



## Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal

### Effect of the administration of vitamin K on the complications associated with end stage liver disease.

Roberto Álvarez-Saucedo,<sup>1</sup> Adrián Santoyo-Sánchez,<sup>2</sup> Francisco Galván-Flores,<sup>1</sup> Miguel Ángel Álvarez-Espinoza,<sup>1</sup> Raymundo Durán-Guzmán,<sup>1</sup> Mario Salcedo-Roldán,<sup>1</sup> Christian Ramos-Peñafliel<sup>1,2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La administración de vitamina K se restringe a situaciones, como antídoto de los antagonistas de vitamina K y enfermedad hemorrágica del recién nacido, pero debido a su papel en la hemostasia, su administración se ha extendido al tratamiento de otras enfermedades, como la enfermedad hepática crónica.

**OBJETIVO:** Identificar la eficacia de adicionar vitamina K al tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática terminal con algún estado de descompensación.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio de casos y controles retrospectivo realizado en el periodo 2016-2017 en pacientes con enfermedad hepática crónica estadio Child-Pugh C durante un episodio de descompensación. La vitamina K (bisulfito sódico de menadiona) se administró a dosis de 10 mg vía intramuscular cada 12 h durante tres días.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 60 pacientes, 30 recibieron vitamina K, en caso de un evento hemorrágico se administró en conjunto terapia de sustitución con plasma fresco congelado y crioprecipitados. La media de edad fue de 60 (25-86) años, todos los casos eran del género masculino. La principal causa de complicación fue la hemorragia (85%). Cinco casos (8.3%) fallecieron por reactivación de la hemorragia. Administrar vitamina K no acortó las pruebas de coagulación (TP, TTPa, INR) ni mostró beneficio en la mortalidad. Sólo la trombosis como la encefalopatía mostró asociación con la mortalidad.

**CONCLUSIÓN:** La adición de vitamina K no influye en las complicaciones en pacientes con enfermedad hepática terminal.

**PALABRAS CLAVE:** Vitamina K; enfermedad hepática crónica; insuficiencia hepática; hemorragia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** The administration of vitamin K are restricted to situations such as an antidote for vitamin K antagonists and hemorrhagic disease of the newborn, but due to its role in hemostasis, its use has been extended to other diseases, such as terminal chronic liver disease.

**OBJECTIVE:** To identify the efficacy of adding vitamin K to the management of patients with terminal hepatic insufficiency with some state of decompensation.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective case-control study was done between 2016-2017 in patients with Child-Pugh C chronic liver disease during an episode of decompensation. Vitamin K (menadione sodium bisulfite) was administered at a dose of 10 mg intramuscular every 12 h for three days.

**RESULTS:** A total of 60 patients were studied, 30 received vitamin K, in the case of a hemorrhagic event, replacement therapy with fresh frozen plasma and cryoprecipitates were administered together. The mean age was 60 (25-86) years; all were male. Hemorrhage (85%) was the main cause of complication. Five cases (8.3%) died due to reactivation of the hemorrhage. The administration of vitamin K did not shorten the coagulation tests (TP, aPTT, INR) nor showed a mortality benefit. Only thrombosis such as encephalopathy showed an association on mortality.

**CONCLUSION:** The addition of vitamin K does not influence the complications in patients with terminal liver disease.

**KEYWORDS:** Vitamin K; Chronic liver disease; Hepatic insufficiency; Hemorrhage.

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Cuautitlán, Estado de México.

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

**Recibido:** enero 2018

**Aceptado:** marzo 2018

#### Correspondencia

Roberto Álvarez Saucedo  
leukemichop@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Álvarez-Saucedo R, Santoyo-Sánchez A, Galván-Flores F, Álvarez-Espinoza MA y col. Efecto de la administración de vitamina K en las complicaciones asociadas con enfermedad hepática crónica terminal. Med Int Méx. 2018 julio-agosto;34(4):551-556.  
DOI: <https://10.24245/mim.v34i4.1898>

## ANTECEDENTES

Las complicaciones hemorrágicas son las principales causas de muerte en pacientes con cirrosis hepática.<sup>1</sup> Su causa es múltiple, la disminución de la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X) y el incremento en la actividad fibrinolítica son los principales factores.<sup>2,3</sup> Otras situaciones que contribuyen al riesgo hemorrágico son los trastornos de la funcionalidad plaquetaria (trombocitopenia o trombocitopatía), al igual que la asociación de factores de riesgo, como la insuficiencia renal o un proceso infeccioso activo.<sup>4</sup> Debido a que la síntesis de una gran cantidad de proteínas relacionadas con la coagulación es puramente hepática, diversas escalas han utilizado las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina o INR, para puntaje Child-Pugh y MELD [*Model for End-stage Liver Disease*], respectivamente) no sólo para identificar los casos con riesgo elevado de muerte, sino para identificar los casos que requieren un trasplante hepático de manera prioritaria.<sup>5,6</sup> Desde su incorporación en 2002, MELD se mantuvo sin modificaciones significativas, pero en 2016 se incorporó al modelo el valor de sodio, lo que permitió identificar de manera aún más eficaz a los pacientes que requieren un trasplante de manera prioritaria.<sup>7,8</sup> Otros puntajes han incluido otros parámetros, como el conteo plaquetario (puntaje APRI), que es de gran utilidad, en especial, por poder predictivo de la existencia de cirrosis secundaria a hepatitis C.<sup>9,10</sup>

Son diversas las causas que pueden descompensar al paciente con insuficiencia hepática crónica, las más comunes son la peritonitis bacteriana espontánea, el síndrome hepatorenal y la ruptura de várices esofágicas.<sup>11</sup> Debido a la elevada mortalidad y a los escasos resultados obtenidos con las diferentes estrategias, el tratamiento requiere individualizarse debido al riesgo de complicaciones secundarias, como la resistencia bacteriana con la administración

de antibióticos profilácticos o el desequilibrio hidroelectrolítico en el caso de la hipertensión portal o el síndrome hepatorenal.<sup>12</sup> El manejo de la hemorragia es, en general, mediante el soporte de plasma fresco congelado, pero cada vez es más la experiencia que se tiene con nuevos fármacos, como los concentrados protrombínicos o los agentes antifibrinolíticos.<sup>13</sup> Esta estrategia se ha estandarizado cada vez más personalizando el tratamiento, en especial para el monitoreo intraoperatorio mediante tromboelastograma o la tromboelastometría rotacional.<sup>14,15</sup> Entre las principales recomendaciones para el control de la hemorragia de un paciente cirrótico se incluye la combinación de diversos fármacos en conjunto con componentes sanguíneos (plasma fresco congelado, crioprecipitados, plaquetas, factor VIIa recombinante, antifibrinolíticos o concentrados de complejo protrombínico),<sup>16</sup> a pesar de esto la vitamina K se ha considerado también parte del manejo de un paciente cirrótico, pero hasta el momento la evidencia de su eficacia es escasa.<sup>17</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles retrospectivo de pacientes con insuficiencia hepática crónica de causa alcohólica con estadio Child-Pugh C y que cursaran con descompensación secundaria a hemorragia variceal, trombosis, encefalopatía hepática (grado III/IV) o peritonitis bacteriana espontánea; atendidos en el Hospital General de Cuautitlán durante el periodo comprendido entre enero de 2016 y julio de 2017.

A todos los casos que ingresaron por un evento hemorrágico se les administró, en conjunto, soporte transfusional con plasma fresco congelado, aféresis plaquetaria sólo en caso de cuentas menores a  $50 \times 10^3/\text{mL}$ , plaquetas y crioprecipitados en caso de fibrinógeno  $\leq 200 \text{ mg/dL}$ .

Los pacientes que recibieron vitamina K (bisulfito sódico de menadiona) por decisión del médico



tratante se consideraron casos, la dosis en todos los casos fue de 10 mg administrados vía intramuscular cada 12 h por un total de tres días.

### Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS versión 20.0. La diferencia de medias de las pruebas de coagulación (tiempo de protrombina [TP], tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] e INR) se realizó mediante la prueba t de Student, un valor de  $p \leq 0.05$  (intervalo de confianza de 95%) se consideró diferencia significativa. Para la prueba de contraste de hipótesis de las diferentes variables (administración de vitamina K, hemorragia, trombosis o encefalopatía) sobre el riesgo de muerte se utilizó la prueba  $\chi^2$ . Para determinar la asociación de la administración de vitamina K con la aparición de las complicaciones (hemorragia, trombosis, encefalopatía) también se utilizó la prueba  $\chi^2$ .

## RESULTADOS

De los 60 casos analizados, todos correspondieron al género masculino, con media de edad de 60 años (límites: 25-86). Al analizar los casos que recibieron vitamina K, la media de edad fue menor (55 vs 61 años), pero sin significación estadística ( $p = 0.177$ , IC95%).

Entre las causas de internamiento, 85% ( $n = 51$ ) ingresó por hemorragia digestiva alta y el restante por causas no hemorrágicas (encefalopatía hepática o peritonitis bacteriana espontánea). La media de estancia hospitalaria fue de 4 días (intervalo de 2-8 días), fallecieron 5 casos (8.3%) durante el internamiento, la causa principal fue la reactivación de la hemorragia.

De acuerdo con las pruebas de hemostasia, la media de actividad del TP fue de 25 segundos (límites: 15-65), la media del TTPa fue de 58

segundos (límites: 26-156) y del INR fue de 2.08 (límites: 1.25-4.51). Al analizar de acuerdo con la administración de vitamina K, los pacientes que recibieron vitamina K tuvieron un TP más alargado al diagnóstico en comparación con el grupo control, esta diferencia fue significativa para el tiempo de protrombina (30 vs 21 segundos;  $p = 0.001$ , IC95%) y para el TTPa (71 vs 46 segundos,  $p = 0.000$ , IC95%). El alargamiento de las pruebas de hemostasia y su comportamiento de acuerdo con la adición de vitamina K se describe en el **Cuadro 1**.

### Resultados del tratamiento

De los 60 pacientes, 50% ( $n = 30$ ) recibió, en conjunto con el tratamiento, la administración intramuscular de vitamina K y 50% ( $n = 30$ ) sólo se mantuvo con tratamiento de soporte. En caso de algún evento hemorrágico los dos grupos de pacientes se mantuvieron con soporte transfusional. Al analizar los días de hospitalización los pacientes que recibieron vitamina K mostraron mayor tiempo de hospitalización en comparación con el grupo control (5 vs 4 días,  $p = 0.012$ , IC95%), pero sin efecto en la mortalidad ( $p = 0.500$ , IC95%).

Al analizar el comportamiento de las pruebas de coagulación, la administración de vitamina K no modificó el comportamiento de las pruebas de coagulación, en todas las mediciones se mantuvieron prolongados (**Cuadro 1**). Ningún paciente que recibió vitamina K tuvo algún evento adverso significativo.

### Asociación de las diferentes variables y la respuesta al tratamiento

Alrededor de 35% de los pacientes ( $n = 21$ ) tuvo un nuevo evento hemorrágico durante su estancia sin ser la edad un factor significativo para la existencia de hemorragia ( $p = 0.615$ , IC95%). Sólo en 5% de los pacientes hubo un

**Cuadro 1.** Modificación de las pruebas de coagulación en los pacientes a los que se les administró vitamina K

	Diagnóstico			48 horas			72 horas		
	TP	INR	TTPa	TP	INR	TTPa	TP	INR	TTPa
Sin vitamina K	21.0	1.71	46.0	21.6	1.74	48.5	22.3	1.77	49.0
Con vitamina K	30.4	2.41	71.4	31.9	2.48	75.0	32.7	2.50	75.4
Valor p	0.010	0.000	0.000	0.001	0.001	0.000	0.001	0.001	0.000

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada.

evento de trombosis ( $n = 3$ ), la mayoría del grupo control ( $n = 2$ ). En cuanto a la encefalopatía, se registró mayor mortalidad (alrededor de 12.9% de los casos,  $n = 4$ ) en los pacientes con encefalopatía significativa (III/IV). A su vez, alrededor de 38.7% ( $n = 12$ ) de los casos de encefalopatía tuvieron nuevamente un fenómeno hemorrágico. El efecto en la mortalidad de las principales complicaciones se describe en el **Cuadro 2**.

La adición de vitamina K no influyó en la mortalidad con mayor prevalencia de trombosis, pero sí se asoció con mayor cantidad de eventos hemorrágicos (**Cuadro 3**).

## DISCUSIÓN

El grupo de pacientes al que se administró vitamina K mostró alteraciones pronunciadas en las pruebas de hemostasia desde su ingreso, previo a la administración del fármaco y durante la estancia hospitalaria en comparación con el grupo control (**Cuadro 1**), lo que sugiere que la adición de vitamina K no influye en la corrección de las pruebas de hemostasia; incluso, este grupo tuvo mayor número de eventos hemorrágicos en comparación con el grupo control ( $p = 0.001$ , OR: 8.5, IC95%: 2.3714-30.4668).

Al analizar el efecto de las diferentes variables en el riesgo de muerte (incluidos los casos que

**Cuadro 2.** Asociación de las diferentes variables con la mortalidad

Variable	Frecuencia (%)	Mortalidad (%)	Valor p (IC95%)
Hemorragia	21 (35)	03 (14.3)	0.227
Trombosis	03 (05)	02 (66.7)	0.016
Encefalopatía	31 (51)	04 (12.9)	0.019
Administración de vitamina K	30 (50)	03 (10.0)	0.500

**Cuadro 3.** Asociación de la administración de vitamina K con la supervivencia y complicaciones en pacientes con insuficiencia hepática crónica

Variable	Razón de momios (OR)	Valor de p	Intervalo de confianza 95%
Muerte	1.5556	0.645	0.2408-10.0495
Trombosis	0.4852	0.561	0.0414-5.6282
Hemorragia	8.565	0.001	2.3714-30.4668
Encefalopatía	1.1429	0.796	0.4149-3.1481



recibieron vitamina K), sólo la encefalopatía grado III/IV y la trombosis mostraron asociación significativa y la administración del fármaco analizado no influyó directamente en el riesgo de muerte ( $p = 0.064$ , OR: 1.55, IC95%: 0.2408-10.0495).

Estos resultados sugieren que la adición de vitamina K no implica un beneficio directo en los casos con complicaciones de la enfermedad hepática terminal, no modifica el comportamiento de las pruebas de hemostasia implicadas con factores dependientes de la vitamina K ni modifica el riesgo de muerte. No obstante, aún se necesitan estudios con distribución al azar que puedan identificar si existe beneficio en grupos específicos, como los pacientes con insuficiencia hepática colestásica o incluso de manera profiláctica. Este tipo de recomendaciones ya se han realizado en varias revisiones de expertos, la más reciente es de 2015 en la que aún no se dispone de ensayos con distribución al azar que establezcan claramente su beneficio.<sup>18,19</sup> La evidencia disponible sugiere que para el tratamiento de las complicaciones hemorrágicas en pacientes con insuficiencia hepática se requiere control mecánico de la hemorragia (somatostatina, terlipresina en conjunto con la ligadura variceal), así como adecuado soporte transfusional mediante componentes plasmáticos ya sea obtenidos por fraccionamiento (plasma fresco congelado, crioprecipitados) o sus derivados (factor VII recombinante, complejo protrombínico).<sup>12,20,21</sup> Diversos autores sugieren el uso de estrategias profilácticas para la prevención de la hemorragia (principalmente beta-bloqueadores [carvedilol 6.5 mg dos veces al día], antibióticos y algunos fármacos vasoactivos), pero la administración de vitamina K no está considerada.<sup>22-25</sup>

Otra de las complicaciones descritas en este estudio es la trombosis (5%), la prevalencia fue ligeramente mayor que en otras series (suele variar en torno a 2.5%),<sup>26</sup> pero su existencia se asoció directamente con mortalidad. Al igual que la hemorragia, la causa de trombosis también es multifactorial, una de las

principales causas es la disminución de los anti-coagulantes naturales (proteína C y S) que también dependen de la vitamina K para su funcionamiento, otras causas menos frecuentes son la elevación compensatoria de otros factores de coagulación (FVIII y factor de Von Willebrand) o, incluso, la asociación con otros estados protrombóticos, como las enfermedades metabólicas (diabetes), infecciosas (hepatitis) o neoplásicas (hepatocarcinoma).<sup>26-29</sup> Por último, recientemente se identificaron nuevas propiedades de la vitamina K más allá de la activación de los factores de coagulación, en especial en casos de hepatocarcinoma; desde hace más de una década se sabe que en las células de hepatocarcinoma existe pérdida de la actividad de diversas enzimas implicadas en el metabolismo de la vitamina K (gamma-glutamyl-carboxilasa) y la adición de análogos de la vitamina K retarda el crecimiento celular de las células tumorales mediante la inhibición de diversas proteínas con actividad de tirosina-cinasa.<sup>30,31</sup> Debido a esta inactividad enzimática en las células tumorales diversos ensayos han utilizado la carboxilación anormal de la protrombina como marcador de progresión neoplásica, su utilidad como prueba de escrutinio aún es limitada.<sup>32-34</sup>

## CONCLUSIÓN

El beneficio clínico de la administración de vitamina K en pacientes con enfermedad hepática terminal en estado de descompensación es limitado, pero se requieren ensayos con distribución al azar para sustentar esta afirmación.

## REFERENCIAS

1. Ertel AE, Chang AL, Kim Y, Shah SA. Management of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Curr Prob Surg* 2016;53(8):366-395.
2. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost* 2015;41(5):468-473.
3. Lisman T, Leebeek FW. Hemostatic alteration in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences and treatment. *Dig Surg* 2007;24(4):250-258.

4. Weeder PD, Porte RJ, Lisman T. Hemostasis in liver disease: implications of new concepts for perioperative management. *Transf Med Rev* 2014;28(3):107-113.
5. Reddy SS, Civan JM. From Child-Pugh to model for end-stage liver disease: deciding who needs a liver transplant. *Med Clin North Am* 2016;100(3):449-464.
6. Dogan S, Gurakar A. Liver transplantation update: 2014. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2015;5(2):98-106.
7. Kaira A, Weed JP, Biggins SW. Changing prioritization for transplantation: MELD-Na, hepatocellular carcinoma exceptions, and more. *Curr Opin Organ Transplant* 2016;21(2):120-126.
8. Machicao VI. Model for end-stage liver disease-sodium score: the evolution in the prioritization of liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2017;21(2):275-287.
9. El Serafy MA, Kassem AM, Omar H, Mahfouz MS, El Said El Raziky M. APRI test and hyaluronic acid as non-invasive diagnostic tools for post HCV post liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2017;18(2):51-57.
10. Khan DA, Fatima-Tuz-Zuhra, Khan FA, Mubarak A. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20(4):122-126.
11. García-Tsao G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascitis and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2016;34(4):382-386.
12. Poordad FF. Presentation and complications associated with cirrhosis of the liver. *Curr Med Res Opin* 2015;31(5):925-937.
13. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring and treatment. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1541-1550.
14. Forkin KT, Colquhoun DA, Nemerqut ECM, Huffmyer JL. The coagulation profile of end-stage liver disease and considerations for intraoperative management. *Anesth Analg* 2018;126(1):46-61.
15. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson P. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25(1):39.
16. Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, Argo CK, Caldwell SH. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(11):675-682.
17. Martí-Carvajal AJ, Cortés-Jofre M, Martí-Peña AJ. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3):CD004792.
18. Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 12;(9):CD004792.
19. Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in people with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(6):CD004792.
20. Garbuzenko DV. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding. *Curr Med Res Opin* 2016;32(3):467-475.
21. Biecker E. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding: diagnosis, prevention and management. *World J Gastroenterol* 2013;19(31):5035-5050.
22. Brunner F, Berziqotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017; *Liver Int* 2017;37(S1):104-115.
23. Kravetz D. Prevention of recurrent esophageal variceal hemorrhage: review and current recommendations. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(S3):S318-S322.
24. Salim A, Malik K, Farooq MO, Butt U, Butt AK, Alam A. Early initiation of beta blockers following primary endoscopic therapy for bleeding of esophageal varices in cirrhotics. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017;29(2):186-189.
25. Burza MA, Marschall HU, Napoleone L, Molinaro A. The 35 -years odyssey of betablockers in cirrhosis: any gender difference in sight? *Pharmacol Res* 2017;119:20-26.
26. Aggarwal A, Puri K, Lianqunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20(19):5737-5745.
27. Ha NB, Regal RE. Anticoagulation in patients with cirrhosis: caught between a rock-liver and a hard place. *Ann Pharmacother* 2016;50(5):402-409.
28. Violi F, Corazza GR, Caldwell SH, Perticone F, Gatta A, Angelico M, et al. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry. *Intern Emerg Med* 2016;11(8):1059-1066.
29. Gîrleanu I, Trifan A, Cociocariu C, Singeap AM, et al. The risk of thrombotic events in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2012;116(4):991-996.
30. Wang Z, Wang M, Finn F, Carr BI. The growth inhibitory effects of vitamins K and their actions on gene expression. *Hepatology* 1995;22(3):876-82.
31. Carr BI, Wang Z, Kar S. K vitamins, PTP antagonism, and cell growth arrest. *J Cell Physiol* 2002;193(3):263-274.
32. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Yama T, et al. Differences in the impact of prognostic factors for hepatocellular carcinoma over time. *Cancer Sci* 2017;108(12):2438-2444.
33. Meguro M, Mizuguchi T, Nishidate T, Okita K, et al. Prognostic roles of preoperative  $\alpha$ -fetoprotein and des- $\gamma$ -carboxy prothrombin in hepatocellular carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2015;21(16):4933-4945.
34. Li B, Li B, Guo T, Sun Z, Li X, Li X, et al. Artificial neural network models for early diagnosis of hepatocellular carcinoma using serum levels of  $\alpha$ -fetoprotein,  $\alpha$ -fetoprotein-L3, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin, and Golgi protein 73. *Oncotarget* 2017;17;8(46):80521-80530.