

# Biopsia percutánea guiada por ultrasonido en patologías hepáticas focales y difusas: Su utilidad para confirmar sospecha clínica

**Autores** Sandra Salazar<sup>1</sup> , Martha Vethencourt<sup>1</sup>, Luis Bohorquez<sup>1</sup>, Beatriz Meza<sup>1</sup>, Pedro More<sup>2</sup>, Lila Rumenoff<sup>2</sup>.

**Afiliación** 1 Servicio de Gastroenterología.  
2 Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario Dr. "Antonio María Pineda". Barquisimeto. Estado Lara, Venezuela.

Autora de Correspondencia: Sandra Salazar. Correo: [sandrasamiras@gmail.com](mailto:sandrasamiras@gmail.com) ORCID: [0009-0002-8844-3246](https://orcid.org/0009-0002-8844-3246)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2023; 77(2): 43-49.

© Los Autores. Caracas, Venezuela - ISSN 2477-975X.

<https://doi.org/10.61155/2023.77.2.001>



Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la [Licencia Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Fecha de recepción: 12/12/2022

Fecha de revisión: 16/01/2023

Fecha de aprobación: 23/02/2023

## Resumen

**Introducción:** La biopsia hepática percutánea guiada por métodos de imágenes como el ultrasonido gozan de gran aceptación y en la mayoría de los casos es capaz de caracterizar la enfermedad hepática primaria o metastásica. Los nuevos avances radiológicos, inmunológicos, bioquímicos y marcadores genéticos limitan su uso. Sin embargo, la evaluación histológica en las patologías hepáticas difusas o localizadas es importante para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento en la mayoría de los casos. **Objetivo:** A través de la biopsia hepática guiada por ultrasonido en lesiones focales o difusas confirmar la sospecha clínica y decidir una conducta terapéutica adecuada. **Pacientes y Métodos:** Este es un estudio prospectivo desde febrero de 2.010 hasta mayo de 2.015 que incluyó a 164 pacientes con enfermedad hepática focal o difusa, previamente evaluados, luego acudieron a biopsia hepática guiada por ecografía. **Resultados:** Se incluyeron 164 pacientes con enfermedad hepática: 68 pacientes presentaron histología benigna, 66 pacientes malignos y 30 pacientes con biopsias no concluyentes. La patología más frecuente fue la hepatitis crónica autoinmune y los tumores primarios de origen desconocido. **Conclusión:** La biopsia hepática sigue teniendo su valor diagnóstico permitiendo un adecuado manejo del paciente por el terapeuta.

**Palabras clave:** Lesiones hepáticas, ultrasonido, biopsia hepática, histología, terapéutica.

## ULTRASOUND-GUIDED PERCUTANEOUS BIOPSY IN FOCAL AND DIFFUSE LIVER DISEASES: UTILITY TO CONFIRM CLINICAL SUSPICION

### Summary

**Background:** Percutaneous guided hepatic biopsy by ultrasound image is a worldwide accepted method with a highly chance to characterize primary or metastatic hepatic disease. Currently new advances in radiology, immunology and genetic markers reduces its use, but still histology is a gold standard for focal or diffuse hepatic lesions towards diagnosis, prognosis and deciding treatment in a great percentage of cases. **Objective:** Confirm clinical suspicious focal or diffuse lesions through hepatic biopsy ultrasound guided in order to decide adequate treatment. **Patients and Methods:** This is a prospective study since February 2.010 until May 2.015 that included 164 patients with focal or diffuse hepatic disease, previously evaluated, afterwards they went to hepatic biopsy ultrasound guided. **Results:** 164 patients with hepatic disease were included: 68 patients showed benign histology, 66 malignancy and 30 patients non-conclusive biopsies. The most frequent pathology was chronic autoimmune hepatitis and primary tumors of unknown origin. **Conclusion:** Hepatic biopsy is still an useful diagnostic procedure that enables the clinician to install an adequate treatment.

**Keywords:** Hepatic lesions, ultrasound, hepatic biopsy, histology, therapeutic.

## Introducción

La biopsia hepática guiada por métodos de imágenes como el ultrasonido posee una serie de conocidas ventajas como bajo costo, portabilidad y disponibilidad en la mayoría de los hospitales.<sup>1</sup>

En la actualidad con la aparición de múltiples técnicas de imágenes no invasivas como la elastografía y los test de laboratorio, el rol de la biopsia hepática podría ser controversial pero el estudio histológico continúa siendo importante.<sup>2-3</sup>

Las principales indicaciones en la actualidad de biopsia hepática percutánea en la enfermedad hepática difusa son la infección del virus de la hepatitis C (HVC) y pacientes trasplantados.<sup>4-16</sup> Además permite evaluar masa hepática que no presentan los hallazgos típicos del hepatocarcinoma (HCC), metástasis de primario de origen desconocido (MPOD) o metástasis de neoplasia de etiología conocida (Mt 2ria).

El diagnóstico de lesiones focales requiere una correlación entre clínica, técnicas de imágenes e histología.<sup>17</sup> Lesiones focales de hallazgo incidental sin enfermedad hepática previa generalmente son benignas.<sup>18-23</sup> Lesiones focales con enfermedad hepática crónica en particular la cirrosis sugiere descartar HCC.<sup>17,18,22</sup>

Lesiones focales en pacientes oncológicos las probabilidades de lesiones metastásica es alta, sin embargo es solo cierto en un 51-88,8 %, ameritando evaluación histológica en caso de duda diagnóstica.<sup>17,19</sup>

Las técnicas de imágenes con contraste permiten definir el patrón vascular y sugerir la posible etiología necesitando en la mayoría de los casos la confirmación histológica a través de la biopsia.<sup>24, 25</sup> En los casos potencialmente resecable o con probabilidades de trasplante la biopsia confirmatoria debe evitarse debido a un riesgo significativo de siembra de tumor en el trayecto por donde se desplaza al aguja ( 2,7 %).<sup>24,26</sup> En los HCC los marcadores tumorales con los métodos de imágenes con contraste han sido de ayuda pero cuando estas técnicas no establecen el diagnóstico es mandatorio la biopsia hepática.<sup>27-29</sup> Específicamente, la biopsia es generalmente necesaria cuando se reportan lesiones mayor de 1 cm en hígados sin enfermedad hepática o sin cirrosis, lesiones mayores de 2 cm sin un perfil vascular característico en cualquiera de los estudios de imágenes con Alfafetoproteínas (AFP) menor de 200 ng/mL, o lesiones entre 1 y 2 cm con un perfil vascular inconsistente en 2 estudios de imágenes.<sup>29-33</sup> Se recomienda un despistaje con ultrasonido y AFP a pacientes con Cirrosis por Hepatitis crónica B y C, historia familiar de HCC, o cirróticos de otras etiologías.<sup>34-36</sup> Cuando el diagnóstico de malignidad no es definitivo o el paciente no tiene indicación quirúrgica, la biopsia percutánea guiada es la indicada para confirmar la sospecha clínica permitiendo decidir una conducta terapéutica.<sup>37</sup> En los pacientes en buenas condiciones con

MPOD es mandatoria la biopsia donde los hallazgos histológicos más comunes los adenocarcinomas (ADC) siendo necesaria la inmunohistoquímica en carcinomas indiferenciados.<sup>38-41</sup>

Se recomienda realizar biopsia guiada por ultrasonido debido a que disminuye el riesgo de complicaciones e indica ultrasonido control posterior a la biopsia para descartar complicaciones.<sup>42-44</sup> El sangramiento intraperitoneal es la complicación más importante ocurriendo la mayoría a las 2 horas siguientes a la biopsia.<sup>43-45</sup>

Se define como sangrado grave cuando hay descompensación hemodinámica ameritando hospitalización para transfusión.<sup>46-50</sup> La biopsia hepática es un procedimiento invasivo con un bajo pero importante riesgo de complicaciones graves del 0,57%.<sup>43,51</sup> En la literatura la mayoría de los autores reportan que el sangramiento grave ocurre entre el 0,35% al 0,5%.<sup>45,50-53</sup>

Los factores que posiblemente aumentan el riesgo son trastornos de coagulación, experiencia del operador, edad avanzada, cirrosis, patologías malignas, ascitis, guía por imágenes, técnica utilizada, diámetro de la aguja, número de pases y tipo de aguja.<sup>53-55</sup>

## Pacientes y Métodos

En el servicio de Gastroenterología de Hospital Universitario Dr. "Antonio María Pineda" se realizó un estudio prospectivo en 164 pacientes entre febrero del 2010 a mayo del 2015 por presentar patologías hepáticas difusa o focales diagnosticadas por métodos de imágenes. Se entrevista al paciente informándole los riesgos del procedimiento con su autorización a través del consentimiento informado. Se realiza una historia clínica y previo al procedimiento se solicitan exámenes de laboratorio incluyendo hematología completa, funcionalismo hepático, pruebas de coagulación y de acuerdo a la orientación diagnóstica se solicitara marcadores virales, inmunológicos o tumorales y métodos de imágenes (Ultrasonido, Tomografía, Resonancia magnética y/o Angiografía hepática).

El día del procedimiento una vez confirmado que las pruebas de coagulación son normales se procede a realiza un ultrasonido con el objetivo de definir el sitio de la punción y evaluar la cavidad abdominal para comparar los hallazgos con el ultrasonido realizado previo al egreso. Previa asepsia y antisepsia se coloca sedación intravenosa con midazolam y sedación local con xilocaina al 2%. Se procede a realizar una o 2 punciones guiada por ultrasonido hacia la lesión con aguja Tru Cut N0 18 y una vez ubicada en la misma se procede a realizar el procedimiento Se coloca el material en formol al 10 % enviando la muestra al Departamento de Anatomía Patológica de la institución para ser discutida en la reunión anatomoclínica con la presencia de un mínimo de 3 patólogos.

Una vez finalizado el procedimiento se deja en observación por el lapso de 6 a 8 horas con control de los signos vitales. Si hay sospecha de complicación leve (dolor o sangrado intraperitoneal autolimitado) se observa por 8 horas con

evaluación de los síntomas, control de hemoglobina y previo al egreso un ultrasónico control de la cavidad abdominal.

En los casos de complicación graves dado por los síntomas de hipotensión, disminución de la hemoglobina y aumento del contenido líquido intraperitoneal al ultrasonido control, se hospitaliza con presentación al equipo quirúrgico de guardia para decidir una conducta quirúrgica si lo amerita, sino continua en observación y de acuerdo a la evolución de decide egreso de la institución.

Resultados

Se realizó biopsia percutánea ambulatoria a 164 pacientes con las indicaciones de enfermedad hepática difusa, tumores hepáticos primarios o metastásicos de los cuales 68 presentaron histología benigna, 66 histología maligna y 30 sin diagnóstico definitivo ya que la histología no coincidió con la presunción diagnóstica (Figura 1).

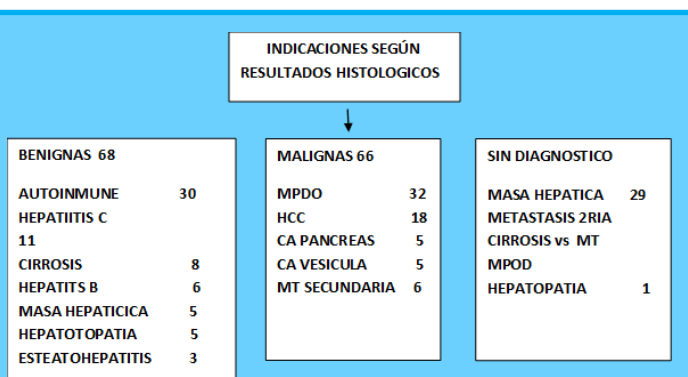


Figura 1. Indicaciones según resultados histológicos.

CA: cáncer MT: Metástasis MPOD: Metástasis primaria de origen desconocido HCC: Hepatocarcinoma

Con histología benigna la relación femenino/masculino (F/M) fue 49/19 con una rango de edad entre 17 y 83, con histología maligna la relación global F/M fue 35/31 con un rango de edad entre 17 y 82 años observándose que al sub-clasificarlo, en las MPOD predomino el sexo femenino (17/13) y en los HCC el sexo masculino (5/13) y sin diagnóstico definitivo la relación F/M fue 20/10 con rango de edad entre 17 y 80 (Tabla 2).

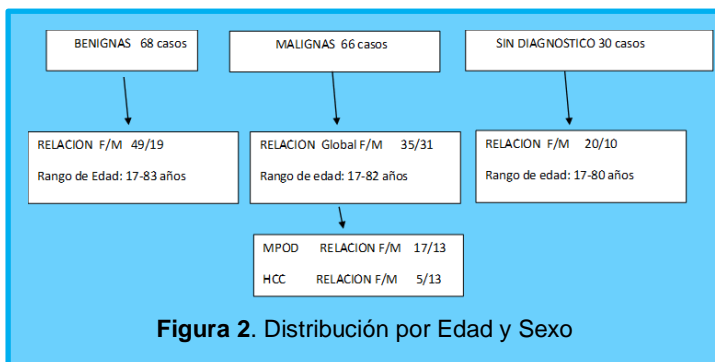


Figura 2. Distribución por Edad y Sexo

En los 68 casos con patología benigna las indicaciones del procedimiento fueron enfermedad autoinmune, hepatitis viral y asociada a otras etiologías (Figura 3). De los 30 pacientes con enfermedad autoinmune los hallazgos histológicos fueron 50% Hepatitis autoinmune y 16,6% cirrosis biliar primaria. De los 17 pacientes con hepatitis viral el hallazgo más frecuente hepatitis crónica asociada al virus C (64,7%). De los 21 pacientes con otras etiologías no asociada a enfermedad autoinmune ni hepatitis viral los hallazgos más frecuentes fueron 23,8% cirrosis de etiología desconocida, 23,8% masa hepática (hemangioma) y 4,28% cirrosis por alcohol. Los hallazgos histológicos más frecuentes fueron hepatitis crónica activa (41,17%) y cirrosis (22,05%). De los 28 pacientes con histología de hepatitis crónica activa 53,57% se asoció a enfermedad autoinmune y 25% a hepatitis C. De los 15 pacientes con histología de cirrosis 33,3% se asoció a etiología desconocida y el 26,66% con enfermedad autoinmune (Figura 4).

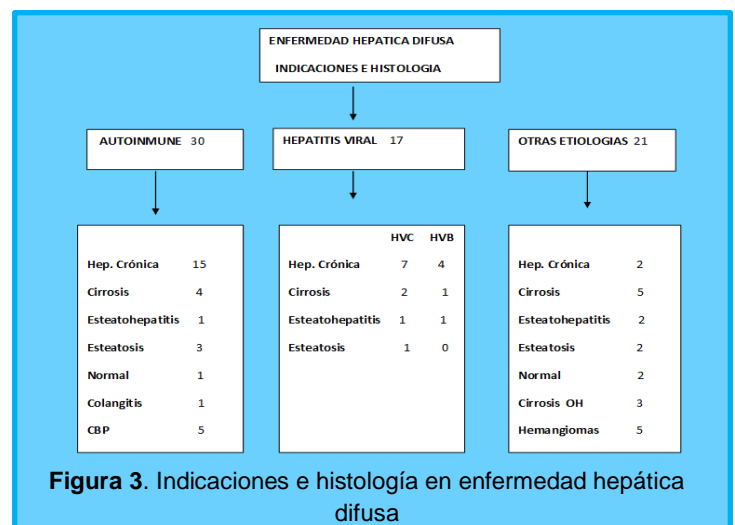


Figura 3. Indicaciones e histología en enfermedad hepática difusa

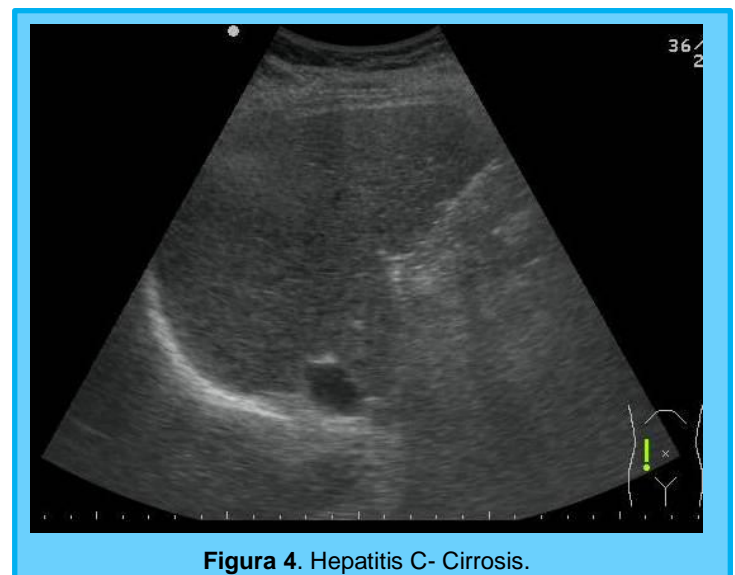


Figura 4. Hepatitis C- Cirrosis.

De los 66 casos con lesiones malignas las indicaciones fueron MPDO (32), HCC (18), Mt. secundaria (6), Mt Cáncer de

páncreas (5), Mt Cáncer vesícula (5) reportando como hallazgos histológicos más frecuentes las MPOD (45,45%), (Figura 2) y los HCC (27,27%) (Figura 3). De las MPOD la presentación histológica más frecuentes fueron los ADC (70%) y los HCC se asociaron histológicamente con cirrosis en un 4,25%.

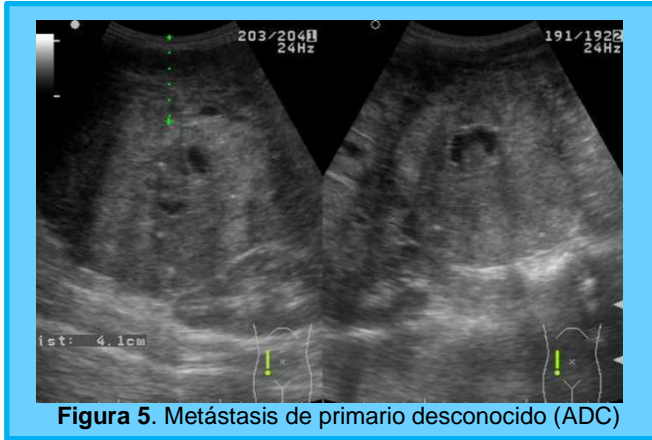


Figura 5. Metástasis de primario desconocido (ADC)

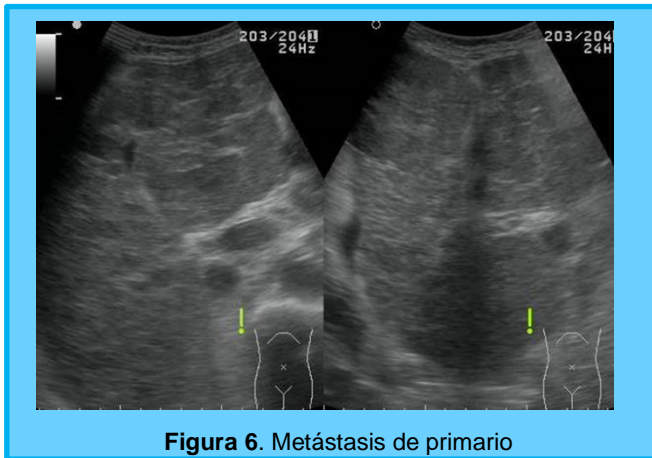


Figura 6. Metástasis de primario

De los 30 pacientes sin diagnóstico definitivo la indicación principal de biopsia en 29 casos fueron lesiones focales pero la histología no confirmó la presunción diagnóstica reportándose como hallazgos histología normal (9), esteatosis(4), inflamación (3) y material insuficiente (5)

De los 164 pacientes el 4,26% se complicaron con sangramiento intrabdominal de los cuales solo 3 con sangramiento grave (1,82%) en el lapso de las 2 primeras horas ameritando hospitalización e intervención quirúrgica sin mortalidad asociada (Figura 7). Los 3 pacientes hospitalizados con sangramiento grave tenían los diagnósticos de HCC, ADC y linfoma (Figura 8).

Se repitió la biopsia en 14 pacientes, 3 con patología benigna donde la primera biopsia reporto muestra insuficiente y en la segunda biopsia el hallazgo fue hepatitis crónica activa. En los 7 casos con diagnóstico de malignidad la segunda biopsia reporto 2 adenocarcinomas, 2 hepatocarcinomas, 2 colangiocarcinomas y 1 linfoma. Los resultados histológicos en la segunda biopsia fueron concluyentes en el 71,42 % de los casos (Figura 9).

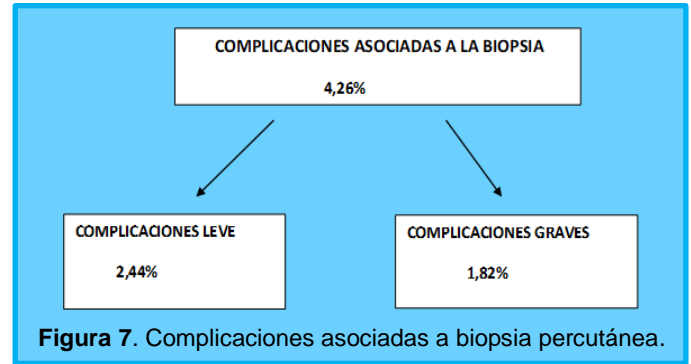


Figura 7. Complicaciones asociadas a biopsia percutánea.

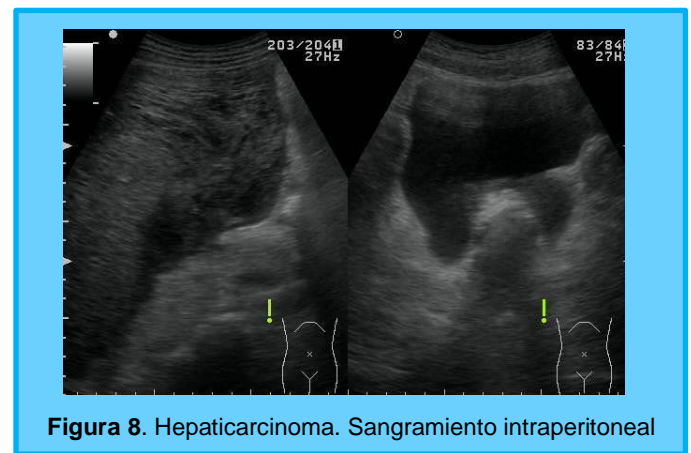


Figura 8. Hepaticarcinoma. Sangramiento intraperitoneal

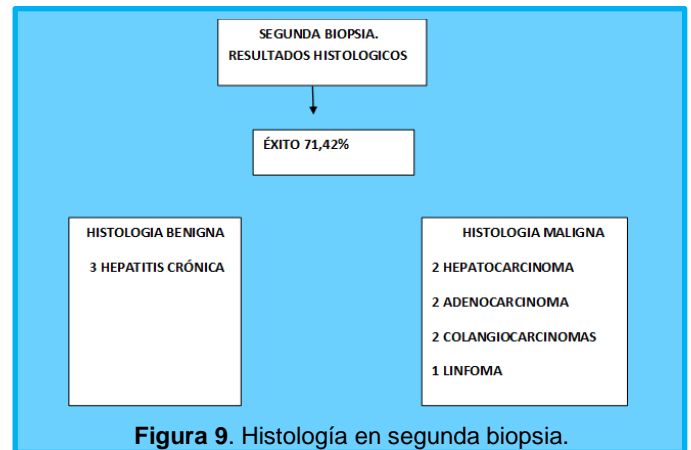


Figura 9. Histología en segunda biopsia.

## Discusión

En la actualidad con la comprensión de la enfermedad hepática, la aparición de nuevas entidades clínicas, de múltiples técnicas de imágenes no invasivas y test de laboratorio para detectar marcadores de enfermedad hepática el rol de la biopsia hepática podría ser controversial pero el estudio histológico continúa siendo importante para el diagnóstico ya que cambiar el diagnóstico clínico entre 8 y 10% de los casos y modificar el manejo terapéutico entre 12 y 18%.

Las indicaciones para realizar la biopsia hepática en los 68 paciente con enfermedad hepática difusa fueron: Hepatitis

crónica autoinmune, cirrosis Hepatitis viral B y C, hepatopatía de etiología no definida, masa hepática y esteatohepatitis.

En estos pacientes los hallazgos histológicos más frecuentes fueron la hepatitis crónica activa asocia a enfermedad autoinmune en un 51,72 % y cirrosis asociados a alcohol y hepatitis C en un 33,3% y 26,5 % respectivamente. Las indicaciones de otros autores fueron similares pero la distribución fue diferente.<sup>2, 4, 5,6</sup> Brahm (2006)<sup>2</sup> reportó como indicaciones más frecuentes daño hepático crónico (47%), tumor hepático (22,4%) y colestasis crónica (11,2%). Tokunaga, et al (2013)<sup>4</sup> reportó como más frecuentes hepatitis C (34 casos), enfermedad hepática no alcohólica (30 casos) y hepatitis B (9 casos).

En nuestros pacientes la relación sexo F/M fueron 49/19 con un rango de edad entre 17 y 83 años mientras que con Vamsimurthy, et al (2014)<sup>5</sup> la relación sexo F/M fueron 46/54 con un rango de edad entre 24 y 82 años observando que la relación masculino/femenino vario porque cambiaron las indicaciones.

En los pacientes con patologías maligna predomino el sexo femenino pero al subdividirlos, en las MPOD la relación F/M fue 17/13 predominando en la década de los 50 y en el HCC la relación F/M fue 5/13 predominando en las décadas de los 60. Según los autores Claudia Pérez y col. 2006<sup>40</sup> las MPOD se presentaron a cualquier edad pero predominan entre los 55 y 65 años con mayor frecuencia en hombre con una relación de 2:1. Con respecto a los Hepatocarcinoma según Marlene Domínguez y col.<sup>36</sup> predomino el sexo masculino (75%) en la séptima década de la vida.

Los tumores malignos más frecuentes en el trabajo fueron las MPOD y el HCC. En las MPOD el tipo histológicos más frecuente fueron los ADC coincidiendo con la literatura que reportan que el tumor maligno más frecuente son las metástasis hepáticas de origen desconocido a predominio de los ADC<sup>38-41</sup> y en los casos de HCC solo 2 se presentaron asociados a cirrosis contrario a los hallazgos de la literatura mundial que reporta que la mayoría de los HCC tienen un 74% de cirrosis de base.<sup>35</sup> West et al<sup>52</sup> and Candrenal et al<sup>55</sup> reportaron que el riesgo de hospitalización es del 1% al 5% con complicación grave del 0,5% y una mortalidad entre el 0,009% a 0,12%. En nuestro trabajo se complicaron el 4,26% con sangramiento intraperitoneal de los cuales 3 casos (1,82%) fueron graves ameritando hospitalización y cirugía sin mortalidad asociada. Atwell, et al 2010<sup>42</sup> reporto hemorragia grave en 17/3.636 biopsias hepáticas, confirmando que el porcentaje de complicaciones en su trabajo fue bajo del 0,5% comparado con el 0-3,4% de otros autores, solo superando estas estadísticas Litte et al con 3,36% (16/476 biopsias). Calfwett et al 2010<sup>52</sup> reporto de 2.740 biopsia 29 eventos graves presentándose sangramiento grave en 16/2.740 (0,6%). El porcentaje de sangrado grave de nuestro trabajo fue mayor con respeto a la mayoría de los autores que reportaron entre el 0,35-0,5%, haciendo la acotación que estos autores presentaron series mayores de 1000 biopsia.<sup>42,43,45,53,55</sup>

Se realizó una segunda biopsia en 14 pacientes resultando positivos en el 71,4% opción recomendada por algunos autores que sugieren repetir la biopsia o seguimiento cada 3-6 meses<sup>9</sup>.

No se concluyó el diagnostico en el 18,29% siendo el margen de error cercano a los otros autores (20-30%),<sup>9,10</sup> reportándose que en el 1,5% de la muestra en enfermedad hepática difusa el material era insuficiente o inadecuado para el diagnóstico.<sup>11</sup>

## Conclusión

La biopsia hepática no es un procedimiento inocuo motivo por el cual debe ser utilizada con precaución particularmente en pacientes que tiene una opción quirúrgica curativa. Debe ser realizado cuando esta implique un beneficio para el paciente y siempre será el último paso en el diagnóstico de las patologías hepáticas, previa realización de pruebas diagnósticas no invasivas.

Como recomendaciones se tiene:

- 1-Confirmar que los valores de plaquetas y protrombina sean los ideales para evitar complicaciones (Plaquetas > de 60.000/mm<sup>3</sup> y protrombina < de 4 segundos).
- 2-Realizar ultrasonido previo para evaluar la cavidad abdominal y poder comparar con el ultrasonido al egreso.
- 3-Usar sedación intravenosa para garantizar una adecuada colaboración.
- 4-Observación intrahospitalaria por 8 horas.
- 5-Garantizar el traslado a la institución en caso de una complicación tardía.

## Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

## Fuente de financiamiento

No se recibió financiamiento.

## Referencias

- 1-Palavecino P. Ultrasonografía de apoyo en Técnicas Diagnósticas y Terapéuticas. Revista Chilena de Radiología. 2004; Vol. 10 (3):132-138.
- 2-Brahm J. Indicaciones de la Biopsia Hepática. Gastr Latinoam 2006; 17(2): 256-259.
- 3- Calvaruso V; Cammá C; Di Marco V; Maimone S; Bronte F, et al. Fibrosis Staging in Chronic Hepatitis C: Analysis of Discordance Between Transient Elastography and Liver Biopsy. J Viral Hepat. 2010; 17(7):469-474.
- 4-Tokunaga S, Koda M, Kato J, Miyoshi K, et al. Assessment of Track Microbubble Flow signals on contrast-enhanced Ultrasound with Perflubutane following Percutaneous Liver Biopsy. Intern Med 2013; 52:1455-1459.

- 5- Vamsimurthy KS, Murthy KAS. Liver biopsy with an automated gun - A novel alternative. *Transworld Medical Journal* 2014; 2(2):117-121
- 6-Folkmanas W, Pestana E. Hepatopatías: Hallazgos histológicos, Clínicos y Bioquímicos. *Gen* 2007;61(4)
- 7-Zaman A. Ingram K. Flora K. Diagnostic Liver Biopsy. [emedicine.medscape.com/article/185230](http://emedicine.medscape.com/article/185230) Updated:2009.
- 8-Arora G. Ayoud.W. Keeffe E. Percutaneous Liver Biopsy [www.emedicine.medscape.com/article/149684](http://www.emedicine.medscape.com/article/149684). Updated: Apr 5, 2009
- 9-Campbell MS; Reddy KR. The Evolving Role of Liver Biopsy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(3) [www.medscape.com/viewarticle/4847532](http://www.medscape.com/viewarticle/4847532)
- 10- Rendon P. Biopsia Hepática..*Revista española de Ecografía Digestiva* 2004; 6(2):36-38.
- 11-Ridaura-Sanz C. Biopsia Hepática. *Acta de Pediatría de México* 2008; 29(4): 216-226.
- 12-Solis H. Indicaciones actuales de la Biopsia Hepática. *Revista Española de enfermedades digestivas* 2006; 98(2)
- 13-Dooley J, Lok A, Burroughs A, Heathcote J. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*. Editorial Wiley-Blackwell. 12th Edition. 2011: 36-47
- 14-Hegarty J.E and Williams R. Liver Biopsy: Techniques, clinical applications, and complications. *British Medical Journal* 1984; 288: 1251-1256
- 15-Salazar S. Biopsia Hepática Percutánea: Su uso en gastroenterología. *GEN* 2010; 64(1):55-57
- 16-Sherman K, Goodman Z, Sullivan S, Faris-Young S. Liver Biopsy in Cirrhotic Patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 789-793.
- 17-Hawkey C.J, Bosch J, Richter J, Garcia-Tsao G, Chan F. *Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Blackwell Publishing Ltd. Second edition. 2012: 773-785.
- 18-Anders R and Kamel I. Biopsy considerations in the Diagnosis of Hepatic Masses. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007; 5: 541-544.
- 19- Dietrich C, Sharma M, Gibson R, Schreiber-Dietrich D, Jenssen C. Fortuitously discovered Liver Lesions. *World Journal of Gastroenterology* 2013; 19(21):3173-3188
- 20-Wolf D and Raghuraman U. Hepatic Hemangioma. [eMedicine.medscape.com/article/177106-overview](http://eMedicine.medscape.com/article/177106-overview). Updated: Nov 10, 2014
- 21-Ramia J, Muffa K, Villar J, Garrote D, Ferron J. Tumores hepáticos sólidos benignos. *Cir Esp.* 2005; 77(5): 247-253
- 22-Barclay L. New Guideline Addresses Management of Focal Liver Lesions. August 25, 2014 [www.medscape.com/viewarticle/830402](http://www.medscape.com/viewarticle/830402)
- 23-Kyoung T, Jang H, Wilson S. Hepatic Neoplasms: Features on Grayscale and Contrast Enhanced Ultrasound. *Ultrasound Clin* 2007; 2:333 -354.
- 24-Venkatesh S, Chandan V, Roberts L. Liver Masses: A clinical, Radiologic, and Pathologic Perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(9):1414-1429.
- 25- Boutros C, Katz S, Espat J. Management of an Incidental Liver Mass. *Surgical Clinics of North America* 2010; 9(4)
- 26-Yang J, Roberts L. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Infectious Disease Clinics of North America* 2010; 24 (4)
- 27-Bruix J, Gores G, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut* 2014; 63:844-855
- 28-Wu K, Wang C, Lu L, Zhang W, Shi F, Li C. Hepatocellular Carcinoma: Clinical study of long-term survival and choice of treatment modalities. *World J of Gastroenterology* 2013;19(23)3649-3657.
- 29-Gonzalez S, Keeffe E. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: Role of Tumor Markers and Liver Biopsy. *Clinics in Liver Disease* 2011;15(2) W.B Saunders Company (Philadelphia)
- 30- Pascual S; Irurzun J; Zapater P; Such J; Sempere L.; and et al Usefulness of Surveillance Programmes for Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Clinical Practice. *Liver Int.* 2008;28(5):682-689.
- 31-Pocha C; Dieperink E; McMaken K.A; Knott A; Thuras P; S. Ho S.B. Surveillance for Hepatocellular Cancer With Ultrasonography vs. Computed Tomography. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(3):303-312
- 32-Bermudez S, Uriza F, Arellano M, Holguin A, Arbeláez A. Biopsia Percutáneas guiadas por imágenes diagnósticas. *Universitas Médica* 2001. Vol 42.(2): 61-72
- 33-Oruezábal M. *Oncología Digestiva. Algoritmos diagnósticos y terapéuticos*. Editorial Medica Americana (Madrid) 2012; 234-244
- 34-Kulik L. and Chokeychachaisakul A. Evaluation and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2015 19: 23-43
- 35- Bilbao I, Lazaro J, Castells L, Charcon R. Estado actual del hepatocarcinoma y perspectivas futuras. 2010 | [www.jano.es](http://www.jano.es)
- 36-Dominguez M, Guzmán A, Bastardo M, Martínez E, Carreiro M y León R. Aspectos clínicos y epidemiológicos de pacientes con carcinoma hepatocelular en dos centros de referencia de Venezuela. *Revista GEN* 2013; 67 (2): 66-70.
- 37-Giorgio A, Tarantino L, G de Stefano, Giampeiro F, Esposito F, Perotta A, et al. Complications after interventional Sonography of focal liver lesions. A 22-year single-Center Experience. *J. Ultrasound Med* 2003;22:193-205.
- 38 - Losa F, Germa J.R, Camacho L, Niubó R, Albareda J M. et al. Planteamiento diagnóstico y terapéutico frente al cáncer de presentación metástasis y origen desconocido. *Rev Clin Esp* 2002; 202(11):604-614).
- 39-Perez J, Lopez J. Metastasis de primario desconocido *Cuad* 2005;19:83-90.

- 40- Perez C, Rivero Ana. Carcinoma Primario desconocido. Arch Med Int 2006;XXVIII (1)
- 41- Martínez J, Jarufe N, González R, Álvarez M. Alternativas Terapéuticas actuales de las Metástasis Hepáticas. Rev Med Chile Marzo 2008;136 (3): 376-384.
- 42- Branera J, Puig J, Gil M, Bella R, Darnell A, Malet A. Punción biopsia hepática ambulatoria (PBHA) guiada por ultrasonografía: descripción técnica y complicaciones. Radiología 2005; 47(01).
- 43- Vijayaraghavan G, David S, Bermudez-Allende M, Sarwat H. Imaging-guided Parenchymal Liver Biopsy: How We Do It. J Clin Imaging Sci 2011, 1:30
- 44- Ingram K, Katz J, et al. Diagnostic Liver Biopsy. [emedicine.medscape.com/article/1819437](http://emedicine.medscape.com/article/1819437) overview Updated: 2013.
- 45- Atwell T; Smith R; Hesley G; Callstrom M; Schleck C, et al. Incidence of Bleeding after 15,181 Percutaneous Biopsies and the Role of Aspirin. Am J Roentgenol. 2010;194(3):784-789.
- 46- Knawy B; Shiffman M. Percutaneous Liver Biopsy in Clinical Practice. Liver International. 2007;27(9):1166-1173.
- 47- Hawkey C.J, Bosch J, Richter J, Garcia-Tsao G, Chan F. Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology. Editorial Blackwell Publishing Clinical Ltd. Second edition. 2012: 1060-1065
- 48- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice Gut 1999; 45:IV1-IV11 doi:10.1136/gut.45.2008.iv1
- 49- Takahashi H. Complications of Liver Biopsy. Intech 2011; 371-392 <http://www.intechopen.com>
- 50- Caldwell S, Northup P. Bleeding Complication with Liver Biopsy: Is It Predictable? Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(10):826-829.
- 51- Salkic M; Jovanovic P; Hauser G; Brcic M. FibroTest/Fibrosure for Significant Liver Fibrosis and Cirrhosis in Chronic Hepatitis B. Am J Gastroenterol. 2014;109(6):796-809.
- 52- West J. Reduce Mortality Reduced Mortality Rates Following Elective Percutaneous Liver Biopsies. Gastroenterology 2010; 139 (4): 1230-1237.
- 53- Seeff L, Everson G, Morgan T, Curto T, Lee W, et al. Complication Rate of percutaneous Liver Biopsies Among Persons With Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2010; 8(10):877-883.
- 54- Machado N. Complications of Liver Biopsy – Risk Factors, Management and recommendations complications of liver biopsy risk Factors management and recommendations.
- 55- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. Hepatology 2000;32(3):477-481.