de 2022.
20. Pública MdS. WORLDHEALTHRANKINGS Ecuador ; WORLD HEALTH ORGANIZATION 2020.
21. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiología del carcinoma hepatocelular Estados Unidos ; 24 de febrero de 2021.
22. Instituto mundial del hígado. Lecciones sobre el cáncer de hígado: comprender sobre el cáncer de hígado; 2021.

23. Gallegos Plazas. Sociedad Española de Oncología Médica ; 28 de Noviembre del 2022.
24. Instituto Nacional de Cáncer. ¿Qué es el cáncer de hígado? [Online]; 2024. Acceso 20 de 12de 2024. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/higado/que-es-cancer-de-higado>.
25. López R. Neoplasias hepáticas benignas: variantes histológicas, problemas diagnósticos y diagnóstico diferencial. Revista colombiana de Gasroenterología. 2015; 30(1).
26. Walker L, Deshpande V, Pysopoulos N. Hepatocellular carcinoma: A comprehensive review. Worl Journal of Hepatology. 2015; 7(26).
27. Lopez R. Neoplasias hepáticas malignas: 1ª. parte. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes. Revista colombiana de Gastroenterología. 2015; 30(2).
28. Mier J, Mier J, Borja A, Aldaz F, Ruiz M. Trisegmentectomía hepática por hepatoblastoma en paciente de 3 años. Revista Ecuatoriana de Pediatría. 2024; 25(1).
29. Pérez J, Tello I, Anaya R, Castelltort L, Schadegg D, Canton A, et al. Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo. Cirujano General. 2014; 36(1).
30. D'Alaimo N, D'Avanzo D, Mora K. Abordaje del colangiocarcinoma. Revista Médica Sinergia. 2020; 5(6).
31. Guillermo L, García V, Pérez J, Hoyos S, Chávez J, Marín J, et al. Hepatocarcinoma fibrolamelar un tumor de adultos jóvenes poco frecuente. Reporte de un caso. Revista colombiana de Gastroenterología. 2014; 29(4).
32. Senra L, Andara M, Noa G. Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer. Revista Cubana de Medicina. 2015; 54(1).

33. Arenas Á, Colina F, Fernández M, Fernández I, García E, Garfía C, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento del hepatocarcinoma Madrid: Oncsur.
34. Vera N. Clínica Puerto Varas. [Online].; 2021. Acceso 27 de 12 de 2024. Disponible en: <https://www.clinicapv.cl/wp-content/uploads/2021/04/Perfil-hepatico.pdf>.
35. Restrepo J, Álvarez J, Ribero M, Montoya C. Bioquímica hepática - seis pasos para la interpretación en la práctica clínica. En. Antioquia: Universidad de Antioquia; 2021. p. 153 - 158.
36. Guerra A, Crespo J, López R, Iruzubieta P, Mercadal G, Garcés M, et al. Bilirrubina: Medición y utilidad clínica en la enfermedad hepática. Lab Med. 2021; 2(3).
37. Hermida I, Sánchez E, Nerin C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. Revista Clínica de Medicina de Familia. 2016; 9(1).
38. Alvia A, Pérez M. Correlación de los niveles séricos de alfa-fetoproteína y el tamaño tumoral en pacientes diagnosticados con carcinoma hepatocelular en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde enero de 2019 a diciembre de 2020. [Online].; 2022. Acceso 28 de 12 de 2024. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/18820/1/T-UCSG-PRE-MED-1260.pdf>.
39. Hermida I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. Revista Clínica de Medicina Familiar. 2016; 9(1).
40. Han J, Wook S. El papel del antígeno carcinoembrionario en la metástasis hepática y los enfoques terapéuticos. Revista de Gastroenterología. 2017.
41. Lee T, Zheng T, Shelat V. Antígeno carbohidrato 19-9: marcador tumoral: pasado, presente y futuro. Revista Mundial de Cirugía Gastrointestinal. 2020; 12(12).
42. Rosero J, Campaña M, Rosero L, Peñaherrera R, Chévez M, Figueroa D, et al. Ecografía: Diagnóstico de enfermedades hepáticas. 1st ed. Quito: Mawil; 2021.

43. Nadarevic T, Giljaca V, Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Miletic D, et al. Tomografía computarizada para el diagnóstico del carcinoma hepatocelular en adultos con enfermedad hepática crónica. *Cochrane*. 2019.
44. Fabre E, Maila S, Araujo P, Gustavo D. Comparación de la precisión diagnóstica de tomografía com- putarizada y resonancia magnética de lesiones de hígado. *Reciamuc*. 2023; 7(2).
45. Bruguera M. Guía para la interpretación de la biopsia hepática. 1st ed. Santiago: Iku; 2016.
47. Boyd A, Cain O, Chauhan A, James G. Biopsia hepática médica: antecedentes, indicaciones, procedimiento e histopatología. *Gastroenterología de primera línea*. 2019; 11(2).
48. Senra L, Andara M, Pedroso G. Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer. *Revista Cubana de Medicina*. 2015; 54(1).
49. Rodríguez Z, Wayne MD, Cisneros C, Romero I, Ricardo J. Especificidades clínico-epidemiológicas y diagnósticas del cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas. *Revista Cubana de Cirugía*. 2021; 60(1).
50. Apestegui E, Dueñas S, Esarte G, Martínez P, Gómez S, Urmeneta Z. El hepatocarcinoma en la Comunidad Foral de Navarra: estudio de características y evolución en la práctica clínica habitual. *Anales del sistema Sanitario de Navarra*. 2016; 39(2).
51. Gasque R, Quiñónez E, Mollard L, Cervanes J, Chandi M, Lenz M, et al. Carcinoma hepatocelular en un centro público de alta complejidad en Argentina: características epidemiológicas y resultados terapéuticos. *Cirugía y Cirujanos*. 2024.
52. Berrutti V, Carrere D, Faliú V, Gervaz I, Graña E, Lequini N, et al. Hepatocarcinoma: Estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016. *AnFaMed*. 2018; 5(1).

53. García L, Velarde O. Aspectos epidemiológicos y clínicos del Colangio carcinoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, 2006 - 2012. Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. 2015; 1(4).
54. Cisneros G, González H, López C, Kuljacha G. Caracterización del carcinoma hepatocelular en México. Revista de Gastroenterología de México. 2018; 8(3).
55. Calderon F, Masino E, Caram L, Mauro E, Haddad L, Gadano A, et al. Epidemiología de pacientes con hepatocarcinoma en un hospital Universitario. Medicina (Buenos Aires). 2022; 82(5).
56. Cervantes J, Mollard L, Gasque R, Chahdi M, Lenz M, Fernández E, et al. Impacto de la resección hepática en el tratamiento del hepatocarcinoma. Medicina (Buenos Aires). 2024; 84(4).
57. Prieto J, Garzón N, Sánchez S, Prieto R, Eslava J. Carcinoma hepatocelular: una experiencia real en un centro especializado de Bogotá, Colombia. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2022; 37(2).
58. Marín J, Vergara J, Cajiao L, Arroyave D, Castro S, Ceballos L, et al. Caracterización, manejo y pronóstico de una cohorte de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular. Hospital Pablo Tobón Uribe 2012-2018. Hepatología. 2020; 1(2).
59. Fox C, Lizarzabal M, Prado Z, Mengual E. Frecuencia de cáncer hepatobiliopancreático y su relación con diabetes mellitus en pacientes del Hospital Universitario de Maracaibo. Gen. 2014; 68(3).
60. Conteras J, Cerapio J, Ruiz E, Fernández R, Casavilca S, Machicado C, et al. Carcinoma hepatocelular en Perú: una descripción molecular de una presentación clínica no convencional. Revista Gastroenterología de México. 2024; 89(2).

61. Aguilar N, Gutiérrez Y, Motola M, Lavenant I, Uribe M, Méndez N. Prevalencia del carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico. *Revista de Investigación médica Sur México*. 2015; 22(3).
62. Pimienta I, Sisalema I, Vaca D. Factores de riesgo de cáncer gastrointestinal: estudio en pacientes decirugía general y gastroenterología. *Finlay*. 2023; 13(3).
63. Valencia L, Hernández J, García A, Montiel Á, López D, Tapia M, et al. Correlación del resultado histopatológico y hallazgos tomográficos en pacientes con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad. *Facultad de Medicina Humana*. 2024; 24(1).
64. Díaz G, Escobar D, Christian Cano EM, Caballero A, Sepúlveda J, Salazar E. Caracterización, manejo y desenlaces de pacientes con carcinoma hepatocelular en hígado cirrótico tratados en un centro de referencia en Cali, Colombia. *Hepatología*. 2025; 6(1).
65. Araneda G, Poniachik R, Freundlich A, Carreño L, Poniachik J. Tumores hepáticos primarios. *Revista Médica de Chile*. 2019.
66. Valdés R, Valdés M, Rodríguez E, Cabrera A, Fontaine J, Díaz C. Tumores hepáticos en edad pediátrica. *Revista Cubana Pediátrica*. 2020; 92(3).
67. Rodríguez C, Reig M, Mantilla A, Ferrer M, Dueñas E, Minguez B, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el período 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centros. *Medicina Clínica*. 2016; 149(2).
68. Senra L, Menéndez R. Identificación de tumor primario en pacientes con metástasis como forma de presentación de cáncer. *Revista Cubana de Medicina*. 2014; 53(4).
69. Luna R. Carcinoma hepatocelular variante fibrolamelar, experiencia de 25 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la nutrición "Salvador Zubirán" y su comparación con hepatocarcinoma clásico. Tesis de posgrado. 2015.

70. Nagae G, Yamamoto S, Fujita M, Fujita T, Nonaka A, Umeda T, et al. Bases genéticas y epigenéticas de la diversidad del hepatoblastoma. *Nature Communications*. 2021;(5423).
71. Rekalde A. Cáncer primario de hígado Bizkaia. [Online].; 2015.. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_cancer/es_def/adjuntos/2019_1_Cancer-de-higado_Bizkaia.pdf.
72. Borroto K, Moret S, Bressler N, Blanco R. Caracterización del tratamiento quirúrgico de los tumores hepáticos sólidos. *Revista Cubana de Cirugía*. 2021; 60(1).
73. Cortez J, Carbonel J, Larico I. Coeficiente de difusión aparente por resonancia magnética en la caracterización de lesiones hepáticas malignas en adultos. *Educación y Vida Sostenible*. 2023; 2(2).
74. Pérez J, Tello I, Anaya R, Castelltort L, Schadeegg D, Canton A, et al. Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo. *Cirujano general*. 2014; 36(1).
75. Rodríguez M, Suárez K, García N, Inchaustegui J. Estudio comparativo del perfil hepático de pacientes con problemas de hígado que acuden a un hospital de segundo nivel en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. *Hig. Sanid. Ambient*. 2019; 19(3).
76. Guevara A. Alteraciones en el perfil hepático y otros marcadores de pacientes asintomáticos que acuden a exámenes de rutina en un área urbana de Lima, Perú. *Revista virtual Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*. 2024; 11(1).
77. Shahini E, Pasculli G, Giovanni A, Tiribelli C, Cozzolongo R, Giannelli G. Actualización de la aplicación clínica de los biomarcadores sanguíneos y sus algoritmos en el diagnóstico y vigilancia del carcinoma hepatocelular: una revisión crítica. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*. 2023; 24(5).

78. Flores N, Rivera N, Cuaspué P, Jara J. Revisión del hepatocarcinoma fibrolamelar. *Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen*. 2018; 11(2).
79. Caicedo L, Sabogal A, Serrano O, Villegas J, Botero V, Agudelo M, et al. Hepatoblastoma: trasplante versus resección. Experiencia en un centro de trasplante latinoamericano. *Revista Mexicana de Trasplantes*. 2018; 6(1).
80. Salinas M, Simian D, Carreño L, Cattaneo M, Urzúa Á, Sauré A, et al. Colangiocarcinoma y hepatocolangiocarcinoma combinado en paciente con cirrosis. *Revista Médica de Chile*. 2022.
81. Domínguez E, Navarro F, Navarro P. Consideraciones actuales sobre el diagnóstico de metástasis hepática. *Medisan*. 2016; 20(7).
82. Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S. Diagnóstico y tratamiento del Hepatocarcinoma: puesta a punto del tema y rol del internista. *Archivos de Medicina Interna*. 2014; 36(2).
83. Toro L, García V, Pérez J, Hoyos S, Chávez J, Marín J, et al. Hepatocarcinoma fibrolamelar un tumor de adultos jóvenes poco frecuente. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2014; 29(4).
84. Gnanasekaran K, Ramakrishna B, Saha S, Sen S. Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival. *Revista de Oncología Gastrointestinal*. 2018; 9(2).
85. Sauré A, Mandiola C, Gaete D. Actualización del manejo clínico del colangiocarcinoma intrahepático Parte I: epidemiología, clasificación y diagnóstico. *Revista de Cirugía*. 2025; 77(1).
86. Hager J, Sergi C. Hepatoblastoma. *Liver Cancer*. 2021.

87. Guerrero E, Alvarado R, Monsalve P, Peñafiel E, Díaz T, Duque G, et al. Resultados del Tratamiento del Hepatoblastoma en Los Andes Ecuatorianos. *Revista Internacional de Morfología*. 2021; 39(6).
88. Arias J, Matínez A, Alarcón M, Insuasty J, Díaz L. Rendimiento diagnóstico de marcadores tumorales séricos convencionales en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario metastásico a hígado. *Revista Médica de Chile*. 2018; 146(12).

ANEXOS

Anexo 1. Inserto de Alanina aminotransferasa (ALT)





GPT (ALT)-LQ

GPT (ALT)
 NADH. Cinético UV. IFCC rec. Líquido

Determinación cuantitativa de alanina aminotransferasa GPT (ALT) IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO
 La alanina aminotransferasa (ALT) inicialmente llamada transaminasa glutámico pirúvica (GPT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino de la alanina al α-cetoglutarato con formación de glutamato y piruvato. El piruvato producido es reducido a lactato en presencia de lactato deshidrogenasa (LDH) y NADH:

$$\text{L-Alanina} + \alpha\text{-Cetoglutarato} \xrightarrow{\text{ALT}} \text{Glutamato} + \text{Piruvato}$$

$$\text{Piruvato} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactato} + \text{NAD}^+$$

La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de ALT en la muestra ensayada¹.

SIGNIFICADO CLÍNICO
 La ALT es una enzima intracelular, se encuentra principalmente en las células del hígado y el riñón. Su mejor aplicación es en el diagnóstico de las enfermedades del hígado. Se observan niveles elevados en enfermedades hepáticas como la hepatitis, enfermedades de los músculos y traumatismos. Cuando se emplean en conjunto con la AST ayuda en el diagnóstico de infartos de miocardio, ya que el valor de la ALT se mantiene dentro de los límites normales y aumenta en los niveles de AST^{1,4,5}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	TRIS pH 7,8	100 mmol/L
Tampón	Lactato deshidrogenasa (LDH)	1200 U/L
	L-Alanina	500 mmol/L
R 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrato	α-Cetoglutarato	15 mmol/L

PRECAUCIONES
 R1: H290-Puede ser corrosivo para los metales.
 Seguir los consejos de prudencia indicados en la FDS y etiqueta del producto.

PREPARACIÓN
 Reactivo de trabajo (RT):
 Mezclar: 4 vol. (R1) Tampón + 1 vol. de (R2) Substrato.
 Estabilidad: 21 días a 2-8°C o 72 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD
 Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.
 No usar reactivos fuera de la fecha indicada.
 Indicadores de deterioro de los reactivos:
 - Presencia de partículas y turbidez.
 - Absorbancia del blanco a 340 nm < 1,00.

MATERIAL ADICIONAL
 - Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 340 nm.
 - Baño termostatable a 25°C, 30°C ó 37°C (± 0,1°C)
 - Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
 - Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS
 Suero o plasma¹. Estabilidad de la muestra: 7 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
 Longitud de onda: 340 nm
 Cubeta: 1 cm paso de luz
 Temperatura constante: 25°C / 30°C / 37°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.
- Pipetear en una cubeta:

RT (mL)	1,0
Muestra (μL)	100

- Mezclar, incubar 1 minuto.
- Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronómetro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.
- Calcular el promedio de la diferencia de absorbancia por minuto (ΔA/min).

CÁLCULOS
 ΔA/min x 1750 = U/L de ALT

Unidades: La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 μmol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

Factores de conversión de temperaturas
 Los resultados pueden transformarse a otras temperaturas multiplicando por:

Temperatura de medición	Factor para convertir a		
25°C	25°C	30°C	37°C
30°C	1,00	1,32	1,82
37°C	0,76	1,00	1,39
	0,55	0,72	1,00

CONTROL DE CALIDAD
 Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINCONTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA^{4,5}

	25°C	30°C	37°C
Hombres	Hasta 22 U/L	29 U/L	40 U/L
Mujeres	Hasta 18 U/L	22 U/L	32 U/L

En recién nacidos normales se han descrito valores de referencia hasta el doble del de los adultos, debido a su inmadurez hepática, estos valores se normalizan aproximadamente a los tres meses.
 Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO
Rango de medida: Desde el límite de detección 0 U/L hasta el límite de linealidad 400 U/L.
 Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/10 con NaCl 9 g/L y multiplicar el resultado final por 10.
Precisión:

	Intra serie (n=20)	Inter serie (n=20)
Media (U/L)	42,0	116
SD	0,47	0,42
CV (%)	1,11	0,36

Sensibilidad analítica: 1 U/L = 0,00052 ΔA / min.
Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x). Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:
 Coeficiente de regresión (r)²: 0,99597.
 Ecuación de la recta de regresión: y=1,1209x + 1,390.
 Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS
 Los anticoagulantes de uso corriente como la heparina, EDTA oxalato o fluoruro no afectan los resultados. La hemólisis interfiere con la determinación¹. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la ALT^{2,3}.

NOTAS
 SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray R. Alanine aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1088-1090.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed. AACCC 2001.
- Burtis A. et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd edition. AACCC 1999.
- Tietz N. W. et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed. AACCC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 41280		R1: 1 x 60 mL R2: 1 x 15 mL
Ref: 41282	Contil.	R1: 1 x 240 mL R2: 1 x 60 mL
Ref: 41283		R1: 1 x 480 mL R2: 1 x 120 mL

BEIS45-E 08/01/16


 SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
 Tel. +34 972 69 00 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Fuente: Inserto-Spinreact-GPT-ALT. Determinación cuantitativa de alanina aminotransferasa; 2021

Anexo 2. Inserto de aspartato aminotransferasa (AST)



GOT (AST)

GOT (AST)

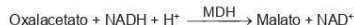
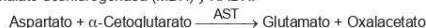
NADH. Cinético UV. IFCC rec.

Determinación cuantitativa de aspartato aminotransferasa GOT (AST) IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La aspartato aminotransferasa (AST) inicialmente llamada transaminasa glutamato oxaloacética (GOT) cataliza la transferencia reversible de un grupo amino del aspartato al α -cetoglutarato con formación de glutamato y oxalacetato. El oxalacetato producido es reducido a malato en presencia de malato deshidrogenasa (MDH) y NADH:



La velocidad de disminución de la concentración de NADH en el medio, determinada fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de AST en la muestra ensayada¹.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La AST es una enzima intracelular, se encuentra en niveles altos en el músculo del corazón, las células del hígado, las células del músculo esquelético y en menor cantidad en otros tejidos.

Aunque un nivel elevado de AST en suero no es específico de enfermedad hepática se emplea principalmente para su diagnóstico y seguimiento, junto con otras enzimas como la ALT y ALP. También se utiliza en el control post-infarto, en pacientes con desordenes del músculo esquelético, y en otras afecciones^{1,4,5}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	TRIS pH 7,8	80 mmol/L
Tampón	L-Aspartato	200 mmol/L
R 2	NADH	0,18 mmol/L
Substrato	Lactato deshidrogenasa (LDH)	800 U/L
	Malato deshidrogenasa (MDH)	600 U/L
	α -Cetoglutarato	12 mmol/L

PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT):

Ref: 1001160 Disolver ($\rightarrow$) un comprimido de R2 Substrato en un vial de R1.

Ref: 1001161 Disolver ($\rightarrow$) un comprimido de R2 Substrato en 15 mL de R1.

Ref: 1001162 Disolver ($\rightarrow$) un comprimido de R2 Substrato en 50 mL de R1.

Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido.

Estabilidad: 21 días a 2-8°C o 72 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar las tabletas si aparecen fragmentadas.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia del Blanco a 340 nm < 1,00.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 340 nm.
- Baño termostatisable a 25°C, 30°C ó 37°C ($\pm$ 0,1°C)
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma¹. Estabilidad de la muestra: 7 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

1. Condiciones del ensayo:

Longitud de onda: 340 nm
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura constante: 25°C / 30°C / 37°C

2. Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.

3. Pipetear en una cubeta:

RT (mL)	1,0
Muestra (μ L)	100

4. Mezclar, incubar 1 minuto.

5. Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronómetro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.

6. Calcular el promedio del incremento de absorbancia por minuto ($\Delta A/\text{min}$).

CÁLCULOS

$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de AST}$

Unidades: La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 μmol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

Factores de conversión de temperaturas

Los resultados pueden transformarse a otras temperaturas multiplicando por:

Temperatura de medición	Factor para convertir a		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,37	2,08
30°C	0,73	1,00	1,54
37°C	0,48	0,65	1,00

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

	25°C	30°C	37°C
Hombres	Hasta 19 U/L	26 U/L	38 U/L
Mujeres	Hasta 16 U/L	22 U/L	31 U/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 0 U/L hasta el límite de linealidad 360 U/L.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/10 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 10.

Precisión:

	Intraserie (n= 20)		Interserie (n= 20)	
Media (U/L)	55,5	165	55,0	162
SD	1,30	3,44	0,92	2,52
CV (%)	2,35	2,07	1,68	1,55

Sensibilidad analítica: 1 U/L = 0,00051 $\Delta A/\text{min}$.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de regresión (r^2): 0,98277.

Ecuación de la recta de regresión: $y = 0,9259x - 5,1685$.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

Los anticoagulantes de uso corriente como la heparina, EDTA oxalato o fluoruro no afectan los resultados. La hemólisis interfiere con la determinación¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la AST^{2,3}.

NOTAS

SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray R. Aspartate aminotransferase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1112-116.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 1001160	Cont.	R1: 20 x 2 mL, R2: 20 $\rightarrow$ 2 mL
Ref: 1001161		R1: 1 x 150 mL, R2: 10 $\rightarrow$ 15 mL
Ref: 1001162		R1: 10 x 50 mL, R2: 10 $\rightarrow$ 50 mL



Fuente: Inserto-Spinreact-GOT-AST. Determinación cuantitativa de aspartato aminotransferasa; 2021.

Anexo 3. Determinación de fosfatasa alcalina



ALP

Fosfatasa alcalina p-Nitrofenilfosfato. Cinético. DGKC

Determinación cuantitativa de fosfatasa alcalina (FAL) IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La fosfatasa alcalina (FAL) cataliza la hidrólisis del p-nitrofenilfosfato (pNPP) a pH 10,4 liberando p-nitrofenol y fosfato, según la siguiente reacción:



La velocidad de formación del p-Nitrofenol, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de fosfatasa alcalina en la muestra ensayada^{1,2}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

Las fosfatasas alcalinas son enzimas que se encuentran presentes en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en huesos, hígado, placenta, intestinos y riñón.

Tanto el aumento como la disminución de los niveles en plasma, tienen significado clínico.

Causas más probables de aumento del nivel de FAL:

Enfermedad ósea de Paget, obstrucciones hepáticas, hepatitis, hepatotoxicidad por medicamentos y osteomalacia.

Causas más probables de disminución del nivel de FAL:

Cretenismo y déficit de vitamina C^{1,5,6}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	Dietanolamina (DEA) pH 10,4	1 mmol/L
Tampón	Cloruro de magnesio	0,5 mmol/L
R 2	p-Nitrofenilfosfato (pNPP)	10 mmol/L
Substrato		

PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT):

Ref: 1001130

Disolver (→) un comprimido de R 2 Substrato en un vial de R 1 Tampón.

Ref: 1001131

Disolver (→) un comprimido de R 2 Substrato en 15 mL de R 1 Tampón.

Ref: 1001132

Disolver (→) el contenido de un vial de R 2 Substrato en 50 mL de R 1.

Tapar y mezclar suavemente hasta disolver su contenido.

Estabilidad: 21 días a 2-8°C o 5 días a temperatura ambiente (15-25°C).

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar las tabletas si aparecen fragmentadas.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias del Blanco a 405 nm $\geq 1,30$.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 405 nm.
- Baño termostatable a 25°C, 30°C ó 37°C ($\pm 0,1^\circ\text{C}$)
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma heparinizado¹.

Suero libre de hemólisis, separado de los hematíes lo antes posible.

Estabilidad: 3 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
 - Longitud de onda: 405 nm
 - Cubeta: 1 cm paso de luz
 - Temperatura constante: 25°C / 30°C / 37°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.
- Pipetear en una cubeta:

RT (mL)	1,2
Muestra (μL)	20
- Mezclar, incubar 1 minuto.
- Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronómetro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.
- Calcular el promedio del incremento de absorbancia por minuto ($\Delta A/\text{min}$).

CÁLCULOS

$\Delta A/\text{min} \times 3300 = \text{U/L de FAL}$

Unidades: La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 μmol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

Factores de conversión de temperaturas

Los resultados pueden transformarse a otras temperaturas multiplicando por:

Temperatura de medición	Factor para convertir a		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,22	1,64
30°C	0,82	1,00	1,33
37°C	0,61	0,75	1,00

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

	25°C	30°C	37°C
Niños (1-14 años)	< 400 U/L	< 480 U/L	< 645 U/L
Adultos	60 - 170 U/L	73 - 207 U/L	98 - 279 U/L

Factores que pueden afectar los valores de referencia son: ejercicio, periodos de crecimiento en niños y embarazo.

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección 0 U/L hasta el límite de linealidad 1200 U/L.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/10 con ClNa 9 g/L y multiplicar el resultado final por 10.

Precisión:

	Intraserie (n=20)	Interserie (n=20)
Media (U/L)	167	166
SD	0,94	3,44
CV (%)	0,56	2,07

Sensibilidad analítica: 1 U/L = 0,0003 $\Delta A/\text{min}$.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r^2): 0,999.

Ecuación de la recta de regresión: $y=0,999x - 0,918$.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

El fluoruro, oxalato, citrato y EDTA inhiben la actividad de la fosfatasa alcalina, por lo que no deben ser utilizados como anticoagulantes.

La hemólisis interfiere debido a la elevada concentración de fosfatasa alcalina en los hematíes^{1,2}. Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la fosfatasa alcalina^{3,4}.

NOTAS

SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Wenger C. et al. Alkaline phosphatase. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1094-1098.
- Rosalki S et al. Clin Chem 1993; 39/4: 648-652.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz NW et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 1001130	R1: 20 x 3 mL, R2: 20 → 3 mL
Ref: 1001131	R1: 1 x 150 mL, R2: 10 → 15 mL
Ref: 1001132	R1: 10 x 50 mL, R2: 10 → 50 mL



Fuente: Inserto-Spinreact-Fosfatasa-alcalina. Determinación cuantitativa de fosfatasa alcalina (FAL); 2021.

Anexo 4. Determinación cuantitativa de gamma-glutamyl transferasa (GGT)



γ-GT-LQ

γ - GT-LQ

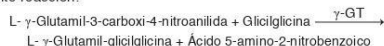
Substrato carboxilado. Cinético. Líquido

Determinación cuantitativa de gamma-glutamyl transferasa (γ-GT) IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La γ-glutamyl transferasa (γ-GT) cataliza la transferencia de un grupo γ-glutamilo de la γ-glutamyl-p-nitroanilida al dipéptido aceptor glicilglicina, según la siguiente reacción:



La velocidad de formación del ácido 5-amino-2-nitrobenzoico, determinado fotométricamente, es proporcional a la concentración catalítica de γ-glutamyl transferasa (γ-GT) en la muestra ensayada^{1,2}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La γ-glutamyl transferasa (γ-GT) es una enzima que se encuentra presente en casi todos los tejidos del organismo, siendo particularmente alta en hígado, páncreas, riñón y próstata.

La determinación de los niveles de γ-glutamyl transferasa (γ-GT) es el método más útil para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepatobiliares como obstrucción hepática, cirrosis o tumores hepáticos^{1,2,5,6}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	TRIS	100 mmol/L
Tampón	Glicilglicina	100 mmol/L
R 2		
Substrato	L-γ-glutamyl-3-carboxi-4-nitroanilida	3 mmol/L

PREPARACIÓN

Reactivo de trabajo (RT)

Mezclar:

4 vol. (R1) Tampón + 1 vol. de (R2) Substrato.

Estabilidad: 21 días a 2-8°C o 5 días a temperatura ambiente.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables, hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita su contaminación.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancias del blanco a 405 nm $\geq 1,80$.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 405 nm.
- Baño termostatable a 25°C, 30°C ó 37°C ($\pm 0,1^\circ\text{C}$)
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero¹. γ-GT es estable hasta 3 días a 2-8°C, 8 horas a 15-25°C y 1 mes a -20°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
 - Longitud de onda: 405 nm
 - Cubeta: 1 cm paso de luz
 - Temperatura constante: 25°C / 30°C / 37°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada o aire.
- Pipetear en una cubeta:

RT (mL)	1,0
Muestra (μL)	100

- Mezclar, incubar 1 minuto.
- Leer la absorbancia (A) inicial de la muestra, poner en marcha el cronómetro y leer la absorbancia cada minuto durante 3 minutos.
- Calcular el promedio de la diferenciada absorbancia por minuto (ΔA/min).

CÁLCULOS

ΔA/min x 1190 = U/L de γ-GT

Unidades: La unidad internacional (UI) es la cantidad de enzima que convierte 1 μmol de sustrato por minuto, en condiciones estándar. La concentración se expresa en unidades por litro (U/L).

Factores de conversión de temperaturas

Los resultados pueden transformarse a otras temperaturas multiplicando por:

Temperatura de medición	Factor para convertir a		
	25°C	30°C	37°C
25°C	1,00	1,37	1,79
30°C	0,73	1,00	1,30
37°C	0,56	0,77	1,00

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados:

SPINROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210).

Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, se debe revisar el instrumento, los reactivos y la técnica.

Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

	25°C	30°C	37°C
Mujeres	4-18 U/L	5-25 U/L	7-32 U/L
Hombres	6-28 U/L	8-38 U/L	11-50 U/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el *límite de detección* 2 U/L hasta el *límite de linealidad* 300 U/L.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/10 con NaCl 9 g/L y multiplicar el resultado final por 10.

Precisión:

	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
Media (U/L)	38,3	190	40,1	198
SD	0,39	0,53	0,82	2,30
CV (%)	1,03	0,28	2,05	1,16

Sensibilidad analítica: 1 U/L = 0,0008 ΔA/min.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (γ) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de regresión (r)²: 0,99990.

Ecuación de la recta de regresión: y = 1,334x - 1,493.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

No utilizar plasma. Los anticoagulantes inhiben al enzima. La hemólisis elevada interfiere en el ensayo¹.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la γ-GT^{3,4}.

NOTAS

SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Gendler S. γ-GT. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1120-1123.
- Persijn J P et al. J Clin Chem Clin Biochem 1976; (14) 9: 421-427.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACCC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACCC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACCC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 41290		R1: 1 x 60 mL R2: 1 x 15 mL
Ref: 41292	Cont.	R1: 1 x 240 mL R2: 1 x 60 mL
Ref: 41293		R1: 1 x 480 mL R2: 1 x 120 mL

BEIS47-E 20/12/19



SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Fuente: Inserto-Spinreact-Gamma-GT. Determinación cuantitativa de gamma-glutamyl; 2021.

Anexo 5. Determinación cuantitativa de bilirrubina



BILIRUBIN T-DMSO

Bilirrubina Total DMSO. Colorimétrico

Determinación cuantitativa de bilirrubina IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL METODO

La bilirrubina se convierte en azobilirrubina mediante el ácido sulfanílico diazotado midiéndose fotométricamente. De las dos fracciones presentes en suero, bilirrubin-glucurónico y bilirrubina libre ligada a la albúmina, solo la primera reacciona en medio acuoso (bilirrubina directa) precisando la segunda la solubilización con dimetilsulfóxido (DMSO) para que reaccione (bilirrubina indirecta). En la determinación de la bilirrubina indirecta se determina también la directa, correspondiendo el resultado a la bilirrubina total.

La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de bilirrubina presente en la muestra ensayada^{1,2,3}.

SIGNIFICADO CLINICO

La bilirrubina se origina por la degradación de la hemoglobina. Es transportada del bazo al hígado y se excreta en la bilis. La hiperbilirrubinemia es el resultado de un incremento de la bilirrubina en plasma. Causas más probables de la hiperbilirrubinemia: Bilirrubina Total: Aumento de la hemólisis, alteraciones genéticas, anemia neonatal, alteraciones eritropoyéticas, presencia de drogas. Bilirrubina Directa: Colestasis hepática, alteraciones genéticas y alteraciones hepáticas^{1,6,7}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	Ácido sulfanílico	30 mmol/L
	Ácido clorhídrico (HCl)	50 mmol/L
	Dimetilsulfóxido (DMSO)	7 mol/L
R 2	Sodio nitrato	29 mmol/L
Opcional	BILIRUBIN CAL	Ref: 1002250

PRECAUCIONES

R1: H290-Puede ser corrosivo para los metales. H314-Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. EUH208-Contiene ácido sulfanílico. Puede provocar una reacción alérgica. Seguir los consejos de prudencia indicados en la FDS y etiqueta del producto.

PREPARACION

Todos los reactivos están listos para su uso.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Desarrollo de color en el R 2.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 555 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma libre de hemólisis¹. Proteger de la luz. Estabilidad de la muestra: 4 días a 2-8°C o 2 meses a -20°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 555 nm (530-580)
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura: 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta:

	Blanco	B. Total
R 1 (mL)	1,5	1,5
R 2 (μL)	--	50
Muestra ^(Nota 1) / Calibrador (μL)	100	100

- Mezclar e incubar exactamente 5 minutos a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A).

CALCULOS

- Con Calibrador:

(A) Muestra - (A) Blanco Muestra x Conc. Calibrador = mg/dL de bilirrubina
(A) Calibrador - (A) Blanco Calibrador

- Con Factor:

(A) Muestra - (A) Blanco Muestra x Factor* = mg/dL bilirrubina en la muestra

*Factor: $\frac{\text{Concentración del Calibrador}}{(\text{A}) \text{ Calibrador} - (\text{A}) \text{ Blanco Calibrador}}$

Factor de conversión: mg/dL x 17,1 = μmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

Bilirrubina Total en adultos Hasta 1,10 mg/dL $\approx$ 18,81 μmol/L

Bilirrubina Total en recién nacidos <12 mg/dL $\approx$ <205,2 μmol/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERISTICAS DEL METODO

Rango de medida: Desde el límite de detección de 0,00526 mg/dL hasta el límite de linealidad de 18 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con CINA 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

	Intraserie (n=20)	Interserie (n=20)
Media (mg/dL)	1,53 5,06	1,53 5,02
SD	0,03 0,05	0,03 0,11
CV (%)	1,73 1,01	1,92 2,18

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,05074 A.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales.

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de regresión (r)²: 0,991.

Ecuación de la recta de regresión: y = 0,82743 x - 0,0382.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

La presencia de hemólisis disminuye el valor de bilirrubina^{1,2,3}.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren con la determinación del bilirrubina^{4,5}.

NOTAS

- Para la determinación de bilirrubina en neonatos, pipetear 50 μL de muestra. Multiplicar el resultado obtenido por 2.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.

BIBLIOGRAFIA

- Kaplan A et al. Bilirubin. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1238-1241. 436 and 650.
- Malloy H T. et al. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J. Biol Chem 1937; 112, 2; 481-491.
- Martinek R. Improved micro-method for determination of serum bilirubin. Clin Chim 1966; Acta 13. 61-170.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of diseases on Clinical Lab. Tests. 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACION

Ref: 1001042 ☐ Cont. R 1: 2 x 150 mL
R 2: 1 x 10 mL

BSIS04-E 27/04/20

SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@sphreact.com

Fuente: Inserto-Spinreact-Bilirrubina-total. Determinación cuantitativa de bilirrubina; 2021.

Anexo 6. Determinación cuantitativa de albúmina



ALBUMIN

Albúmina

Verde bromocresol. Colorimétrico

Determinación cuantitativa de albúmina

IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL MÉTODO

La albúmina se combina con el verde de bromocresol a pH ligeramente ácido, produciéndose un cambio de color del indicador, de amarillo verdoso a verde azulado proporcional a la concentración de albúmina presente en la muestra ensayada^{1,2,3,4}.

SIGNIFICADO CLÍNICO

La albúmina es una de las más importantes proteínas plasmáticas producidas en el hígado.

Entre sus múltiples funciones se incluye nutrición, mantenimiento de la presión oncótica y transporte de sustancias como Ca⁺⁺, bilirrubina, ácidos grasos, drogas y esteroides.

Alteraciones en los valores de albúmina indican enfermedades del hígado, desnutrición, lesiones de la piel como dermatitis, quemaduras severas o deshidratación^{1,7,8}.

El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R	Verde bromocresol pH 4,2	0,12 mmol/L
ALBUMIN CAL	Patrón primario acuoso de Albúmina	5 g/dL

PREPARACIÓN

El reactivo y patrón están listos para su uso.

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, cuando se mantienen los frascos bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso.

No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Absorbancia (A) del blanco a 630 nm $\geq 0,40$.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 630 nm.
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma libre de hemólisis¹: Estabilidad 1 mes a 2-8°C o 1 semana a 15-25°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 630 nm (600-650)
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura: 15-25°C/37°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta (Nota 3):

	Blanco	Patrón	Muestra
R (mL)	1,0	1,0	1,0
Patrón (Nota 1,2) (μL)	--	5	--
Muestra (μL)	--	--	5

- Mezclar e incubar 5 min a 37°C ó 10 min a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A) del Patrón y la muestra, frente al blanco de reactivo. El color es estable 1 hora a temperatura ambiente.

CÁLCULOS

(A) Muestra - (A) Blanco
(A) Patrón - (A) Blanco $\times 5$ (Conc Patrón) = g/dL de albúmina en la muestra

Factor de conversión: g/dL $\times 144,9 = \mu\text{mol/L}$

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA

3,5 a 5,0 g/dL¹.

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

Rango de medida: Desde el límite de detección de 0,0349 g/dL hasta el límite de linealidad de 6 g/dL.

Si la concentración es superior al límite de linealidad, diluir la muestra 1/2 con CINA 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
Media (g/dL)	5,00	3,71	4,56	3,07
SD	0,02	0,02	0,28	0,18
CV (%)	0,47	0,55	6,20	5,90

Sensibilidad analítica: 1 g/dL = 0,2003 (A).

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r)²: 0,99169.

Ecuación de la recta de regresión: $y = 1,045x - 0,028$.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

Bilirrubina hasta 110 mg/L, hemoglobina hasta 1 g/L y lipemia hasta 10 g/L, interfieren^{1,4}.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren en la determinación de la albúmina^{5,6}.

NOTAS

- ALBUMIN CAL: Debido a la naturaleza del producto, es aconsejable tratarlo con sumo cuidado ya que se puede contaminar con facilidad.
- La calibración con el Patrón acuoso puede dar lugar a errores sistemáticos en métodos automáticos. En este caso, se recomienda utilizar calibradores séricos.
- Usar puntas de pipeta desechables limpias para su dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.**

BIBLIOGRAFÍA

- Gendler S. Uric acid. Kaplan A et al. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1268-1273 and 425.
- Rodkey F L. Clin Chem 1965; 11: 478-487.
- Webster D. Clin Chem. 1974; Acta 53: 109-115.
- Doumas BT Clin Chem. 1971; Acta 31: 87-96.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACIÓN

Ref: 1001020 R: 2 x 250 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001022 R: 1 x 1000 mL, CAL: 1 x 5 mL
Ref: 1001023 R: 2 x 50 mL, CAL: 1 x 2 mL

BSIS02-E 11/02/16



SPINREACT, S.A. / S.A.U. Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Fuente: Inserto-Spinreact-Bilirrubina-total. Determinación cuantitativa de bilirrubina; 2021.

Anexo 7. Tiempo de protrombina

COD 61001	COD 61011
CONSERVAR A 2-8°C	
Reactivos para la determinación de PT Solo para uso <i>in vitro</i> en el laboratorio clínico	

FUNDAMENTO DEL MÉTODO

La adición de tromboplastina y calcio en muestras de plasma induce la formación del coágulo de fibrina¹. El método mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo.

CONTENIDO

	COD 61001	COD 61011
A. Reactivo	4 x 5 mL	4 x 2 mL
B. Reactivo	4 x 5 mL	4 x 2 mL

COMPOSICIÓN

- A. Reactivo. Tromboplastina tisular de conejo con estabilizantes. Liofilizado.
B. Reactivo. Tampón con iones de calcio y sodio azida como conservante.

CONSERVACIÓN

Conservar a 2-8°C.

Los Reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, siempre que se conserven bien cerrados y se evite la contaminación durante su uso.

Indicaciones de deterioro:

- Reactivo B. Presencia de partículas, turbidez.

REACTIVOS AUXILIARES

Control de Coagulación I (BioSystems Cod. 61007), Control de Coagulación II (BioSystems Cod. 61008).

Calibrador de Coagulación (BioSystems Cod. 61006).

Fibrinogen Clauss B (BioSystems Cod. 61003).

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

El Reactivo B está listo para su uso.

Reactivo de trabajo: Verter el contenido del Reactivo B en el frasco del Reactivo A. Agitar con suavidad (Nota 1) y mantenerlo a 18-25°C durante 30 minutos. Estabilidad en el vial original una vez reconstituido: 8 horas a 37°C, un día a 22°C, dos días a 16°C y doce días a 2-8°C.

No congelar.

EQUIPO ADICIONAL

- Coagulómetro

MUESTRAS

Sangre venosa obtenida mediante venopunción². Mezclar nueve partes de sangre con una parte de trisodio citrato dihidrato 0,109 mol/L. Mezclar suavemente la sangre y centrifugar a 1500 x g durante 15 minutos para obtener el plasma³.

Las muestras no centrifugadas o las centrifugadas sin separar el plasma de los componentes celulares se pueden conservar hasta 24 horas a temperatura ambiente³. No se recomienda conservar las muestras a 2-8°C. El plasma separado (sin células) se puede conservar hasta quince días a -20°C o hasta seis meses a -70°C. Descongelar los plasmas congelados a 37°C justo antes de ser utilizados³.

PROCEDIMIENTO

1. Precalentar el Reactivo de Trabajo a 37°C.
 2. Pipetear 50 µL de muestra (plasma de paciente o control) en el tubo de ensayo.
 3. Incubar la muestra a 37°C durante 2 minutos.
 4. Pipetear 100 µL de Reactivo de Trabajo y simultáneamente poner el cronómetro en marcha.
 5. Determinar el tiempo de coagulación.
- Este procedimiento es válido para coagulómetros manuales o semiautomáticos. En el caso de hacer la determinación en un coagulómetro automático, consultar las instrucciones específicas en el manual de usuario.

CALIBRACIÓN

La calibración solamente es necesaria cuando los resultados se reportan en porcentaje (ver Cálculos). Utilizar el Calibrador de Coagulación (BioSystems Cod. 61006) para preparar una curva de calibración empezando en una dilución 1/1 y haciendo diluciones 1/2, 1/3 y 1/4 con Fibrinogen Clauss B (BioSystems Cod. 61003).

Alternativamente, cada kit se acompaña de una curva de calibración. La misma curva de calibración puede utilizarse cuando se usa el mismo lote de reactivo y se realiza un control de calidad diario.

CÁLCULOS

El PT generalmente se expresa en segundos, pero también puede calcularse como INR (International Normalized Ratio, Nota 2), utilizando la siguiente fórmula general:

$$\text{INR} = (\text{PT del paciente} / \text{Media PT normal})^{2.5}$$

ISI: International Sensitivity Index. Es específico de lote y dependiente de reactivo e instrumento.

Media PT normal: Promedio de los valores de PT normales, utilizando 20 o más muestras individuales. Cada laboratorio debería determinar su propio promedio de PT normal.

PROTHROMBIN TIME (PT)



TIEMPO DE PROTROMBINA (PT)

Alternativamente, el PT puede expresarse en porcentaje representando los distintos valores en % de las diluciones del Calibrador de Coagulación frente al PT expresado en segundos. El % de PT presente en la muestra se calcula interpolando su PT en la curva de calibración.

VALORES DE REFERENCIA

En función de las unidades, los valores de referencia son:

- 10 - 15 segundos
- 70 - 100%
- INR: 0,9 - 1,3 (Nota 2)

Estos valores se dan únicamente a título orientativo. Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia.

CONTROL DE CALIDAD

Se recomienda el uso de Control de Coagulación I (BioSystems Cod. 61007) y el Control de Coagulación II (BioSystems Cod. 61008) para verificar la funcionalidad del procedimiento de medida.

Cada laboratorio debe establecer su propio programa de Control de Calidad interno, así como procedimientos de corrección en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias aceptables.

CARACTERÍSTICAS METROLÓGICAS

- Repetibilidad (intra-serie):

Promedio PT (s)	CV %	n
14,9	0,74	10
20,8	0,79	10

- Reproducibilidad (inter-serie):

Promedio PT (s)	CV %	n
14,9	1,42	10
20,5	3,65	10

- Veracidad: Los resultados obtenidos con estos reactivos no muestran diferencias sistemáticas significativas al ser comparados con reactivos de referencia. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.
- Interferencias: Heparina (hasta 0,61 U/mL) no interfiere. Otros medicamentos y sustancias pueden interferir⁴.

Estos datos han sido obtenidos utilizando un analizador. Los resultados pueden variar al cambiar de instrumento o realizar el procedimiento manualmente.

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

El PT (tiempo de protrombina) es una prueba de cribaje utilizada en la monitorización de terapias anti-coagulantes con antagonistas de la vitamina K⁵ y para la detección de trastornos de sangrado adquiridos o heredados. El tiempo de coagulación mide la vía extrínseca de la hemostasis y depende de la actividad de los factores de coagulación II (Protrombina), V (Proacelerina), VII (Proconvertina) y X (Factor de Stuart), y fibrinógeno, y por ello, se utiliza para establecer el rango terapéutico en los tratamientos con antagonistas de la vitamina K, los cuales prolongan el PT⁶. También se pueden obtener valores de PT prolongados en deficiencias heredadas o adquiridas de los factores I, II, V, VII o X, insuficiencia hepática, deficiencia de vitamina K, y CID (coagulación intravascular diseminada)⁷.

NOTAS

1. No agitar el vial (es preferible un movimiento de inversión) y evitar la formación de espuma. Puede ser necesario el uso de una barra de agitación.
2. El International Committee on Thrombosis Haemostasis (ICTH) y el International Committee for Standardisation in Haematology (ICSH) recomiendan expresar los resultados de PT como INR para facilitar la comparación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quick AJ: A study of the coagulation defect in haemophilia and in Jaundice. Am J Med Sci; 190:501; 1935.
2. CLSI. Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Sixth Edition. CLSI document H3-A6.
3. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI document H21-A4.
4. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. AACCP Press, 2000.
5. Jackson CM, Esnouf MP, Lindahl TL. A critical evaluation of the prothrombin time for monitoring oral anticoagulant therapy. Pathophysiol Haemost Thromb; 33 (1): 43-51, 2003.
6. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (Suppl. 3): 204S-33S. Erratum in: Chest 2005; 127: 415-6. Dosage error in text.
7. Colman RW, Hirsh J. Haemostasis and Thrombosis, 4th. Edition; Lippincott-Williams-Wilkins; Philadelphia; 2001.

Fuente: Tiempo-de-protrombina-PT. TIEMPO DE PROTROMBINA (PT) ; 2016.

Anexo 8. Bilirrubina Directa.



CE BILIRUBIN D- DMSO

Bilirrubina Directa DMSO. Colorimétrico

Determinación cuantitativa de bilirrubina IVD

Conservar a 2-8°C

PRINCIPIO DEL METODO

La bilirrubina se origina por la degradación de la hemoglobina. Es transportada del bazo al hígado y se excreta en la bilis. La hiperbilirrubinemia es el resultado de un incremento de la bilirrubina en plasma. Causas más probables de la hiperbilirrubinemia: Bilirrubina Total: Aumento de la hemólisis, alteraciones genéticas, anemia neonatal, alteraciones eritropoyéticas, presencia de drogas. Bilirrubina Directa: Colestasis hepática, alteraciones genéticas y alteraciones hepáticas^{1,6,7}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

SIGNIFICADO CLINICO

La bilirrubina se origina por la degradación de la hemoglobina. Es transportada del bazo al hígado y se excreta en la bilis. La hiperbilirrubinemia es el resultado de un incremento de la bilirrubina en plasma. Causas más probables de la hiperbilirrubinemia: Bilirrubina Total: Aumento de la hemólisis, alteraciones genéticas, anemia neonatal, alteraciones eritropoyéticas, presencia de drogas. Bilirrubina Directa: Colestasis hepática, alteraciones genéticas y alteraciones hepáticas^{1,6,7}. El diagnóstico clínico debe realizarse teniendo en cuenta todos los datos clínicos y de laboratorio.

REACTIVOS

R 1	Ácido sulfanílico	30 mmol/L
	Ácido clorhídrico (HCl)	150 mmol/L
R 2	Sodio nitrito	29 mmol/L

PRECAUCIONES

R1: H290-Puede ser corrosivo para los metales. H314-Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. EUH208-Contiene ácido sulfanílico. Puede provocar una reacción alérgica. Seguir los consejos de prudencia indicados en la FDS y etiqueta del producto.

PREPARACION

Todos los reactivos están listos para su uso.

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Todos los componentes del kit son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta del vial, cuando se mantienen los viales bien cerrados a 2-8°C, protegidos de la luz y se evita la contaminación durante su uso. No usar reactivos fuera de la fecha indicada.

Indicadores de deterioro de los reactivos:

- Presencia de partículas y turbidez.
- Desarrollo de color en R 2.

MATERIAL ADICIONAL

- Espectrofotómetro o analizador para lecturas a 555 nm (530-580).
- Cubetas de 1,0 cm de paso de luz.
- Equipamiento habitual de laboratorio.

MUESTRAS

Suero o plasma libre de hemólisis¹. Proteger de la luz. Estabilidad de la muestra: 4 días a 2-8°C o 2 meses a -20°C.

PROCEDIMIENTO

- Condiciones del ensayo:
Longitud de onda: 555 nm (530-580)
Cubeta: 1 cm paso de luz
Temperatura: 15-25°C
- Ajustar el espectrofotómetro a cero frente a agua destilada.
- Pipetear en una cubeta^(NOTA 1):

	Blanco	B. Directa
R 1 (mL)	1,5	1,5
R 2 (μL)	--	50
Muestra / Calibrador (μL) ^(NOTA 1)	100	100

- Mezclar e incubar exactamente **5 minutos** a 15-25°C.
- Leer la absorbancia (A).

CALCULOS

- Con Calibrador:

$\frac{(A) \text{ Muestra} - (A) \text{ Blanco Muestra}}{(A) \text{ Calibrador} - (A) \text{ Blanco Calibrador}} \times \text{Conc. Calibrador} = \text{mg/dL de bilirrubina}$

- Con Factor:

$((A) \text{ Muestra} - (A) \text{ Blanco Muestra}) \times \text{Factor} = \text{mg/dL bilirrubina en la muestra}$

*Factor: $\frac{\text{Concentración del Calibrador}}{(A) \text{ Calibrador} - (A) \text{ Blanco Calibrador}}$

Factor de conversión: mg/dL x 17,1 = μmol/L.

CONTROL DE CALIDAD

Es conveniente analizar junto con las muestras sueros control valorados: SPINTROL H Normal y Patológico (Ref. 1002120 y 1002210). Si los valores hallados se encuentran fuera del rango de tolerancia, revisar el instrumento, los reactivos y el calibrador. Cada laboratorio debe disponer su propio Control de Calidad y establecer correcciones en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias.

VALORES DE REFERENCIA¹

Bilirrubina Directa: Hasta 0,25 mg/dL $\approx$ 4,27 μmol/L

Estos valores son orientativos. Es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia.

CARACTERISTICAS DEL METODO

Rango de medida: Desde el límite de detección de 0,07 mg/dL hasta el límite de linealidad de 20 mg/dL.

Si la concentración de la muestra es superior al límite de linealidad, diluir 1/2 con Clna 9 g/L y multiplicar el resultado final por 2.

Precisión:

	Intraserie (n=20)		Interserie (n=20)	
Media (mg/dL)	0,96	2,48	0,96	2,50
SD	0,024	0,051	0,043	0,035
CV (%)	2,52	2,06	4,49	1,41

Sensibilidad analítica: 1 mg/dL = 0,06856 A.

Exactitud: Los reactivos SPINREACT (y) no muestran diferencias sistemáticas significativas cuando se comparan con otros reactivos comerciales (x).

Los resultados obtenidos con 50 muestras fueron los siguientes:

Coefficiente de correlación (r²): 0,96.

Ecuación de la recta de regresión: y=0,71177x -0,05267.

Las características del método pueden variar según el analizador utilizado.

INTERFERENCIAS

La presencia de hemólisis disminuye el valor de bilirrubina^{1,2,3}.

Se han descrito varias drogas y otras sustancias que interfieren con la determinación de la bilirrubina^{4,5}.

NOTAS

- Para la determinación de bilirrubina en neonatos, pipetear 50 μL de muestra. Multiplicar el resultado obtenido por 2.
- Utilice una punta de pipeta desechable y limpia para la dispensación.
- SPINREACT dispone de instrucciones detalladas para la aplicación de este reactivo en distintos analizadores.**

BIBLIOGRAFIA

- Kaplan A et al. Bilirubin. Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1238-1241, 436 and 650.
- Malloy H T. et al. The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. J. Biol Chem 1937; 112, 2; 481-491.
- Martinek R. Improved micro-method for determination of serum bilirubin. Clin Chim 1966; Acta 13: 61-170.
- Young DS. Effects of drugs on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC Press, 1995.
- Young DS. Effects of disease on Clinical Lab. Tests, 4th ed AACC 2001.
- Burtis A et al. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed AACC 1999.
- Tietz N W et al. Clinical Guide to Laboratory Tests, 3rd ed AACC 1995.

PRESENTACION

Ref: 1001043 Cont. R 1: 2 x 150 mL
R 2: 1 x 10 mL

BSIS05-E 26/05/16

SPINREACT, S.A./S.A.U. Ctra.Santa Coloma, 7 E-17176 SANT ESTEVE DE BAS (GI) SPAIN
Tel. +34 972 69 08 00 Fax +34 972 69 00 99. e-mail: spinreact@spinreact.com

Fuente: Inserto-Spinreact-Bilirrubina-directa. Determinación de bilirrubina directa ; 2021.

Anexo 9. Clasificación macroscópica de los hepatocarcinomas

Tipo	Características macroscópicas
HCC pequeño	Menor a 2cm de diámetro
HCC de tipo masivo	Masa única muy grande compromete un lóbulo completo
HCC tipo nodular	Masa única Multinodular
HCC difuso	Múltiples nódulos que semejan cirrosis
Expansivos	Bien delimitados, generalmente encapsulados
Infiltrativos	Pobrementemente demarcados, no encapsulados

Fuente: López²⁷.

Anexo 10. Clasificación histológica de CHC (Edmondson-Steiner modificado)

Grado	Características microscópicas:
Grado I	Las células tumorales son difíciles de distinguir de las células hepáticas hiperplásicas.
Grado II	Se asemejan a hepatocitos maduros con núcleos ligeramente más grandes e hipercromáticos; bordes celulares nítidos y claros; formación frecuente de acinos.
Grado III	Son más grandes, con núcleos más hipercrómicos y citoplasma menos acidófilo; distorsión trabecular; numerosas células tumorales gigantes.
Grado IV	Son intensamente hipercromáticas, con citoplasma escaso y menos granular; las células tumorales parecen menos cohesionadas y pueden parecer gigantes, fusiformes o cortas y espinosas; patrón de crecimiento medular con pérdida de trabeculación; menos acinos.

Fuente: Martins et al⁴⁶.

Anexo 11. Valores normales de las pruebas del perfil hepático

PERFIL HEPÁTICO	
Pruebas	Valores Normales
Alanino aminotransferasa (ALT)	0 – 45 UI/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	0 – 35 UI/L
Fosfatasa alcalina (FA)	30 – 120 UI/L
Gammaglutamil transferasa (GGT)	0 – 30 UI/L
Bilirrubina total	0,3 – 1,0 mg/dl
Bilirrubina directa	0 – 0,2 mg/dl
Bilirrubina indirecta	0,2 – 0,8 mg/dl
Albúmina	10,9 – 12,5 segundos
Tiempo de protrombina	4,0 – 6,0 g/dl

Fuente: Restrepo et al³⁵.

Anexo 12. Tinciones tinciones más utilizadas en histopatología hepática

Tinción	Material teñido	Relevancia en la biopsia hepática
Hematoxilina Eosina	Nucleolos, ribosomas, proteínas citoplasmáticas y extracelulares	Identifica anomalías estructurales como fibrosis, nódulos o necrosis. Detecta infiltrados inflamatorios (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos) Resalta cambios en los hepatocitos.
Reticulina	Fibras de colágeno de tipo III	Evalúa la arquitectura macroscópica de la muestra. La condensación de las fibras de reticulina se observa en las zonas de necrosis hepatocelular reciente y en la fibrosis. También es útil para resaltar los cambios nodulares en la hiperplasia regenerativa nodular.

Hematoxilina van Gienson	Antígeno de superficie de hepatitis B Proteína asociada al cobre Fibras elásticas	Puede estar presente en la infección crónica por Hepatitis B Puede aumentar en cualquier causa de colestasis crónica y en la enfermedad de Wilson. Se produce en la fibrosis de larga duración y puede ayudar a diferenciarla de los cambios arquitectónicos recientes causados por la necrosis y el colapso.
Ácido periódico de Schiff	Glucógeno	Tiñe los hepatocitos que contienen abundante glucógeno, útil tanto para detectar hepatocitos como para mostrar su ausencia (por ejemplo, en necrosis confluyente).
Diastasa ácida periódica de Schiff	Mucina Alfa-1 antitripsina	Tras la digestión del glucógeno con diastasa, pueden observarse polímeros anormales de alfa-1 antitripsina en casos de deficiencia de alfa-1 antitripsina.
Perls	Hemosiderina (hierro férrico)	El aumento de la deposición de hierro se observa en cualquier causa de sobrecarga de hierro.

Fuente: Boyd et al⁴⁷.

Anexo 13. Artículos seleccionados según el diagrama de flujo.

Nº	Año	Autor	Base de datos	Título en español	Título en inglés
1	2015	Senra L, Andara M, Pedroso G	Scielo	Metástasis hepática como forma de presentación de cáncer	Hepatic metastasis as a form of cancer presentation
2	2021	Rodríguez Z, De Wayne M, Cisneros C, Romero L, Ricardo J	Scielo	Especificidades clínico-epidemiológicas y diagnósticas del cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas	Clinico-epidemiologic and diagnostic specificities of colon cancer with synchronous liver metastases
3	2016	Apestegui E, Dueñas S, Esarte G, Martinez P, Gómez S, Urmeneta Z.	Scielo	El hepatocarcinoma en la Comunidad Foral de Navarra: estudio de características y evolución en la práctica clínica habitual	Hepatocarcinoma in the Comunidad Foral de Navarra: study of characteristics and evolution in routine clinical practice.
4	2024	Gasque R, Quiñónez E, Mollard L, Cervanes J, Chandi M, Lenz M, et al.	Elsevier	Carcinoma hepatocelular en un centro público de alta complejidad en Argentina: características epidemiológicas y resultados terapéuticos	Hepatocellular carcinoma in a high complexity public center in Argentina: epidemiological characteristics and therapeutic results.
5	2017	Berrutti V, Carrere D, Faliú V, Gervaz I, Graña E, Lequini N, et al.	Latindex	Estudio epidemiológico en la policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur entre 2007-2016	Epidemiological study in the Hepatology polyclinic of the Pasteur Hospital between 2007-2016.

6	2015	García L, Velarde O.	Science Direct	Aspectos epidemiológicos y clínicos del Colangio carcinoma en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, 2006 - 2012.	Epidemiological and clinical aspects of cholangio carcinoma at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital - EsSalud, 2006 - 2012.
7	2022	Cisneros G, González H, López C, Kuljacha G.	Science Direct	Caracterización del carcinoma hepatocelular en México	Characterization of hepatocellular carcinoma in Mexico.
8	2022	Calderon F, Masino E, Caram L, Mauro E, Haddad L, Gadano A, et al.	Scielo	Epidemiología de pacientes con hepatocarcinoma en un hospital Universitario.	Epidemiology of patients with hepatocarcinoma in a university hospital.
9	2024	Cervantes J, Mollard L, Gasque R, Chahdi M, Lenz M, Fernández E, et al.	Elsevier	Impacto de la resección hepática en el tratamiento del hepatocarcinoma.	Impact of liver resection in the treatment of hepatocarcinoma.
10	2022	Prieto J, Garzón N, Sánchez S, Prieto R, Eslava J.	Scielo	Carcinoma hepatocelular: una experiencia real en un centro especializado de Bogotá, Colombia	Hepatocellular carcinoma: a real experience in a specialized center in Bogota, Colombia.
11	2020	Marín J, Vergara J, Cajiao L, Arroyave D, Castro S, Ceballos L, et al.	Latindex	Caracterización, manejo y pronóstico de una cohorte de pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular. Hospital Pablo Tobón Uribe 2012-2018.	Characterization, management and prognosis of a cohort of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. Pablo Tobón Uribe Hospital 2012-2018.
12	2014	Fox C, Lizarzabal M, Prado Z, Mengual E.	Scielo	Frecuencia de cáncer hepatobiliopancreático y su relación con	Frequency of hepatobiliopancreatic cancer and its relationship with diabetes

				diabetes mellitus en pacientes del Hospital Universitario de Maracaibo.	mellitus in patients of the University Hospital of Maracaibo.
13	2024	Conteras J, Cerapio J, Ruiz E, Fernández R, Casavilca S, Machicado C, et al.	Elsevier	Carcinoma hepatocelular en Perú: una descripción molecular de una presentación clínica no convencional.	Hepatocellular carcinoma in Peru: a molecular description of an unconventional clinical presentation.
14	2015	Aguilar N, Gutiérrez Y, Motola M, Lavenant I, Uribe M, Méndez N.	Elsevier	Prevalencia del carcinoma hepatocelular en hígado no cirrótico.	Prevalence of hepatocellular carcinoma in noncirrhotic liver.
15	2023	Pimienta I, Sisalema I, Vaca D.	PubMed	Factores de riesgo de cáncer gastrointestinal: estudio en pacientes decirugía general y gastroenterología.	Risk factors for gastrointestinal cancer: a study in general surgery and gastroenterology patients.
16	2024	Valencia L, Hernández J, García A, Montiel Á, López D, Tapia M, et al.	Scielo	Correlación del resultado histopatológico y hallazgos tomográficos en pacientes con lesiones hepáticas sospechosas de malignidad	Correlation of histopathological and tomographic findings in patients with liver lesions suspicious for malignancy
17	2025	Díaz G, Escobar D, Christian Cano EM, Caballero A, Sepúlveda J, Salazar E.	PubMed	Caracterización, manejo y desenlaces de pacientes con carcinoma hepatocelular en hígado cirrótico tratados en un centro de referencia en Cali, Colombia.	Characterization, management and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver treated in a referral center in Cali, Colombia.
18	2019	Araneda G, Poniachik R, Freundlich A, Carreño L, Poniachik J.	Scielo	Tumores hepáticos primarios	Primary liver tumors

19	2020	Valdés R, Valdés M, Rodríguez E, Cabrera A, Fontaine J, Díaz C.	Latindex	Tumores hepáticos en edad pediátrica. Revista Cubana Pedriátrica	Paediatric liver tumours. Cuban Paediatric Journal
20	2016	Rodríguez C, Reig M, Mantilla A, Ferrer M, Dueñas E, Minguez B, et al.	Pubmed	Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España	Clinical features of hepatocellular carcinoma in Spain
21	2014	Senra L, Menéndez R.	Medigraphic	Identificación de tumor primario en pacientes con metástasis como forma de presentación de cáncer	Identification of the primary tumor in patients with metastases as a form of cancer presentation.
22	2015	Luna R.	UNAM	Carcinoma hepatocelular variante fibrolamellar, experiencia de 25 años en el 2Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la nutrición "Salvador Zubirán" y su comparación con hepatocarcinoma clásico.	Hepatocellular carcinoma fibrolamellar variant, 25-year experience at the National Institute of Medical Sciences and Nutrition "Salvador Zubirán" and its comparison with classic hepatocarcinoma.
23	2021	Nagae G, Yamamoto S, Fujita M, Fujita T, Nonaka A, Umeda T, et al.	PubMed	Bases genéticas y epigenéticas de la diversidad del hepatoblastoma.	Genetic and epigenetic basis of hepatoblastoma diversity.
24	2015	Rekalde A.	Scielo	Cáncer primario de hígado	Primary liver cancer
25	2021	Borroto K, Moret S, Bressler N, Blanco R.	Scielo	Caracterización del tratamiento quirúrgico de los tumores hepáticos sólidos.	Characterization of the surgical treatment of solid liver tumors.

26	2023	Cortez J, Carbonel J, Larico I.	Scopus	Coeficiente de difusión aparente por resonancia magnética en la caracterización de lesiones hepáticas malignas en adultos.	Apparent diffusion coefficient by magnetic resonance imaging in the characterization of malignant liver lesions in adults.
27	2014	Pérez J, Tello I, Anaya R, Castelltort L, Schadeegg D, Canton A, et al.	Elsevier	Colangiocarcinoma, una revisión de retos en diagnóstico y manejo.	Cholangiocarcinoma, a review of challenges in diagnosis and management.
28	2019	Rodríguez M, Suárez K, García N, Inchaustegui J.	Scielo	Estudio comparativo del perfil hepático de pacientes con problemas de hígado que acuden a un hospital de segundo nivel en la ciudad de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.	Comparative study of the hepatic profile of patients with liver problems attending a second level hospital in the city of Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.
29	2024	Guevara A.	PubMed	Alteraciones en el perfil hepático y otros marcadores de pacientes asintomáticos que acuden a exámenes de rutina en un área urbana de Lima, Perú.	Alterations in the hepatic profile and other markers in asymptomatic patients attending routine examinations in an urban area of Lima, Peru.
30	2023	Shahini E, Pasculli G, Giovanni A, Tiribelli C, Cozzolongo R, Giannelli G.	PubMed	Actualización de la aplicación clínica de los biomarcadores sanguíneos y sus algoritmos en el diagnóstico y vigilancia del carcinoma hepatocelular: una revisión crítica.	Update on the clinical application of blood biomarkers and their algorithms in the diagnosis and surveillance of hepatocellular carcinoma: a critical review.

31	2018	Flores N, Rivera N, Cuaspué P, Jara J.	Proquest	Revisión del hepatocarcinoma fibrolamellar. Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen.	Review of fibrolamellar hepatocarcinoma. Ecuadorian Federation of Radiology and Imaging.
32	2018	Caicedo L, Sabogal A, Serrano O, Villegas J, Botero V, Agudelo M, et al.	Medigraphic	Hepatoblastoma: trasplante versus resección. Experiencia en un centro de trasplante latinoamericano.	Hepatoblastoma: transplantation versus resection. Experience in a Latin American transplant center.
33	2022	Salinas M, Simian D, Carreño L, Cattaneo M, Urzúa Á, Sauré A, et al.	Scielo	Colangiocarcinoma y hepatocolangiocarcinoma combinado en paciente con cirrosis.	Cholangiocarcinoma and combined hepatocholangiocarcinoma in a patient with cirrhosis.
34	2016	Domínguez E, Navarro F, Navarro P.	Medigraphic	Consideraciones actuales sobre el diagnóstico de metástasis hepática.	Current considerations on the diagnosis of liver metastases.
35	2014	Menéndez J, Valverde M, Mainardi V, Scalone P, Rocca A, Gerona S.	Scielo	Diagnóstico y tratamiento del Hepatocarcinoma: puesta a punto del tema y rol del internista.	Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a review of the subject and the role of the internist.
36	2014	Toro L, García V, Pérez J, Hoyos S, Chávez J, Marín J, et al.	Scielo	Hepatocarcinoma fibrolamellar un tumor de adultos jóvenes poco frecuente.	Fibrolamellar hepatocarcinoma a rare young adult tumor.
37	2018	Gnanasekaran K, Ramakrishna B, Saha S, Sen S.	Proquest	Estudio histológico e inmunohistoquímico del hepatoblastoma: correlación con el comportamiento tumoral y la supervivencia.	Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival.

38	2025	Sauré A, Mandiola C, Gaete D.	Scopus	Actualización del manejo clínico del colangiocarcinoma intrahepático Parte I: epidemiología, clasificación y diagnóstico.	Update on the clinical management of intrahepatic cholangiocarcinoma Part I: epidemiology, classification and diagnosis.
39	2021	Hager J, Sergi C.	PubMed	Hepatoblastoma. Cáncer de hígado.	Hepatoblastoma. Liver Cancer.
40	2021	Guerrero E, Alvarado R, Monsalve P, Peñafiel E, Díaz T, Duque G, et al.	Scielo	Resultados del Tratamiento del Hepatoblastoma en Los Andes Ecuatorianos.	Results of Hepatoblastoma Treatment in the Ecuadorian Andes.
41	2018	Arias J, Martínez A, Alarcón M, Insuasty J, Díaz L.	Scielo	Rendimiento diagnóstico de marcadores tumorales séricos convencionales en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario metastásico a hígado.	Diagnostic performance of conventional serum tumor markers in patients with clinically suspected metastatic primary liver cancer.