

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Fuentes de variabilidad de la elastografía transitoria hepática y  
mejoría de su capacidad predictiva para el diagnóstico de hipertensión  
portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Alejandra Ochoa Palominos**

Directores

Diego Rincón Rodríguez

Rafael Bañares Cañizares

**Madrid, 2016**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**FUENTES DE VARIABILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA  
HEPÁTICA Y MEJORÍA DE SU CAPACIDAD PREDICTIVA PARA EL  
DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA  
EN PACIENTES CON CIRROSIS COMPENSADA**

Alejandra Ochoa Palominos

Directores

Doctor Diego Rincón Rodríguez

Profesor Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2014

**AGRADECIMIENTOS.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Con estas palabras quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de manera directa o indirecta han contribuido a la elaboración de la presente tesis doctoral y a mi formación como persona tanto en lo profesional como en lo personal.

En primer lugar quiero agradecer a los directores de la tesis, el **Doctor Diego Rincón Rodríguez** y el **Profesor Rafael Bañares Cañizares**. Ambos han sido el “pilar fundamental” del presente trabajo. Les agradezco por transmitir sus conocimientos en el ámbito de la Hepatología. También agradezco la motivación y entusiasmo que he recibido de su parte día a día, siendo personas que con su disciplina y capacidad de trabajo han contribuido a la finalización de mi tesis doctoral. Gracias por el apoyo y el afecto en todo momento.

En segundo lugar, quiero mencionar a mi amigo y doctor **Ismael Yepes Barreto**, a quien le agradezco enormemente por su apoyo desde el primer día que llegué al hospital, por su tiempo y por haber sido una figura fundamental en muchos aspectos del presente trabajo.

En tercer lugar, a todo el equipo médico y de enfermería de la **Sección de Hepatología** del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por la enseñanza continua de sus conocimientos relacionados con las enfermedades hepáticas y al trato con el paciente.

Finalmente, mi más profundo agradecimiento a **mis padres**, por la educación que me han dado y por todo el sacrificio que han hecho para ayudarme a estar

donde estoy. También agradezco la constante motivación para lograr siempre mis sueños con disciplina y excelencia. Siento un especial agradecimiento hacia mi esposo **Daniel**, por su apoyo incondicional en la elaboración de la presente tesis, así como su sacrificio, paciencia y comprensión en todo momento. Y para culminar, a mi hermano **Germán**, que siempre me ha ayudado a salir adelante en los buenos y malos momentos.

**ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.**

## **ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS**

<b>ADC:</b>	Árboles de Decisión Clínica.
<b>AUC:</b>	Área Bajo la Curva.
<b>BH:</b>	Biopsia hepática.
<b>CEH:</b>	Célula estrellada hepática.
<b>CHC:</b>	Carcinoma hepatocelular.
<b>DPPI:</b>	Derivación Portosistémica Percutánea Intrahepática.
<b>EHNA:</b>	Esteatohepatitis no alcohólica.
<b>eNOS:</b>	Óxido nítrico sintetasa endotelial.
<b>ET:</b>	Elastografía transitoria.
<b>FSH:</b>	Flujo sanguíneo hepático.
<b>GC:</b>	Gasto cardíaco.
<b>HDV:</b>	Hemorragia digestiva varicosa.
<b>HGUGM:</b>	Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
<b>Hto:</b>	Hematocrito.
<b>HTP:</b>	Hipertensión portal.
<b>HPCS:</b>	Hipertensión portal clínicamente significativa.
<b>IC:</b>	Índice cardíaco.
<b>IMC:</b>	Índice de masa corporal.
<b>INR:</b>	Índice internacional normalizado.
<b>kPa:</b>	Kilopascal (es).
<b>Lpm:</b>	Latidos por minuto.
<b>MELD:</b>	Model of End-Stage Liver Disease.
<b>MmHg:</b>	Milímetros de mercurio.

<b>Na:</b>	Sodio.
<b>ON:</b>	Óxido nítrico.
<b>PAD:</b>	Presión aurícula derecha.
<b>PCP:</b>	Presión capilar pulmonar.
<b>PSAP:</b>	Presión sistólica de la arteria pulmonar.
<b>PSHE:</b>	Presión suprahepática enclavada.
<b>PSHL:</b>	Presión suprahepática libre.
<b>RIQ:</b>	Rango intercuartílico.
<b>RV +:</b>	Razón de verosimilitud para positivos.
<b>RV -:</b>	Razón de verosimilitud para negativos.
<b>RVP:</b>	Resistencia vascular periférica.
<b>TH:</b>	Trasplante hepático.
<b>VHB:</b>	Virus de la hepatitis B.
<b>VHC:</b>	Virus de la hepatitis C.
<b>VIC:</b>	Verde de indocianina.
<b>VIH:</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana.
<b>VPN:</b>	Valor predictivo negativo.
<b>VPP:</b>	Valor predictivo positivo.

## **ÍNDICE.**

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>07</b>
- Cirrosis hepática.....	08
• Definición y etiología .....	08
• Patogenia .....	09
• Vínculo entre la cirrosis hepática y el desarrollo de hipertensión portal .....	11
• Historia natural y pronóstico de la cirrosis hepática: cirrosis compensada y descompensada .....	12
- Hipertensión portal y sus complicaciones .....	19
• Fisiopatología del síndrome de hipertensión portal .....	21
• Aumento de la resistencia al flujo portal .....	22
• Hiperemia esplácnica y circulación hiperdinámica .....	25
- Hipertensión portal clínicamente significativa y utilidad de la medición de la presión portal .....	28
- Elastografía transitoria: .....	31
• Aplicaciones clínicas de la elastografía transitoria .....	33
• Elastografía transitoria como predictor de fibrosis hepática .....	33
• Elastografía transitoria como predictor de varices esofágicas .....	38
• Elastografía transitoria como predictor de hipertensión portal clínicamente significativa .....	41
<b>II. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>III. HIPÓTESIS .....</b>	<b>51</b>

<b>IV. OBJETIVOS .....</b>	<b>53</b>
<b>V. PACIENTES Y MÉTODOS .....</b>	<b>55</b>
- Diseño del estudio .....	56
- Selección de pacientes .....	56
- Recogida de las variables .....	58
• Medición de la rigidez hepática mediante elastrografía transitoria.....	59
• Medición del gradiente de presión venosa hepática mediante estudio hemodinámico hepático .....	60
• Cateterismo cardíaco derecho .....	62
• Medición del flujo sanguíneo hepático mediante infusión de verde de indocianina .....	63
- Serie de validación .....	66
- Análisis estadístico .....	67
<b>VI. RESULTADOS .....</b>	<b>72</b>
- Características de los pacientes .....	73
- Relación entre el gradiente de presión venosa hepática y la rigidez hepática.....	78
- Valor predictivo de la elastografía transitoria para la valoración de la gravedad de la hipertensión portal .....	80
- Factores modificadores de los valores de elastografía transitoria.....	81
- Rendimiento de los puntos de corte 13.6 y 21 kPa, para descartar y confirmar hipertensión portal clínicamente significativa.....	82
- Modelo de regresión y análisis de árboles de decisión clínica para la	

predicción de hipertensión portal clínicamente significativa .....	85
- Resultados aplicados a la serie de validación .....	90
<b>VII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>96</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>119</b>
<b>IX. SUMMARY .....</b>	<b>121</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>136</b>

## **I. INTRODUCCIÓN.**

## I. INTRODUCCIÓN

### CIRROSIS HEPÁTICA

#### Definición y etiología de la cirrosis hepática

La cirrosis hepática es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Es una alteración histopatológica difusa del hígado caracterizada por la pérdida del parénquima hepático, formación de septos fibrosis y nódulos de regeneración estructuralmente anormales, dando lugar a una distorsión de la arquitectura hepática y a una alteración de la anatomía vascular normal hepática y la microcirculación (1). Estos cambios se producen secundariamente a la necrosis hepatocelular y son debidos a una lesión crónica del hígado que, en fases finales, conduce al desarrollo de hipertensión portal (HTP) y enfermedad hepática terminal con insuficiencia hepática (2).

Actualmente se considera que la cirrosis es una enfermedad dinámica y potencialmente reversible en estadios iniciales cuando se elimina la agresión fundamental que ha producido el daño en el tejido hepático (3-5); esto se puede ver, por ejemplo, en los pacientes con hepatopatía alcohólica que logran la abstinencia al alcohol, pacientes con hepatopatía por el virus de la hepatitis C (VHC) que reciben tratamiento antiviral con respuesta virológica sostenida, enfermos con cirrosis de origen autoinmune tratados con inmunosupresores o la hemocromatosis cuando el paciente recibe tratamiento con flebotomías.

La etiología de la cirrosis hepática es muy diversa. En los países occidentales, aproximadamente el 90% se debe al abuso de alcohol, la enfermedad por hígado grado no alcohólico (EHNA) y las hepatitis víricas (6). A nivel mundial, la hepatitis crónica por los virus de la hepatitis B (VHB) y C, con más de 400 millones de enfermos infectados, representa la etiología más importante (7). En un 10% de los pacientes la causa de la cirrosis permanece desconocida, lo que denominamos “cirrosis criptogénica”; sin embargo aproximadamente el 70% de estos casos se cree que pueden estar relacionados con la EHNA dentro del contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar relacionado con mecanismos autoinmunes.

Usualmente las fases iniciales de la cirrosis hepática cursan de forma clínicamente silente e inadvertida durante años; por este motivo la incidencia y prevalencia de esta enfermedad no son bien conocidas. Por otra parte, existen diferencias geográficas en cuanto su la etiología y también variaciones de la prevalencia e incidencia entre los diferentes países y regiones de un mismo país, lo que hace aún más difícil una estimación epidemiológica precisa. Una estimación razonable es que hasta el 1% de la población puede tener cirrosis (2).

### **Patogenia de la cirrosis hepática**

Para la aparición de cirrosis hepática, de cualquier etiología, es importante el desarrollo de los siguientes mecanismos fisiopatológicos:

- a) **Necrosis o lisis de hepatocitos** con pérdida del parénquima hepático e inflamación, los cuales constituyen un estímulo y factor perpetuador de la

proliferación y el crecimiento de los hepatocitos en el proceso de fibrogénesis (8, 9). En la cirrosis se producen citoquinas profibrogénicas tales como factor transformante del crecimiento  $\beta 1$  que inician y perpetúan la activación de las células estrelladas hepáticas (CEH) transformadas en el fenotipo miofibroblastos que a su vez se contraen, proliferan y producen colágeno y otros componentes de la matriz extracelular.

- b) **Fibrogénesis.** La fibrosis es una respuesta reversible resultado de la perpetuación de la cicatrización normal de una herida en el parénquima. Durante el proceso de fibrosis se produce depósito de matriz extracelular en el hígado, sustituyéndose el tejido hepático dañado por una cicatriz de colágeno. Los componentes de la matriz extracelular en el hígado con fibrosis son similares en todos los casos, con independencia de la causa subyacente, siendo la CEH activada y transformada a miofibroblasto el elemento celular fundamental de la formación de la cicatriz hepática. Inicialmente la fibrosis aparece en las zonas periportales y pericentrales. Posteriormente, si la fibrogénesis se perpetúa, se producen puentes o septos que conectan los espacios portales y los espacios porta con las venas centrolobulillares, alterando la estructura hepática y formando nódulos de regeneración hepatocitaria (8, 9). La tasa de progresión de la cirrosis va a variar dependiendo de la causa de la enfermedad, de factores ambientales y de factores relacionados con el huésped.
- c) **Cambios en el crecimiento celular:** hiperplasia y regeneración.

- d) **Alteraciones vasculares.** El depósito de matriz extracelular y colágeno en el espacio de Disse conlleva la formación de pseudomembranas localizadas en el endotelio sinusoidal; este fenómeno se conoce como “capilarización de los sinusoides”, y representa una barrera adicional entre la luz sinusoidal y los hepatocitos, que impide el intercambio gaseoso y de sustancias nutritivas. Además un proceso de angiogénesis acompaña el proceso fibrogénico produciendo en el hígado “neovasos” que pueden desempeñar un papel en la patogénesis de la HTP.

### **Vínculo entre la cirrosis hepática y el desarrollo de hipertensión portal**

A medida que avanza la enfermedad hepática van apareciendo complicaciones, siendo la más común y grave, la HTP. El síndrome de HTP se define como el aumento de la presión hidrostática en el territorio venoso portal, que conduce al aumento del gradiente porto-cava por encima de su valor normal (1-5 mmHg) (10); como consecuencia, se produce la formación de colaterales porto-sistémicas que derivan parte del flujo sanguíneo portal hacia la circulación sistémica e impiden su paso a través del hígado (11).

El aumento de la resistencia al flujo sanguíneo hepático en la cirrosis se debe no solamente a la alteración de la arquitectura hepática, sino también a un componente dinámico resultante de la contracción activa de las CEH, de los miofibroblastos y de las células musculares lisas vasculares. La contracción activa se debe a la disminución en la producción del vasodilatador óxido nítrico (ON) así

como al incremento en la liberación de vasoconstrictores endógenos, como se describirá posteriormente.

La HTP puede ser debida a cualquier enfermedad que interfiera con el flujo de sangre en cualquier nivel del sistema venoso portal. Según la localización anatómica del proceso obstructivo, las enfermedades que causan HTP se clasifican en pre-hepáticas (enfermedades que afectan a la vena esplénica, mesentérica o porta), intrahepáticas (hepatopatías agudas o crónicas) y post-hepáticas (enfermedades que afectan el flujo venoso hepático) (12). La cirrosis hepática es la causa más frecuente de HTP a nivel mundial, seguida de la esquistosomiasis hepática. El resto de las causas representa menos del 10% de los casos de HTP, motivo por el cual a este grupo se denomina *HTP no cirrótica*.

### **Historia natural y pronóstico de la cirrosis hepática: cirrosis compensada y descompensada**

La historia natural de la cirrosis hepática comprende dos períodos bien diferenciados. Durante el primer período, conocido como “*cirrosis compensada*”, no existen prácticamente síntomas relacionados con la enfermedad hepática. Esta fase se define por la ausencia de complicaciones como la ascitis, hemorragia digestiva secundaria por varices esófago-gástricas o encefalopatía, junto a la existencia de funciones sintética y excretora hepáticas conservadas (albúmina  $\geq$  3,5 g/dl, INR  $\leq$  1,5 y bilirrubina total  $\leq$  1.5 g/dl). Aproximadamente el 40% de los pacientes pueden presentar síntomas inespecíficos como astenia, pérdida de peso, anorexia o molestias en hipocondrio derecho (13, 14). En la exploración física

puede evidenciarse la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o estigmas cutáneos de hepatopatía crónica como arañas vasculares, telangiectasias y eritema palmar (14, 15). El segundo período de la cirrosis, la “*cirrosis descompensada*”, se caracteriza por la aparición de síntomas y signos clínicos propios de las complicaciones de la enfermedad hepática y de la HTP, siendo los más frecuentes la ascitis, la hemorragia digestiva por varices, la encefalopatía hepática y la insuficiencia hepatocelular; adicionalmente existe un riesgo marcadamente incrementado de carcinoma hepatocelular (CHC) con respecto a la población general (10). La diferenciación entre las fases compensada y descompensada de la enfermedad es clínicamente relevante, dado que el paciente en fase compensada tendrá una supervivencia mediana mayor de 12 años, siempre que se mantenga en esta fase, mientras que el paciente que ha desarrollado descompensación clínica previa, tiene una supervivencia mediana aproximadamente de 2 años (16) . A raíz de esta observación se ha concluído que los estudios de factores pronósticos en los pacientes con cirrosis hepática compensada deben ir encaminados a identificar factores de descompensación, mientras que en los pacientes descompensados deben intentar identificar predictores de muerte (16).

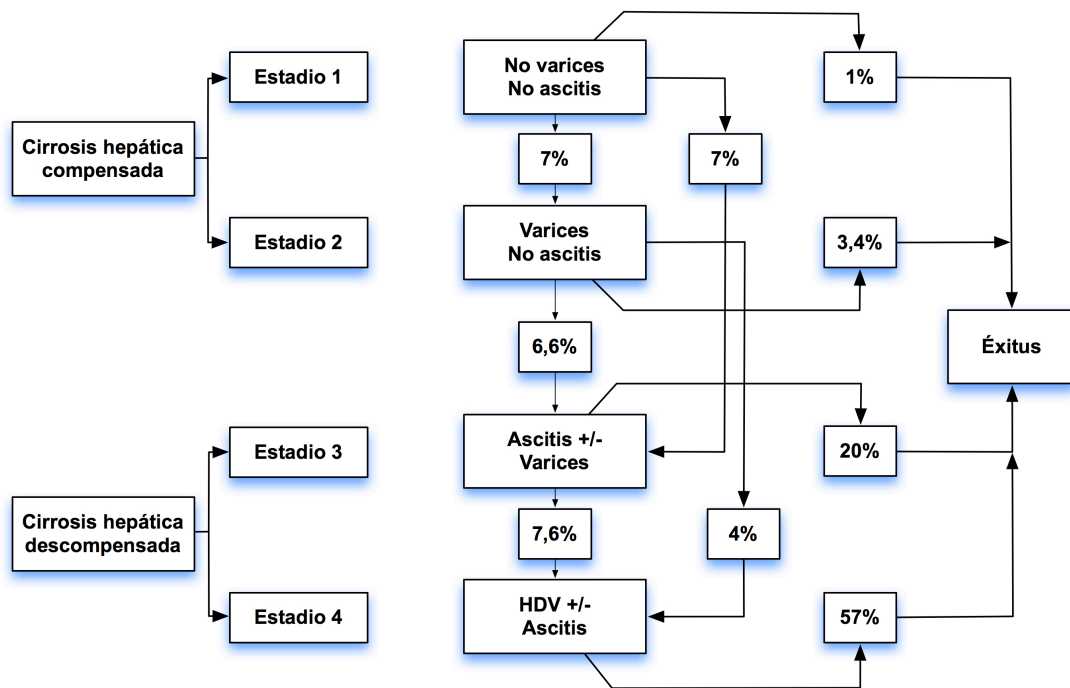
El esquema más empleado para clasificar la cirrosis hepática y definir su historia natural es el propuesto en el IV consenso de Baveno sobre HTP (17), donde se describen cuatro fases de la cirrosis con características clínicas y pronósticos bien diferenciados:

- **Estadio 1:** ausencia de varices esofágicas y de ascitis: 1% de mortalidad al año.
- **Estadio 2:** varices esofágicas sin antecedente de hemorragia y sin ascitis: 3.2% de mortalidad al año.

- **Estadio 3:** presencia de ascitis con o sin varices esofágicas: 20% de mortalidad al año.
- **Estadio 4:** hemorragia gastrointestinal por HTP, con o sin ascitis: 57% de mortalidad al año.

Los estadios 1 y 2 corresponden a pacientes en fase compensada mientras que los estadios 3 y 4 corresponden a la fase decompensada (**figura 1**).

**Figura 1: Historia natural de la cirrosis hepática (Consenso de Baveno IV): probabilidad de progresión al año según estadio clínico.**



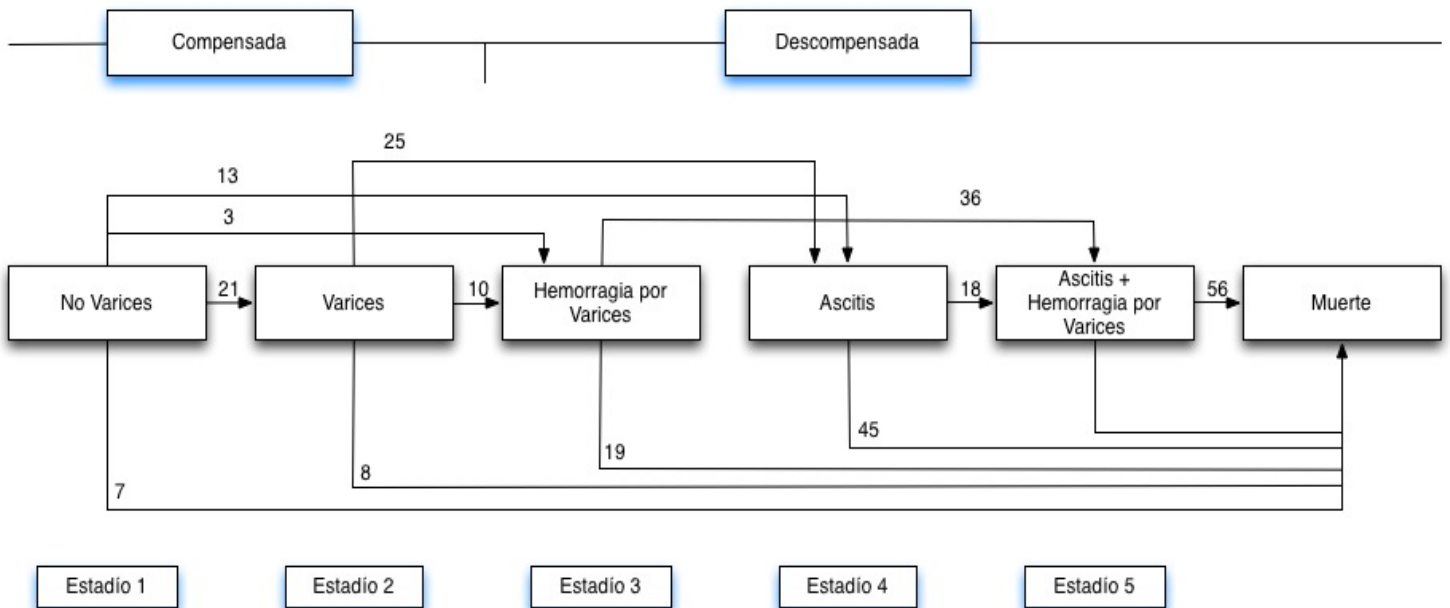
**HDV:** hemorragia digestiva varicosa.

Posteriormente, (2010) *D' Amico et al (18)* propusieron una nueva clasificación refinando los conceptos del consenso de Baveno IV. Estos autores llevaron a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo europeo, que incluyó un total de 2308

pacientes y propusieron los siguientes 5 estadios clínicos basados en las mismas variables que la clasificación de Baveno IV (**figura 2**):

- **Estadio 1:** ausencia de varices y ascitis.
- **Estadio 2:** varices sin ascitis ni hemorragia digestiva.
- **Estadio 3:** hemorragia por varices sin ascitis.
- **Estadio 4:** ascitis.
- **Estadio 5:** hemorragia por varices + ascitis.

**Figura 2: Tasas de transición a 5 años de los 5 estadios clínicos de la cirrosis en una cohorte de 2308 pacientes, determinada mediante análisis de riesgo competitivo. (Los números representan porcentajes [%]).**



La mortalidad a los 5 años, a través de los cinco estadios evaluados mediante un análisis de riesgo competitivo, fue 7%, 8%, 19%, 45% y 56% desde el estadio 1

al 5, respectivamente. La transición de la fase compensada a la descompensada ocurrió con una tasa del 5-7% por año.

Se ha determinado también el riesgo a 10 años de las siguientes complicaciones en pacientes con cirrosis de etiología viral: CHC (21-32%), seguido por la ascitis (19.5-23%), ictericia (17%), hemorragia gastrointestinal (4.5-6%) y encefalopatía hepática (1-2%) (19, 20).

Otro estudio que evaluó la historia natural después de la primera descompensación en una cohorte 200 pacientes con cirrosis por VHC, observó que la probabilidad de supervivencia después de la primera descompensación era de 82 y 51% al año y a los 5 años, respectivamente (21).

La valoración adecuada del pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática es de gran relevancia clínica, en cuanto que contribuye a la toma de decisiones en diferentes escenarios clínicos, tales como la indicación de cirugía, derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) o trasplante hepático (TH). En los últimos cincuenta años se han desarrollado diversas herramientas clínicas para valorar el pronóstico de estos pacientes. Una de las más conocidas y utilizadas, es la escala de Child-Pugh, diseñada en 1964 por Child y Turcotte (22, 23) y posteriormente modificada por Pugh (23) (**tabla 1**). Esta escala fue inicialmente diseñada para evaluar la mortalidad asociada a la cirugía de transección de varices esofágicas, pero con el tiempo se extendió a la evaluación de la mortalidad de pacientes cirróticos a 1 y 2 años. Posteriormente en el año 2001, investigadores de la Clínica Mayo de Estados Unidos desarrollaron el sistema de puntuación MELD (*Siglas en inglés: Model of End-Stage Liver Disease*) a partir del análisis de 231

pacientes cirróticos que fueron sometidos a la colocación de un DPPI (24). Mediante un análisis estadístico se realizó una fórmula para predecir mortalidad asociada a la intervención, basada en 3 variables objetivas: bilirrubina (mg/dl), creatinina (mg/dl) y tiempo de protrombina. La puntuación de MELD se correlacionó con la mortalidad observada a los 3 meses de estos pacientes (**tabla 2**) (25).

**Tabla 1: Escala de Child-Pugh y supervivencia asociada. \***

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albúmina (gr/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR / actividad de protrombina	< 1.7 / > 50%	1.7-2.3 / 30%-50%	> 2.3 / < 30%
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada-Grave (refractaria)
Encefalopatía	Ausente	Graso I-II	Grado III-IV

Puntos	Clase	Supervivencia a 1 año	Supervivencia a 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	80%	60%
10-15	C	45%	35%

\* La puntuación de Child-Pugh (5-15 puntos) es el resultado de la suma de la puntuación de cada una de las 5 variables. De esta forma se divide en 3 categorías (A, B y C).

**Tabla 2: Puntuación del índice de MELD y mortalidad a los 3 meses \*.**

Puntuación MELD	Mortalidad a los 3 meses
< 9 puntos	1.9%
10-19 puntos	6%
20 - 29 puntos	19%
30 - 39 puntos	52.3%
> 40 puntos	71.3%

\* Fórmula para el cálculo del MELD:  $3.78 [\text{Ln bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] + 9.57[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.43$ .

Se ha llevado a cabo un enorme número de estudios que han evaluado el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, que no se detallarán en la presente tesis, pero si comentaremos algunos de ellos. Por una parte, se ha demostrado que el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es el predictor más importante para el desarrollo de varices y descompensación clínica. La albúmina, la puntuación MELD y el índice de masa corporal (IMC) son también predictores independientes de descompensación (26, 27). Por otro lado, un estudio sistemático de 118 estudios revisó los factores pronósticos de muerte de la cirrosis, siendo los más frecuentes: albúmina, bilirrubina, recuento plaquetario, tamaño del bazo y varices esofágicas para la cirrosis compensada; mientras que para la cirrosis descompensada los más frecuentes fueron: puntuación de Child-Pugh, encefalopatía, CHC, hemorragia y creatinina (16).

Es de destacar, que la puntuación MELD se correlaciona significativamente con la función hepática residual. El aumento de la puntuación MELD está asociada con la aparición de ascitis y encefalopatía. Es una puntuación fiable para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad hepática avanzada y es adecuado emplearlo como un índice de gravedad para determinar prioridades de asignación de órganos, en los pacientes en lista activa de TH (28-30). La hiponatremia dilucional ( $\text{Na} < 126 \text{ mEq/L}$ ), la acitis refractaria y el desarrollo de síndrome hepatorenal están asociados a un mal pronóstico. La adición del sodio sérico al MELD puede mejorar su capacidad pronóstica (31-34).

## **HIPERTENSIÓN PORTAL Y SUS COMPLICACIONES**

El desarrollo de HTP es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática. Sus consecuencias pueden ser la hemorragia por rotura de varices esófago-gástricas, la ascitis, la alteración de la función renal, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la encefalopatía hepática, el síndrome hepatopulmonar y síndrome hepatorenal; todas ellas de forma global representan la principal causa de muerte y TH en los pacientes con cirrosis. Como se ha comentado anteriormente, la HTP se define por el aumento del gradiente porto cava o del GPVH por encima de los valores normales (1-5mmHg). Se ha definido la *hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS)* como la existencia de un GPVH mayor o igual a los 10mmHg, valor a partir del cual aumenta el riesgo de desarrollo de varices esofágicas (35). Por otra parte, los pacientes con un GPVH mayor o igual a 12 mmHg tienen un riesgo mayor de desarrollar complicaciones como hemorragia varicosa, ascitis o encefalopatía hepática, tanto más probables cuanto mayor es el incremento del gradiente (36).

A continuación desarrollaremos de forma breve las tres principales complicaciones de la HTP:

- **Hemorragia por varices esófago-gástricas.** El incremento de la presión portal y los fenómenos de angiogénesis asociados, promueven la apertura de colaterales y la consiguiente formación de varices, que desvían una parte del flujo sanguíneo hacia la vena cava. Aproximadamente el 40-50% de los pacientes con cirrosis presentan varices en el momento del diagnóstico. Globalmente, la probabilidad de que un enfermo con cirrosis hepática

desarrolle varices esofágicas es del 5% al año de establecer el diagnóstico y del 12% a los tres años (35). Este hecho no es probable que ocurra sin un GPVH superior a 10 mmHg (35). Por otra parte, el riesgo de hemorragia se presenta cuando el GPVH es mayor o igual a los 12 mmHg (35), siendo a su vez mayor en pacientes con peor función hepática, según la clasificación de Child-Pugh, en enfermos con varices de mayor tamaño o con signos de riesgo (37). Una vez que el paciente tiene una hemorragia, los factores asociados a un peor pronóstico (definido como la ausencia de control de la hemorragia inicial y resangrado precoz en los primeros 5 días) son el GPVH mayor de 20 mmHg, la puntuación de Child-Pugh, la inestabilidad hemodinámica, la etiología alcohólica y el MELD (38-40).

- **Ascitis.** La ascitis es la complicación más común de los pacientes con cirrosis. Un 60% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan ascitis en los siguientes 10 años del diagnóstico (41). En cuanto al mecanismo fisiopatológico, la ascitis se produce como consecuencia de una disminución de la volemia efectiva que activa los mecanismos de compensación, como el eje renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción no osmótica de vasopresina (hormona antidiurética). Estos sistemas favorecen la retención de agua y sodio, a la vez que tienden a evitar la disminución adicional de la resistencia periférica, normalizando la homeostasis circulatoria. En tal situación, la retención de sodio se desactiva y el paciente no desarrolla ascitis; pero en una fase más avanzada de la enfermedad (bien por progresión de la misma o por algún

factor intercurrente), la disfunción circulatoria se acentúa y el trastorno hemodinámico se agrava, de manera que los mecanismos compensatorios resultan inadecuados para mantener la homeostasis circulatoria. Ello provoca la retención exacerbada de sodio y agua que, unido a la trasudación linfática secundaria a la HTP, explica la formación de ascitis. El desarrollo de ascitis indica un mal pronóstico, dado que la mortalidad es aproximadamente de 40% al año y de 50% a los dos años.

- **Encefalopatía hepática.** Esta complicación se explica en gran medida por la presencia de cortocircuitos porto-sistémicos y por la insuficiencia hepática. Se caracteriza por una disfunción cerebral, responsable de un conjunto de síntomas neuropsiquiátricos (que van desde conductas inapropiadas y somnolencia hasta el coma). Los mecanismos fisiopatológicos de su desarrollo no están del todo aclarados, si bien la hiperamonemia es esencial para su aparición. Se ha demostrado que la mutación del gen de glutaminasa, la puntuación de Child-Pugh elevada y la presencia de encefalopatía se asocian a la presencia de encefalopatía hepática (42).

### **Fisiopatología del síndrome de hipertensión portal**

El síndrome de HTP se caracteriza por la existencia de un aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio portal. En un sistema hidrodinámico, la presión portal viene determinada por la interrelación entre el flujo sanguíneo portal ( $Q$ ) y la resistencia ( $R$ ) que se opone al mismo. De acuerdo con la *ley de Ohm*, el gradiente de presión ( $\Delta P$ ) entre dos puntos ( $P1$  y  $P2$ ) en un vaso sanguíneo queda

definido por la ecuación:  $\Delta P = P1 - P2 = Q \times R$ . En el sistema venoso portal este gradiente viene expresado por la diferencia entre la presión portal y la presión de las venas suprahepáticas (equivalente a la existente en la vena cava inferior). Este gradiente representa la perfusión efectiva del hígado. De esta forma, la presión portal puede aumentar a consecuencia de un aumento en el flujo sanguíneo, de una elevación de la resistencia vascular o de la combinación de ambos factores.

### **Aumento de la resistencia al flujo portal**

El aumento de la resistencia frente al flujo sanguíneo portal es el factor principal en la fisiopatología de la HTP y puede tener lugar en cualquier punto del sistema venoso portal. La resistencia que se opone al flujo sanguíneo se define mediante la *ley de Poiseuille*:  $R = 8.n.L/r^4$ , en la que  $n$  es el coeficiente de viscosidad de la sangre,  $r$  es el radio del vaso y  $L$  es su longitud. Dado que la longitud de los vasos no es variable y la viscosidad de la sangre se mantiene relativamente constante en ausencia de cambios en el hematocrito, el factor más determinante de la resistencia vascular es el radio del vaso. De esta manera, pequeñas variaciones de su calibre (nótese que en la ley de *Poiseuille* el radio del vaso está elevado a la cuarta potencia) pueden ocasionar cambios importantes de las resistencias vasculares y del gradiente de presión (11). En este sentido, podemos afirmar que los dos factores principales involucrados en el establecimiento y mantenimiento de la HTP son: el aumento de la resistencia vascular intrahepática y el incremento del flujo sanguíneo esplácnico.

Tradicionalmente se pensaba que el aumento de la resistencia vascular se debía exclusivamente a un factor mecánico, ligado a la distorsión de la arquitectura vascular originada por la fibrosis, los nódulos de regeneración y fenómenos de microtrombosis u oclusión vascular. Sin embargo, en la actualidad es bien conocido que, además del componente relativamente fijo del incremento de la resistencia vascular, se añade otro componente dinámico, dependiente de la contracción activa de las CEH perisinusoidales, que se activan en la cirrosis hepática y desarrollan capacidad contráctil que les permite funcionar como pericitos sinusoidales (43). También se incluye a los miofibroblastos periportales y las células del músculo liso de las vénulas portales (44). Su capacidad contráctil es especialmente relevante en situaciones de lesión hepática, ya que su función en hígados sanos es la de actuar como células de depósito de retinoides y regular el recambio de la matriz extracelular (45). Además, se ha sugerido que la contracción del lecho vascular post-sinusoidal podría contribuir de forma importante al aumento de la resistencia en el hígado cirrótico y participar en la formación de ascitis en el modelo experimental de cirrosis en ratas (46).

En 1985, *Bathal y Grossmann* (43) propusieron que un 30% del aumento de la resistencia intrahepática en la cirrosis era explicado por este componente funcional; sin embargo, no existen estudios convincentes que hayan cuantificado este valor *in vivo* (7). Tampoco se conoce si la importancia de los trastornos funcionales se modifica a lo largo de la historia natural de la cirrosis.

La resistencia vascular hepática puede variar en respuesta a factores vasoactivos y farmacológicos. Se ha comprobado que en el hígado cirrótico existe

un fenómeno de disfunción endotelial consecuencia de una insuficiente producción de factores vasodilatadores endógenos, como el óxido nítrico (ON) (47, 48), junto con el aumento de factores vasoconstrictores, como el tromboxano A<sub>2</sub>, la endotelina y el sistema renina-angiotensina. Estas alteraciones se ven amplificadas por el hecho de que, respecto al hígado normal, la respuesta de la circulación hepática a vasoconstrictores se encuentra aumentada (46, 49, 50), y la respuesta a los vasodilatadores disminuida. La respuesta aumentada a vasoconstrictores está relacionada con diversas alteraciones como: el aumento en la cantidad de tejido contráctil (activación de las CEH y aumento de miofibroblastos), el déficit de sustancias vasodilatadoras, el aumento de la densidad o cambio de la densidad de los receptores para los vasoconstrictores y la producción inadecuada de otras sustancias vasoconstrictoras. La endotelina es probablemente el vasoconstrictor más estudiado en la circulación intrahepática. A pesar de ello, su papel real en la HTP aún no está dilucidado. No obstante, existe evidencia de que tanto las concentraciones circulantes de endotelina como su producción intrahepática están aumentadas en la cirrosis (51-53) y es capaz de estimular la contracción de las CEH (53), disminuir el diámetro sinusoidal en un 25% (54), y aumentar la resistencia intrahepática del hígado cirrótico (52).

Los mecanismos implicados en el déficit de producción de ON intrahepático en la cirrosis no están aclarados, si bien se sabe que tiene un papel clave en la regulación del flujo sanguíneo sinusoidal y tono vascular hepático, así como en la vasodilatación arterial esplácnica y sistémica. La tensión de cizallamiento provocada por la fuerza de fricción de la sangre en el interior de los sinusoides es

uno de los estímulos fisiológicos más potentes de la producción de ON derivado de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) en los sinusoides hepáticos (55). Este hecho permite que grandes cambios en el flujo hepático, como por ejemplo los inducidos tras la ingesta de alimentos, ocasiona pequeños cambios en la presión portal (56). Por otra parte, la mayoría de los estudios indican que la reducción de la producción de esta molécula ocurre, no por la disminución de las concentraciones de la proteína eNOS hepática, sino por efectos sobre los pasos necesarios para activar la proteína eNOS existente. Esta enzima se ha encontrado tanto normal como disminuida, mientras que la disminución de su actividad ha sido un hallazgo constante (11). Se ha propuesto que la caveolina-1 da lugar a una disminución de la actividad de la eNOS y una disminución del síntesis de ON (57). También se ha demostrado que la circulación intrahepática en la cirrosis responde inadecuadamente al ON, siendo los mecanismos responsables de este hecho aún inciertos (58).

### **Hiperemia esplácnica y circulación hiperdinámica**

Un evento de gran relevancia en la aparición de algunas de las complicaciones del síndrome de HTP como la ascitis o el síndrome hepatorenal, es el desarrollo de una alteración de la hemodinámica sistémica caracterizado por un estado de hiperemia esplácnica que contribuye y perpetúa la hipertensión del sistema. A diferencia de lo que ocurre en la circulación hepática, en la circulación sistémica y especialmente en el lecho esplácnico, los vasos se encuentran congestivos y con un flujo aumentado. Numerosos estudios realizados en pacientes cirróticos y en

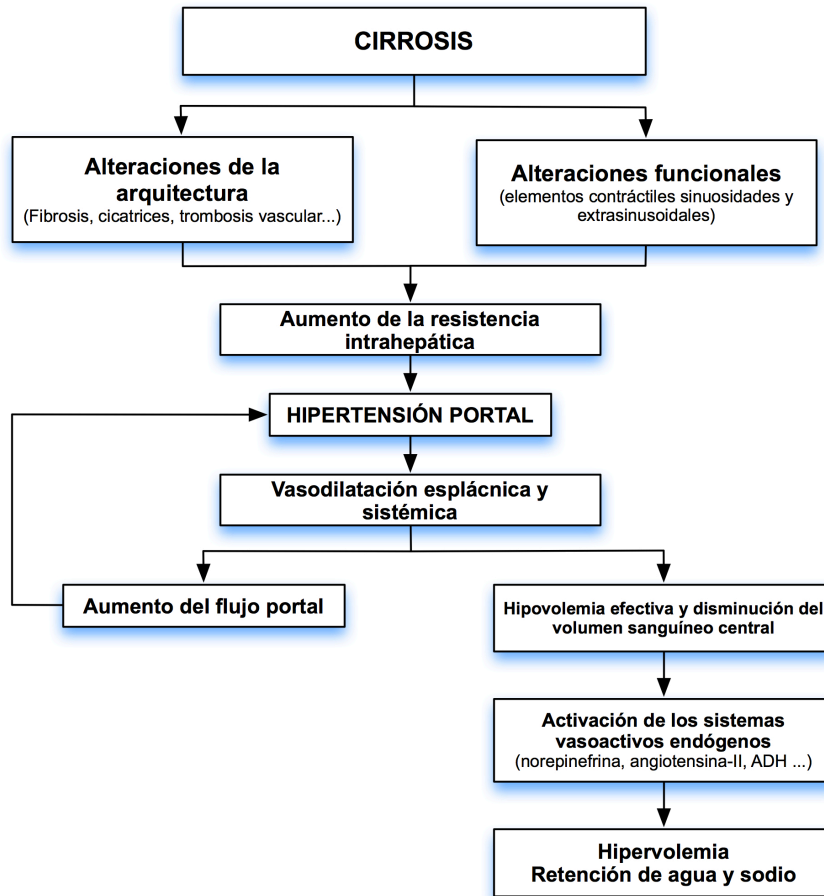
modelos animales, han demostrado que la vasodilatación esplácnica es el resultado de la sobreproducción de vasodilatadores endógenos locales y sistémicos asociado a una disminución de la respuesta a los vasoconstrictores (59). Entre los vasodilatadores del sistema esplácnico se encuentran: el glucagón, los endocannabinoides, los ácidos biliares, el péptido relacionado al gen capsaisina, la calcitonina, el ON, el monóxido de carbono y las prostaglandinas. Sin embargo, ninguno de estos mediadores por sí solos son responsables del origen de este fenómeno. Por otra parte, la neoangiogénesis mesentérica y el proceso de remodelado vascular también parecen jugar un papel importante (60, 61). Finalmente, se cree que el sistema nervioso simpático está involucrado en la patogénesis de la circulación hiperdinámica asociada a la HTP, no obstante su naturaleza e importancia no han sido completamente entendidos.

Estas alteraciones hemodinámicas conducen a un estado progresivo de *circulación hiperdinámica*, que viene definido por una marcada reducción de las resistencias vasculares sistémicas, hipotensión arterial y aumento del gasto cardíaco (12, 62). El origen de la *circulación hiperdinámica* aún no se ha entendido completamente, pero se han involucrados diferentes factores que también conducen al desarrollo de ascitis. La disfunción endotelial y la vasodilatación progresiva son centrales en su patogénesis, así como los efectos perjudiciales observados en múltiples órganos por acción del ON (y otros vasodilatadores) (62, 63). El aumento del gasto cardíaco es debido a un aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen circulante total, mientras que la reducción de la presión arterial se debe a una reducción en las resistencias vasculares sistémicas. La

*circulación hiperdinámica* está mediada, no sólo por la vasodilatación de la circulación periférica y esplácnica, sino por la expansión del volumen sanguíneo (64). La vasodilatación arterial y esplácnica llevan a una disminución del volumen sanguíneo central, causando una hipovolemia arterial efectiva, que a su vez va a estimular a los receptores cardiopulmonares de volumen y barorreceptores, activando los sistemas nervioso simpático, renina-angiotensina-aldosterona y arginina-vasopresina. El resultado de la estimulación de los mediadores de estos sistemas es la retención de sodio y agua por los riñones y como consecuencia la expansión del volumen plasmático (**Figura 3**).

Una de las consecuencias de esta situación es el aumento del flujo sanguíneo por el sistema portocolateral, que contribuye de forma importante al mantenimiento y agravamiento de la HTP (65, 66). En esta fase, la circulación colateral puede derivar hasta el 90% de la sangre que se introduce en el sistema portal. Bajo estas circunstancias es obvio que las resistencias de los vasos colaterales tienen un impacto directo sobre la presión portal. A pesar de que la formación de colaterales porto-sistémicas sea un mecanismo compensatorio, los efectos clínicos son deletéreos para el paciente, ya que la circulación colateral es responsable de las complicaciones de la HTP, como son la encefalopatía hepática, el desarrollo de varices esófago-gástricas (presentes en el momento del diagnóstico de cirrosis hasta en el 40% en pacientes compensados y en el 60% de los pacientes con ascitis) (67, 68), la hemorragia por varices y la sepsis secundaria a traslocación bacteriana desde la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos.

Figura 3: Factores implicados en la fisiopatología de la HTP.



### HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA Y UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN PORTAL

El síndrome de HTP es la causa de la mayor parte de las complicaciones de la cirrosis hepática y el fenómeno más importante en determinar el pronóstico de esta enfermedad. Como ya hemos detallado anteriormente, definimos HPCS cuando el GPVH excede un nivel umbral de 10 mmHg. Valores de GPVH entre 5 y 9 mmHg corresponden a HTP preclínica (69, 70).

La disminución del GPVH por debajo de los 12 mmHg o del 20% con respecto al valor basal se asocia a una menor incidencia de hemorragia por varices, a otras complicaciones asociadas a la HTP e incluso disminución de la mortalidad tanto en profilaxis primaria como secundaria para hemorragia por HTP (71, 72). También se ha demostrado que el GPVH es un marcador pronóstico en otros escenarios clínicos como el fallo hepático tras cirugía hepática en el CHC (73), la muerte intrahospitalaria en pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave (74), la predicción de mortalidad en pacientes descompensados (75), la predicción de descompensación en pacientes con cirrosis compensada (14) y más recientemente el riesgo de progresión de la enfermedad hepática tras el TH en pacientes con infección por el VHC (76).

La estimación de la presión portal se lleva a cabo mediante la determinación del GPVH, que se realiza a través del cateterismo de las venas suprahepáticas. Es un procedimiento seguro con una incidencia baja de complicaciones y con un éxito técnico cercano al 95% (77). Esta técnica consiste en la determinación del gradiente entre la presión suprahepática libre (PSHL) y la presión suprahepática enclavada (PSHE), mediante la introducción de un catéter por vía femoral o yugular hasta la vena suprahepática donde se enclava a través de un catéter balón, que dispone de un balón en su extremo distal que al ser insuflado ocluye completamente la vena suprahepática. Una vez que la vena está ocluida, se produce estasis de la sangre de todo el parénquima hepático que drena por esa vena. Al llegar a una situación de equilibrio, la presión que se registra en el extremo distal del catéter es la PSHE y es equivalente a la presión sinusoidal.

Posteriormente, el balón se desinfla y se registra la PSHL, que es una estimación de la presión en la vena cava inferior. La diferencia entre la presión de PSHE y la PSHL corresponde al GPVH (12).

Para llevar a cabo la medición del GPVH se requiere de tecnología e infraestructura específicas, junto al correspondiente personal altamente entrenado para este fin. Se realiza en salas de hemodinámica equipadas con rayos X. Debido a su alto coste y al hecho de que se trata de una técnica invasiva se ha limitado su generalización en todos los centros hospitalarios y su aplicación en la práctica clínica diaria. Por ello, durante los últimos años ha surgido un creciente interés en disponer de métodos alternativos no invasivos, sencillos y reproducibles que permitan detectar precozmente a pacientes con HTP. Tomando en cuenta que la historia natural de las enfermedades hepáticas crónicas tiene una secuencia, que generalmente se cumple (daño hepático-fibrosis/cirrosis-HTP), no es de extrañar que se hayan probado marcadores de fibrosis como indicadores de HTP. Existen diferentes métodos basados en dos enfoques distintos: 1) Un enfoque "biológico" basado en la medición de marcadores séricos de fibrosis, que no es tema central de nuestro trabajo de investigación, y 2) Un enfoque "físico" basado en la medición de la rigidez hepática, para lo cual la elastografía transitoria (ET) ha sido la técnica pionera utilizada (78). A continuación, describiremos más ampliamente esta técnica y un resumen de la evidencia más relevante de la cual disponemos en la actualidad.

## **ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA**

Desde el año 2003 se viene desarrollado una técnica basada en la evaluación de la elasticidad hepática, llamada elastografía transitoria (ET) o “elastografía por pulso uni-dimensional”, comercializada con el nombre de FibroScan® por la empresa Echosens (París, Francia). Esta técnica se basa en la medición de la elasticidad del tejido por ultrasonidos, midiendo la velocidad de propagación de una onda mecánica dentro del parénquima hepático (79). El pulso mecánico produce una onda elástica de baja frecuencia (50Hz) que se transmite a través del tejido. La onda de ultrasonidos mide la velocidad de propagación de la onda elástica en metros/segundo (m/s); así la velocidad de propagación de dicha onda es directamente proporcional a la rigidez del tejido, siendo más rápida cuanto más duro o rígido sea. El resultado se expresa en unidades de kilopascal (kPa) (80). La técnica es muy sencilla y rápida (puede tardar menos de 5 minutos), no es invasiva ni dolorosa para el paciente, y con inmediatez de los resultados, que son operador-independientes. Se puede realizar por profesional sanitario, médico o no médico, debidamente entrenado para llevar a cabo el procedimiento, aunque los resultados deben ser interpretados por un clínico. Sin embargo, la exactitud de los resultados requiere una cuidadosa interpretación de los datos, basado en los criterios de validez propuestos por el fabricante, que son: 1) al menos 10 mediciones válidas, 2) una tasa de éxito (cociente entre las mediciones válidas y número total de mediciones) mayor de 60%, y 3) un rango intercuartílico (RIQ) menor de 30% del valor mediano (RIQ/medición de rigidez hepática  $\leq$  30%) (81).

El volumen de parénquima hepático evaluado mediante ET es 100 veces superior al de la biopsia hepática (BH) y por lo tanto es mucho más representativo del parénquima hepático (82), evaluando áreas de que se aproximan a un cilindro de 1 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud, con una profundidad de medición por debajo de la superficie de la piel de 25 y 65 mm, distancia que evita la interferencia en la medición del tejido celular subcutáneo y la cápsula hepática en la mayoría de los adultos.

Los estudios sugieren que es una prueba altamente reproducible y segura con una alta concordancia global inter e intraobservador, pero los factores relacionados con el paciente y con la enfermedad hepática pueden tener un efecto negativo en la reproducibilidad de la misma (83). Desde el punto de vista técnico puede ser difícil obtener registros en pacientes con espacios intercostales pequeños o con obesidad (IMC > 28-30 Kg/m<sup>2</sup>). Una nueva sonda (XL) ha sido desarrollada para superar las limitaciones del sobrepeso y obesidad.

En un estudio realizado en el año 2010 (84) que incluyó 13.369 exploraciones, se obtuvo una proporción de fracasos en la obtención de una medida válida hasta en un 16% de los casos. Los factores que se relacionaron significativamente con la ausencia de registro de la ET fueron un índice de masa corporal elevado (> 30 Kg/m<sup>2</sup>) y la falta de experiencia del explorador (< 500 exploraciones realizadas).

Por otra parte, existen diferentes factores que pueden aumentar la rigidez hepática y atenuar la onda de transmisión. Los factores que aumentan la rigidez son la necrosis hepatocelular, como en el caso de pacientes con hepatitis aguda grave o la hepatitis B agudizada (85-87), la congestión venosa por insuficiencia

cardíaca (88, 89) y la dilatación de las vías biliares (90). Los factores que atenúan la onda de transmisión son la esteatosis hepática (91) y la presencia de cirrosis micronodular (92).

Antes de dar por válido el resultado de ET es importante tener en cuenta la posición del paciente, la colocación de la sonda, las mediciones individuales y los casos en que podamos obtener valores anómalos o ausencia de registro. En los casos en que las determinaciones no sean óptimas es recomendable repetir la exploración y utilizar otro método no invasivo, o incluso, realizar una BH si los resultados son incongruentes. Es de destacar que el registro es casi imposible en pacientes con ascitis, ya que el líquido no permite la propagación de la onda.

### **Aplicaciones clínicas de la elastografía transitoria**

- **Elastografía transitoria como predictor de fibrosis hepática**

Clásicamente se ha considerado la BH como una herramienta fundamental en el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades hepáticas (93), siendo el método de referencia para determinar el grado de fibrosis. La utilidad de la biopsia no sólo radica en la posibilidad de llegar a un diagnóstico histológico, sino que permite además excluir otras enfermedades y evaluar el grado de lesión (inflamación, fibrosis, esteatosis, etc).

El estadio de fibrosis muestra la gravedad de la lesión hepática, por lo que se han propuesto diversas escalas para la graduación de la misma. Las más conocidas son la de Badossa-METAVIR que valora la fibrosis del 0 al 4 (F0:

ausencia de fibrosis, F1: fibrosis portal, F2: fibrosis periportal, F3: fibrosis en puentes y F4: cirrosis) y la de Ishak et al (modificación de la original de *Knodell et al*) que valora la fibrosis en una escala del 0 al 6 (0: Fibrosis ausente, 1: Fibrosis en algunas áreas portales +/- septos fibrosis pequeños, 2: Fibrosis en la mayoría de áreas portales +/- septos fibrosis pequeños, 3: Puentes porto-portales ocasionales, 4: Puentes porto-portales marcados y porto-centrales, 5: Puentes porto-portales y porto-centrales marcados con nódulos incompletos ocasionales y 6: Cirrosis probable o definitiva). La evaluación de la fibrosis en la BH es controvertida por diferentes razones. La principal es que el fragmento de tejido que se obtiene es muy pequeño y únicamente representa 1/50.000 del volumen hepático, dando lugar a errores de muestreo ya que la distribución de la fibrosis en el parénquima hepático suele ser heterogénea. Su interpretación, además, puede variar según la calidad de la muestra y la experiencia del observador, así se calcula que la tasa de errores de la BH puede llegar hasta un 25%, incluso interpretadas por patólogos expertos (94). Otra de las limitaciones de la BH es su limitada aplicabilidad en el seguimiento de la fibrosis (regresión o progresión), debido a que se trata de una técnica invasiva asociada a cierto grado de morbimortalidad. En cuanto a las complicaciones, el dolor puede aparecer hasta en el 80% de los pacientes. Con menos frecuencia se asocia a complicaciones graves como hematomas (1/500 casos) o hemoperitoneo (1/2.500) e incluso fallecimiento (1/10.000) (93). Estas importantes limitaciones han impulsado la búsqueda de métodos alternativos que permitan cuantificar el grado de fibrosis de manera no invasiva. Algunas pruebas de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética,

presentan una sensibilidad y especificidad superiores al 80% para identificación de fibrosis avanzada y cirrosis basándose en alteraciones morfológicas específicas como la presencia de nódulos de regeneración o datos indirectos de HTP. Sin embargo, tienen la desventaja de no poder identificar estadios iniciales o intermedios de fibrosis (95, 96). Por otra parte, en la última década se ha prestado gran atención hacia los marcadores serológicos directos e indirectos para el estudio de la fibrosis hepática. De estos los más utilizados son los indirectos, que no se relacionan directamente con el proceso de fibrosis hepática, pero pueden identificar o excluir con precisión pacientes con enfermedad avanzada. Como ejemplo de estos marcadores tenemos: índice APRI (plaquetas y AST) (97), índice FIB-4 (plaquetas, ALT y AST) (98), índice Forns (plaquetas, GGT, colesterol y edad) (99) y Fibrotest (GGT, bilirrubina, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina y apolipoproteína-1) (100). Estos índices han sido extensamente evaluados en pacientes con hepatitis C crónica. Permiten clasificar de forma correcta aproximadamente al 30-50% de los pacientes. No obstante, su fiabilidad es baja para diferenciar estadios de fibrosis intermedios (79).

Es importante destacar que la prueba diagnóstica ideal para el estudio del hígado debe ser simple, no invasiva, barata, accesible y segura en cuanto a las mediciones e interpretación de los resultados (101). En este sentido, una herramienta atractiva para valorar el grado de fibrosis hepática es la ET.

Como ocurre con otros métodos no invasivos, la mayoría de los estudios que han evaluado la precisión de la ET para identificar fibrosis y cirrosis se han realizado en pacientes con hepatitis crónica C (102-105), aunque también se

dispone información en hepatitis crónica por virus B (106, 107), enfermedades hepáticas colestásicas (108), por consumo de alcohol (92, 109), esteatohepatitis no alcohólica (110, 111), hemocromatosis (112, 113), enfermedad de Wilson (114), hepatitis C postrasplante (115) y pacientes co-infectados con el VHC y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (116).

Los primeros estudios con el FibroScan® demostraron una excelente correlación entre el grado de fibrosis y la rigidez hepática. Los dos estudios clásicos en pacientes con hepatitis crónica C son los de *Ziol et al* (104) y *Castera et al* (105).

*Ziol et al* (104) compararon prospectivamente, en un estudio multicéntrico, la precisión diagnóstica de la ET con la BH en 327 pacientes con hepatitis C crónica, observando que los puntos de corte de 8.7 y 14.5 kPa eran los más óptimos para identificar pacientes con F2 y F4, respectivamente. También observaron que la capacidad diagnóstica de la ET aumentaba cuanto mayor era el grado de fibrosis. Es así como el área bajo la curva ([AUC], acrónimo en inglés “*Area Under the Curve*”) fue de 0.79, 0.91 y 0.97 para estadios > F2, > F3 y = F4. Cuando se comparó la posibilidad de tener un estadio mayor de fibrosis que F2 (F0 y F1 vs F2, F3 y F4) con un punto de corte de 8.8 kPa, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo positivo (VPP) de la prueba fue de 0.56, 0.91, 0.56 y 0.88 respectivamente, lo cual genera un área de incertidumbre debido a que pueden existir sujetos que con valores bajos de ET que pueden tener fibrosis significativa en la biopsia.

*Castera et al* (105) demostraron que la combinación de la ET con el Fibrotest era superior si se comparaba con cada uno de los métodos por separado, para

identificar pacientes con fibrosis. El 95% de los pacientes con un valor de ET  $\geq 7.1$  kPa presentaban fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ) en la BH.

Varios estudios multicéntricos con un número elevado de mediciones en pacientes con diferentes enfermedades crónicas del hígado, han demostrado la alta fiabilidad de la ET para identificar cirrosis hepática (92, 117). Uno de estos estudios es el de *Ganne-Carrié et al* (92), quienes evaluaron a 775 pacientes con diferentes enfermedades crónicas del hígado y observaron un AUC de 0.95 para identificar a pacientes con cirrosis hepática. La mediana de la ET fue de 27.4 y 6.3 kPa en los sujetos con y sin cirrosis, respectivamente. Un valor de ET  $\geq 14.6$  kPa identificó el 90% de los pacientes con cirrosis hepática, con un VPP de 0.9. Tras analizar a los pacientes con discrepancia entre la ET y la biopsia ( $n=80$ ) se observó que los pacientes con ET  $> 14.6$  kPa ( $n=45$ ) presentaban fibrosis avanzada en el 60% de los casos y fibrosis significativa en el 22%. Contrariamente, los pacientes con cirrosis y ET  $\leq 14.6$  kPa ( $n=35$ ) presentaban ausencia o leve grado de actividad fibrótica en el 71% de los casos y macronódulos en el resto de los pacientes (29%). Estos autores sugieren que la ET es más exacta para excluir la cirrosis que para diagnosticarla.

En cuanto al papel de la ET en la evaluación de pacientes con hepatitis crónica B, *Marcellin et al* (106) evaluaron esta técnica en una cohorte de 202 pacientes con infección por el VHB, demostrando la una elevada fiabilidad de la ET (AUC: 0.81) para identificar a pacientes con fibrosis significativa ( $F \geq 2$ ). Asimismo, obtuvieron un valor óptimo de ET para fibrosis significativa de 7.2 kPa, que es muy similar al descrito en pacientes con hepatitis crónica C. Sin embargo, hay que tener en

cuenta que el nivel de transaminasas y la realización de tratamiento antiviral pueden modificar los valores de ET en pacientes con hepatitis por el virus B (118).

- **Elastografía transitoria como predictor de varices esofágicas**

A todos los pacientes con cirrosis hepática se les debe realizar cribado de varices esofágicas con una endoscopia digestiva alta (Baveno V, 2010) (119). El interés por diagnosticar la presencia de varices esófago-gástricas en estos pacientes, reside en el hecho de que la complicación más grave y letal de la HTP es el sangrado varicoso. No existe ninguna duda de que el mejor método para valorar la presencia y gravedad de las varices es la endoscopia digestiva alta. Es bien conocido que los factores de riesgo de sangrado por varices son: el tamaño de las varices (> 5mm de diámetro), la presencia de puntos rojos y la cirrosis avanzada (Child-Pugh C) (119). En estos grupos de pacientes está indicada la profilaxis primaria, preferentemente con beta-bloqueantes no cardiosselectivos y, en aquellos con contraindicación o intolerancia farmacológica, con ligadura endoscópica con bandas. Partiendo del hecho de que la endoscopia es una prueba costosa e invasiva, pudiendo ser mal tolerada por el paciente si se realiza sin sedación, se han ido investigando métodos mínimamente invasivos para su diagnóstico. Por otro lado, en los últimos años se ha ido perfeccionando la tecnología de la cápsula endoscópica para obtener modelos aptos para el estudio del esófago, con una sensibilidad de 84% y una especificidad de 88% en el diagnóstico global de las varices, mientras que para diferenciar varices grandes o con puntos rojos de las pequeñas, la sensibilidad y especificidad es del 79 y 96%,

respectivamente (120). Por lo tanto, la cápsula podría ser una opción en pacientes que no toleran o se niegan a realizarse una endoscopia oral.

Asimismo, se ha investigado el papel de la ET para predecir la presencia y tamaño de las varices esófago-gástricas (121-125). En este sentido se han llevado a cabo varias estudios que han demostrado la existencia de una correlación significativa entre la ET y la presencia de varices esofágicas, pero cuando se evaluó el papel de la ET para predecir el tamaño de las mismas, la especificidad fue baja.

Un estudio clásico es el de *Castéra et al* (121), que es el que mejor representa la cohorte de pacientes en quienes fue necesario realizar el cribado de varices. Todos los pacientes (n= 70) fueron clase A de la clasificación de Child-Pugh y tenían cirrosis hepática secundaria al VHC. Ellos demostraron que los valores de la ET aumentaban al aumentar el grado de las varices. Los resultados obtenidos mostraron que el punto de corte de 21.5 kPa fue el más preciso para predecir la presencia de varices, y un valor de 30.5 kPa, lo fue para predecir varices grandes.

Otro estudio interesante fue el realizado por *Kim et al* (126), quienes propusieron un nuevo modelo predictor, llamado "*Liver stiffness-spleen diameter to platelet ratio score (LSPS)*" para intentar mejorar la capacidad predictiva de la ET al incorporar nuevos parámetros no invasivos que reflejan la presencia de HTP. Globalmente, este modelo tuvo una excelente precisión diagnóstica para predecir varices con alto riesgo de sangrado (AUC: 0.95, VPN 94.7%, VPP 93.3%). Posteriormente se empleó este modelo en otra serie de 577 pacientes con cirrosis por hepatitis B (127), obteniendo una alta precisión para predecir la presencia de hemorragia por

varices en aquellos pacientes con un LSPS (producto de la ET x tamaño del bazo/plaquetas)  $\geq 5.5$ , siendo el punto de corte de 6.5 un factor de riesgo independiente de hemorragia. Otro estudio que es importante mencionar es el de *Berzigotti et al* (128), en el que se valoró la utilidad de diferentes variables de fácil obtención (plaquetas, diámetro esplénico, rigidez hepática) y la combinación de las mismas (cociente entre las plaquetas y el tamaño del bazo, y LPSP) para identificar pacientes con HPCS y varices esofágicas. El análisis incluyó dos nuevos modelos estadísticos: el “*PH risk score*” y “*varices risk score*”, aplicados a una cohorte de entrenamiento de 117 pacientes con cirrosis compensada de diferentes etiologías y posteriormente validado en una serie de 56 pacientes de similares características. Los autores observaron que ambos “*scores*” fueron superiores a las otras pruebas no invasivas para identificar a pacientes tanto con HPCS como con varices esofágicas (AUC: 0.909 y 0.882, respectivamente), clasificando correctamente el 85% de los pacientes en la serie de entrenamiento y el 75% en la serie de validación.

Finalmente, se ha publicado de modo reciente un estudio cuyo objetivo fue evaluar la correlación existente entre la rigidez esplénica, medida mediante elastografía, y la HTP (129), junto con la probabilidad de predecir la presencia de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada. El estudio incluyó un total de 100 pacientes a los que se les realizó elastografía hepática, elastografía esplénica, medición del GPVH, gastroscopia y biopsia hepática. Los resultados mostraron un punto de corte de superior de 41.3 kPa para descartar varices esofágicas con una sensibilidad de 98%, y una especificidad del 66%; y con un

punto de corte de 40 kPa para descartar un GVPH superior a 10mmHg con una sensibilidad de 98% y una especificidad del 74%. Este estudio podía tener importantes implicaciones clínicas en el manejo del paciente con HTP, en los que la ET podría aportar beneficio en coste-efectividad de los programas de cribado de varices esofágicas. Sin embargo, el inconveniente de emplear la ET como herramienta predictiva de varices esofágicas de cualquier tamaño es que su especificidad es baja en la mayoría de las series publicadas (menor del 40%) lo cual conlleva a la aparición de una zona de incertidumbre. Asimismo, debemos considerar es que el riesgo de sangrado de las varices, no solamente depende de su tamaño, sino de la presencia de puntos rojos y del grado de disfunción hepática. Por estos motivos, en la actualidad la endoscopia digestiva no ha podido ser reemplazada por la ET requiriéndose, probablemente, más estudios para conocer mejor el papel de esta última en el contexto del diagnóstico de varices esofago-gástricas.

- **Elastografía transitoria como predictor de hipertensión clínicamente significativa**

En el momento actual, el estándar oro para la estimación de la presión portal es la medida del GPVH (130). Se ha demostrado una excelente correlación entre la medida del GPVH y la medida directa de la presión portal, principalmente en los pacientes con hepatopatía viral y alcohólica (109, 123). A pesar de que es el método por excelencia para medir la presión portal, se trata de un método invasivo que requiere de material y personal especializados. Por este motivo, se ha

evaluado la capacidad de otros métodos no invasivos, como la ET, para predecir HPCS, con resultados prometedores (109, 123, 124, 131), pero con discrepancia en relación al valor del punto de corte óptimo, limitando el uso de la ET en este contexto. Estos estudios se realizaron en pacientes con enfermedad hepática de diferente grado de evolución (uno en pacientes con CHC) y con diferente proporción de etiología viral (hepatitis C). Los mejores puntos de corte obtenidos para predecir HPCS fueron considerablemente diferentes (**tabla 3**).

**Tabla 3: Estudios que han valorado los valores diagnósticos de elastografía transitoria para predecir HPCS.**

Estudio	Características de los pacientes	N (% HPCS)	Mejor punto de corte propuesto (kPa)	Sensibilidad	Especificidad
<b>Carión, 2006</b>	Pacientes trasplantados hepáticos (100% VHC)	27 (21)	8.74 *	90	81
<b>Vizzutti, 2007</b>	Sospecha de cirrosis (23% F3), 100% VHC, 8% Child C	61 (77)	13.6	97	92
<b>Bureau, 2008</b>	59% cirrosis, 35% viral, 14% Child C	150 (51)	21	90	93
<b>Lemoine, 2008</b>	100% cirrosis, 48% viral	VHC: 44 (77) Alcohol: 48 (83)	20.5 34.9	63 90	70 88
<b>Llop, 2012</b>	100% cirrosis, 79% viral, 100% HC	79 (41)	13.6 21	91 53	57 91

\* El punto de corte de 8.74 kPa obtenido en este estudio fue el más óptimo para predecir HTP (GPVH  $\geq$  6mmHg). No obtuvieron punto de corte para predecir HPCS (GPVH  $\geq$  10mmHg).

De los estudios expuestos, *Vizzutti et al* (123) evaluaron el papel de la ET para predecir tanto la HPCS como la presencia de varices esofágicas en pacientes con hepatitis crónica por VHC. Se estudiaron 61 pacientes y observaron una correlación positiva entre el GPVH y la rigidez hepática ( $r = 0.81$ ). La sensibilidad,

especificidad, VPP y VPN fue de 97, 92, 97 y 92%, respectivamente, utilizando un punto de corte  $\geq 13.6$  kPa; y 94, 81, 86 y 91% para un valor de 17.6 kPa. El VPN y la sensibilidad para predecir un GPVH  $\geq 12$  mmHg, fue de 91 y 94%, respectivamente. Estos autores demostraron que la correlación entre el GPVH y la ET era más estrecha cuando el gradiente no excedía valores por encima de 10 y 12 mmHg (coeficiente de correlación de 0.81 y 0.91). Una vez superado el umbral de los 12 mmHg para el GPVH, la relación se reducía considerablemente (coeficiente de correlación de 0.35). Los autores de este estudio plantearon que la pérdida de correlación a partir de cierto umbral se podría deber a fenómenos hemodinámicos como la circulación hiperdinámica, la vasodilatación esplácnica y la resistencia que las colaterales porto-sistémicas oponen al flujo sanguíneo portal, lo que contribuye al aumento de la presión portal de manera independiente del grado de desestructuración hepática. Por tanto, estos factores constituyen importantes mecanismos que pueden afectar a la presión portal de forma independiente con un diferente impacto en los diferentes pacientes. En sus resultados también encontraron que la capacidad de la ET para predecir la presencia de varices esofágicas y distinguir entre los diferentes grados fue pobre, al igual que la mayoría de los autores.

Posteriormente, en el estudio de *Bureau et al* (124) se observó una elevada correlación entre la medición de la rigidez hepática y la presencia de HPCS en 150 pacientes con enfermedad hepática crónica de diferentes etiologías (35% por VHC). Además, se correlacionaron parámetros de laboratorio (bilirrubina, GGT, transaminasas, plaquetas, albúmina sérica e índice de protrombina) con el grado

de rigidez hepática. El mayor coeficiente de correlación fue entre la rigidez hepática y el índice de protrombina. Del total de pacientes evaluados, 89 fueron cirróticos, de los cuales el 77% se encontraba en situación compensada y 76 pacientes presentaban un GPVH  $\geq$  10 mmHg (51%). El valor de corte óptimo para predecir HPCS fue de 21 kPa con una precisión diagnóstica del 92% y con valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 90, 93, 93 y 91%, respectivamente. Cincuenta y ocho pacientes presentaron un valor de ET  $>$  21 kPa y un índice de protrombina  $<$  82.5%. De estos pacientes sólo 2 tuvieron un GPVH  $<$  10 mmHg. En su estudio, el valor predictivo de la ET fue mejor para determinar HPCS que para valorar la presencia de varices y varices grandes, al igual que *Vizzutti et al.*

*Lemoine et al* (109), estudiaron la ET para predecir HPCS en pacientes con cirrosis compensada de etiología vírica (VHC) y alcohólica. Los puntos de corte óptimos fueron de 20.5 kPa y 34.9 kPa en pacientes con cirrosis vírica y por alcohol, respectivamente.

Por otra parte, *Llop et al* (131), investigaron la utilidad de la ET para predecir HPCS en pacientes con cirrosis compensada y CHC resecable. Evaluaron a 97 pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) con tumores hepáticos potencialmente resecables. Observaron una moderada correlación entre el GPVH y la rigidez hepática ( $r = 0.55$ ). Valores de rigidez hepática  $<$  13.6 kPa tuvieron alta sensibilidad (91%) pero baja especificidad (57%), para excluir HPCS; mientras valores de rigidez hepática  $\geq$  21 kPa tuvieron baja sensibilidad (53%) y alta especificidad (91%) para predecir HPCS. El 35% de los pacientes estudiados se

encontraron entre estos dos puntos de corte, es decir en una “zona gris” o área de incertidumbre diagnóstica.

A pesar de que la ET es una herramienta diagnóstica con múltiples ventajas que permite predecir la presencia de fibrosis hepática e HPCS, tiene limitaciones técnicas y relacionadas con la interpretación de los resultados. A raíz de los resultados obtenidos en el estudio de *Llop et al*, se puede observar que existe un área de incertidumbre diagnóstica en la que un porcentaje significativo de pacientes con cirrosis no pueden ser adecuadamente clasificados. Por otra parte, existen múltiples puntos de corte óptimos en diferentes estudios para la estimación de la fibrosis hepática y consecuentemente de HPCS; y no solo esto, sino que generalmente estos puntos de corte son adecuados para descartar o confirmar HPCS (extremos diagnósticos), pero no son tan precisos en las áreas intermedias. Partiendo de este hecho, es fundamental buscar herramientas diagnósticas complementarias que, combinándolas con los valores elastográficos, permitan al clínico determinar con mayor exactitud la probabilidad de presentar HPCS.

También hemos visto, con base en los resultados del estudio de *Vizzutti et al* (123), que la correlación entre la ET y el GPVH disminuye a partir del punto de corte de GPVH (10-12 mmHg). Asimismo, por el hecho bien conocido de que el grado de necroinflamación hepática (87), el aumento del FSH debido a la ausencia de ayuno (132) y la congestión hepática vascular secundaria a insuficiencia cardíaca derecha (89, 133) podrían sobreestimar los valores elastográficos, hemos pretendido identificar a través de la presente tesis, las variables biológicas,

bioquímicas y hemodinámicas potencialmente involucradas en la variabilidad de las determinaciones elastográficas.

La importancia de la ET en la práctica clínica para predecir la presencia de HPCS en pacientes con cirrosis compensada, fundamentalmente estaría sustentada en la posibilidad de evitar endoscopias digestivas para el cribado de varices en aquellos pacientes en los que se pudiera descartar la existencia de HPCS. Adicionalmente, otro de los beneficios sería poder predecir el riesgo de descompensación y el pronóstico de un importante número de pacientes, que a día de hoy no es posible valorar de forma rutinaria, en vista de que la medición del GPVH es una técnica limitada a ciertos centros y que incluso en aquellos centros en los que se dispone, no se realiza de forma rutinaria. Otra de las potenciales aplicaciones de la elastografía podría ser la evaluación de la respuesta farmacológica a betabloqueantes no cardiosselectivos, y de esta manera determinar el pronóstico de estos pacientes. Por lo tanto, existe un amplio campo de estudio relacionado con la ET.

## **II. JUSTIFICACIÓN.**

## II. JUSTIFICACIÓN

La mayor parte de los pacientes con cirrosis hepática desarrollan HTP, que es la más grave de sus complicaciones y se encuentra en la base fisiopatológica de las manifestaciones fundamentales de la enfermedad hepática descompensada, como la ascitis, la encefalopatía, la hemorragia varicosa y el síndrome hepatorenal,.

En los últimos años se ha descrito la existencia de determinados valores umbrales de presión portal a partir de los cuales se incrementa el riesgo de desarrollar descompensación de la cirrosis. Así, se ha acuñado el concepto de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS), definido por la existencia de un GPVH igual o superior a 10 mmHg. La importancia de este concepto radica en que ante valores de presión portal por debajo de dicho umbral, el riesgo de descompensación de la enfermedad hepática es claramente inferior al existente cuando se supera el mismo, y es tanto mayor cuanto más se eleva. Del mismo modo es conocido cómo la mejoría del gradiente de presión portal mediante el tratamiento etiológico de la enfermedad o el tratamiento con fármacos vasoactivos, tiene un importante valor pronóstico y se asocia a un menor riesgo de descompensación y de muerte. Por tanto el GPVH representa un excelente marcador surrogado de la historia natural de la cirrosis.

La medición del GPVH mediante cateterismo de las venas suprahepáticas es el método de elección para la estimación del grado de HTP. Se trata de un método invasivo no exento de riesgos, que además requiere personal específicamente entrenado y la disposición de una infraestructura adecuada. En consecuencia, su

aplicabilidad en la práctica clínica es relativamente limitada. Por este motivo, es especialmente importante disponer de herramientas diagnósticas menos invasivas y más reproducibles y aplicables.

En los últimos años la elastografía transitoria (ET) realizada mediante el dispositivo FibroScan<sup>®</sup> se ha implantado de modo generalizado para la estimación del grado de rigidez hepática, es decir de la dureza del hígado. Se trata de un método no invasivo basado en la adquisición de ondas ultrasonográficas pulsadas que se propagan a través del parénquima hepático. Diversos estudios (102-111, 116) han demostrado la estrecha relación entre el estadio de fibrosis hepática y la rigidez medida mediante ET. En consecuencia, su aplicación fundamental a día de hoy en la rutina asistencial es la estimación del estadio de lesión hepática en pacientes con hepatopatías.

Recientemente se ha comunicado la existencia de una importante correlación entre el GPVH y la rigidez del hígado medida mediante ET en pacientes con cirrosis compensada (109, 115, 122, 123), que es especialmente robusta para valores bajos del espectro del GPVH observado en la cirrosis (123). Sin embargo, existen diversos factores aún insuficientemente estudiados, capaces de modificar la medida de la rigidez y artefactar la estimación del grado de fibrosis y de presión portal. El conocimiento de estos potenciales factores puede llevar a refinamientos en la realización de la ET y mejorar así la fiabilidad de la prueba.

Asimismo se ha evaluado la utilidad de la ET para predecir HPCS en pacientes con cirrosis compensada y en enfermos con tumores hepáticos potencialmente resecables, habiéndose descrito dos puntos de corte capaces de clasificar la

ausencia ( $< 13.6$  kPa) o la presencia ( $\geq 21$  kPa) de HPCS (131). A pesar de la relativamente aceptable precisión diagnóstica de estos valores, un porcentaje no desdeñable de pacientes (35%) no pudo ser correctamente clasificado, permaneciendo en un área de incertidumbre diagnóstica, que incluyó a aquellos pacientes con valores elastográficos entre 13.6 kPa y 21 kPa. Indudablemente la posibilidad de incrementar la precisión diagnóstica de la ET de forma sencilla, permitiría mejorar su capacidad predictiva con el beneficio evidente de mejorar la estimación pronóstica de los pacientes o excluyendo la necesidad de incluir al paciente en un programa de cribado para la presencia de varices esofágicas.

### **III. HIPÓTESIS.**

### **III. HIPÓTESIS**

Teniendo en cuenta de que la correlación entre el GPVH y la rigidez del hígado estimada mediante elastografía en los pacientes con cirrosis hepática compensada es sólo parcial, deben existir otras variables hemodinámicas y biológicas que influyan sobre la determinación elastográfica de la rigidez hepática.

Por otra parte, y teniendo en cuenta la relativa falta de precisión diagnóstica de la elastografía, es posible que la combinación de los valores elastográficos con otras variables biológicas de fácil obtención en la práctica clínica, pudiera mejorar la capacidad de la elastografía hepática para predecir la presencia de HPCS.

## **IV. OBJETIVOS.**

#### IV. OBJETIVOS

1. Determinar cuáles son las variables hemodinámicas y biológicas que pueden influir en el grado de rigidez hepática estimado mediante elastografía de transición, en una serie homogénea de pacientes con cirrosis hepática compensada.
2. Mejorar la precisión diagnóstica de la elastografía de transición para identificar la existencia de HPCS, a través de la combinación con otras variables biológicas implementadas mediante la técnica de Árboles de Decisión Clínica (ADC)
  - 2.1. Comparar la precisión diagnóstica de esta estrategia con la de los puntos de corte de elastografía previamente propuestos para descartar ( $< 13.6$  kPa) o confirmar ( $\geq 21$  kPa) la existencia de HPCS.
  - 2.2. Valorar la precisión diagnóstica de la estrategia basada en ADC en una serie de validación similar a la serie de entrenamiento.

## **V. PACIENTES Y MÉTODOS.**

## **V. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo-descriptivo llevado a cabo en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Los pacientes fueron reclutados en un período consecutivo de diecisiete meses.

### **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

Se incluyeron de modo consecutivo todos los pacientes con cirrosis hepática compensada que recibieron, por diferentes motivos, un estudio hemodinámico hepático durante dicho período. Para ellos se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión

1. Edad mayor de 18 años.
2. Diagnóstico de cirrosis hepática mediante criterios clínicos, biológicos o radiológicos, mediante biopsia hepática o por la existencia de HPCS ( $GPVH \geq 10$  mmHg).
3. Ausencia de cualquier antecedente de descompensación clínica de la enfermedad hepática, definida como:
  - a. Ascitis clínicamente evidente. La existencia de edemas en miembros inferiores de modo aislado o ascitis en pequeña cuantía solamente detectable mediante exploraciones de imagen no se consideró como descompensación.

- b. Encefalopatía hepática, definida como la existencia de desorientación temporoespacial, asterixis o ambas, en ausencia de otra causa potencialmente responsable de ello.
  - c. Hemorragia digestiva secundaria a HTP, definida de acuerdo a lo estipulado en la conferencia de consenso de Baveno IV (17).
  - d. Insuficiencia hepatocelular relevante (definida como una bilirrubina total > 3.5 mg/dl).
4. Indicación para la realización de un estudio hemodinámico hepático por alguno de los siguientes motivos: biopsia hepática transyugular, evaluación previa a cirugía o trasplante por CHC, participación en ensayos clínicos con objetivos hemodinámicos, o valoración del riesgo de descompensación a efectos pronósticos.

#### Criterios de exclusión

1. Consumo de alcohol durante los seis meses previos al estudio.
2. Existencia de trombosis del eje espleno-porto-mesentérico.
3. Presencia de una DPPI.
4. Antecedente de alergia o reacción adversa previa a contrastes yodados o verde de indocianina.
5. Mujeres embarazadas.
6. Existencia de CHC mayor de 3 centímetros, con invasión vascular macroscópica o que impide, por la localización, la realización fiable de las determinaciones elastográficas.
7. Existencia conocida de alguna circunstancia que pueda alterar la medición de

la elasticidad hepática: insuficiencia cardiaca derecha, hipertensión pulmonar, elevación de transaminasas por encima de veinte veces el límite alto de la normalidad y datos ultrasonográficos de esteatosis hepática.

8. Defectos anatómicos (cervicales y torácicos) que pudiesen dificultar o impedir la realización del estudio hemodinámico.
9. Incapacidad o negativa por parte del paciente para firmar el consentimiento informado.

El protocolo del estudio fue aprobado, tras su evaluación, el 29 de Julio de 2010 por el Comité de Ética de la Investigación Clínica del HGUGM.

Todos los pacientes incluidos prestaron su consentimiento para participar en el estudio tras ser específicamente informados al respecto, y firmaron el documento mediante el cual dieron autorización expresa para ello, así como para la realización del estudio hemodinámico hepático.

## **RECOGIDA DE LAS VARIABLES**

A cada paciente se le realizó:

1. Historia clínica, en la cual se registraron variables demográficas y epidemiológicas relacionadas con la enfermedad hepática y las posibles comorbilidades. Asimismo, se recogió información sobre la medicación concomitante que recibía cada paciente.
2. Exploración física completa, incluyendo peso, talla, tensión arterial, temperatura y frecuencia cardiaca. Se llevó a cabo el día en que se realizaron la ET y el estudio hemodinámico.

3. Análisis de sangre, que se realizó igualmente el día de las exploraciones previamente descritas, con las siguientes determinaciones: hemograma, bioquímica incluyendo bilirrubina, transaminasas (ALT, AST), fosfatasa alcalina, glucemia, albúmina, creatinina, urea, sodio, potasio, y estudio de coagulación: tiempo de protrombina, índice internacional normalizado (INR), APTT y fibrinógeno.
4. Elastografía transitoria hepática según el procedimiento habitual, posteriormente detallado.
5. Estudio hemodinámico hepático, para la determinación de la PSHL, la PSHE y el GPVH.
6. Estimación del flujo sanguíneo hepático (FSH), mediante la técnica de infusión continua de verde de indocianina.
7. Estudio hemodinámico cardíaco derecho, para medición de la presión de la arteria pulmonar (PAP), presión capilar pulmonar (PCP), presión de la aurícula derecha (PAD), así como el cálculo de la resistencia vascular periférica (RVP) y el gasto cardíaco (GC).

Todas las exploraciones se realizaron durante la mañana del mismo día, con el paciente en ayunas de 8 horas.

### **Medición de la rigidez hepática mediante elastografía transitoria**

Las mediciones elastográficas se realizaron empleando el equipo de FibroScan® (Echosens, Paris, Francia) inmediatamente antes del estudio hemodinámico.

La ET se basa en la medición de la rigidez hepática empleando un pulso

mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. El aparato dispone de una sonda que emite una onda o pulso mecánico de baja frecuencia (50 Hz). Esta onda se propaga a través del parénquima hepático hasta 65 mm de la superficie cutánea, a una velocidad proporcional a la rigidez del hígado. La velocidad es detectada por la misma sonda en m/s, siendo transformada por el software en un valor de elasticidad (kPa). El aparato dispone de una sonda emisora-receptora y un ordenador que procesa la información y genera en su pantalla la imagen de la onda elástica. El intervalo de detección está comprendido entre 2.5 y 75 kPa.

En nuestro estudio, las mediciones fueron realizadas por un médico con experiencia previa de más de 500 exploraciones. El paciente debía colocarse en decúbito supino y con el brazo derecho en máxima abducción, para lograr una adecuada separación de los espacios intercostales. La sonda se cubrió con gel para ultrasonidos y se colocó perpendicular al plano cutáneo a la altura del hígado, entre los arcos costales sobre la línea medio axilar. Se emplearon los criterios de calidad recomendados por el fabricante: al menos 10 mediciones válidas, una ratio de mediciones válidas/mediciones realizadas superior al 60% y un rango intercuartílico o RIQ (reflejo de la variabilidad de las medidas) inferior al 30% del valor mediano (R), es decir, que la proporción  $RIQ/R$  sea inferior a 0,3.

### **Medición del gradiente de presión venosa hepática mediante estudio hemodinámico hepático**

Inmediatamente después de realizar la ET, los pacientes pasaron al laboratorio de hemodinámica hepática. El médico que llevó a cabo el estudio hemodinámico no

conocía el resultado de la elastografía hepática realizada ese mismo día; de esta manera se evitaron sesgos de información en el momento de obtener los resultados del estudio hemodinámico. Antes de efectuar el procedimiento se calibró el transductor de presión, situando el valor de referencia *cero* a la altura de la línea medio-axilar, es decir, de la aurícula derecha. El procedimiento se hizo bajo anestesia local y, en los casos en que fue necesario, con sedación con midazolam (dosis: 0.02 mg/kg de peso por vía intravenosa). Cabe destacar que se ha demostrado que el midazolam a la dosis mencionada aumenta el confort y la relajación del paciente durante la prueba, sin modificar de forma significativa la medición de las presiones (134). El paciente estuvo monitorizado durante el estudio (antes de comenzar la prueba y cada 5 minutos) mediante la determinación de presión arterial y frecuencia cardíaca con un esfigmomanómetro (Dinamap, Critikon Inc., Tampa, FL) y saturación de oxígeno con el pulsioxímetro. Con el paciente en decúbito supino y tras colocar, según la técnica de Seldinger, un catéter-introductor de 8 French (Medikit Co Ltd. Tokio, Japón) en la vena yugular interna derecha o femoral derecha, se introdujo bajo control fluoroscópico un catéter multipropósito hasta una de las venas suprahepáticas (derecha o media). Posteriormente se introdujo una guía (0.035-inch, Medtronic, Danvers, MA) a través del catéter introductor, para retirar el catéter multipropósito y poder avanzar sobre ella un catéter-balón de 7 French (Medi-Tech, Boston Scientific Cork Ltd, Irlanda) en dirección hacia la vena suprahepática. Antes de realizar las mediciones, se llevó a cabo una angiografía de las venas suprahepáticas para descartar la existencia de trombosis, estenosis o de colaterales (“shunts”) veno-venosas significativas. El

GPVH, equivalente al gradiente porto-cava, se obtuvo calculando la diferencia entre la PSHE (equivalente a la presión portal tras insuflar el balón distal) y la PSHL (equivalente a la presión de la VCI) (135). La medición de la PSHE se hizo ocluyendo la vena suprahepática al insuflar el balón distal durante el tiempo necesario hasta la estabilización del registro y al menos durante un minuto, previamente comprobado el adecuado enclavamiento del catéter mediante la ausencia de reflujo hacia la VCI inyectando 2 ml de contraste. La PSHL se midió con el extremo distal del catéter introducido 5 cm desde la unión entre la VCI y la vena suprahepática, durante 30 segundos. Finalmente se realizó una medición de la presión en la VCI, craneal a la vena renal derecha. En aquellos casos en los que la diferencia entre la PSHL y la presión de la vena cava inferior fue mayor de 1 mmHg, se tomó como referencia esta última para calcular el gradiente porto-cava.

Se consideró HPCS cuando el GPVH fue mayor o igual a 10 mmHg, acorde con la definición de consenso (12).

### **Cateterismo cardíaco derecho**

Después de realizar el estudio hemodinámico hepático se llevó a cabo la medición de las presiones cardiopulmonares mediante la introducción de un catéter Swan-Ganz (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) dentro de la arteria pulmonar a través del introductor. Una vez introducido aproximadamente 20 cm, se insufló el balón para acceder a las cavidades derechas y arteria pulmonar. El catéter fue conducido mediante fluoroscopia hasta su ubicación en la arteria pulmonar y su enclavamiento final. Se obtuvieron las siguientes mediciones: gasto cardíaco (GC),

resistencia vascular periférica (RVP), presión sistólica de la arteria pulmonar (PAP), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) y presión de la aurícula derecha (PAD). La medición del GC se realizó mediante el método de termodilución. La RVP ( $\text{dyn/s/cm}^{-5}$ ) se calculó empleando la siguiente fórmula:

$$\mathbf{RVP = 80 (PAM - PAD)/GC}$$

La presión arterial media (PAM) se midió durante todo el estudio cada 5 minutos con un esfigmomanómetro automático (Hewlett-Packard®), y la frecuencia cardíaca a través de una monitorización continua con electrocardiograma.

\* Todas las medidas hemodinámicas se registraron al menos por duplicado en formato digital a través de un sistema multicanal, para su análisis posterior (Power-Lab 45, AD Instrument, Chalgrove, UK).

\* Los registros hemodinámicos fueron interpretados por un único investigador de manera ciega, sin conocimiento de la identidad del paciente o el resultado de la elastografía.

### **Medición del flujo sanguíneo hepático mediante infusión de verde de indocianina**

El FSH representa la suma del flujo sanguíneo de la vena porta y de la arteria hepática y se puede medir por varios métodos. Uno de los métodos más empleados se basa en el cálculo del aclaramiento del verde de indocianina (VIC), dada su escasa toxicidad, fácil medición y ausencia de captación extrahepática del compuesto, incluso en presencia de insuficiencia hepatocelular.

El VIC, una vez administrado por vía intravenosa, se une rápidamente (en dos

segundos) a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina y  $\beta$ -lipoproteína. Esta unión es tan rápida y completa que su extracción por los tejidos periféricos es prácticamente nula. El VIC proporciona una estimación de la perfusión hepática dado que se capta exclusivamente por los hepatocitos, siendo su extracción hepática del 70 al 96%. La entrada del VIC al hepatocito está mediada por un transporte pasivo (por gradiente de concentración). Cerca del 97% de la dosis administrada es posible encontrarla sin modificaciones en la bilis.

La eliminación de un fármaco del organismo depende de la capacidad de aclaramiento y de la concentración plasmática del mismo. Entendemos como aclaramiento (CI) de una sustancia el volumen de plasma (expresado en ml) que puede ser completamente depurado de la sustancia por unidad de tiempo. En efecto, si la sustancia es exclusivamente depurada por el hígado, como es el caso del VIC, el FSH puede calcularse midiendo el aclaramiento de esta molécula. Sin embargo, al interpretar el aclaramiento del VIC debe tenerse en cuenta que la presencia de hepatopatía puede disminuir el grado de extracción hepática de la sustancia. En consecuencia, su resultado en pacientes con compromiso hepático será fiable siempre y cuando la determinación se realice en la sangre periférica y también en las venas suprahepáticas, basándonos en el principio de Fick (136), el cual requiere de una infusión intravenosa continua hasta alcanzar el equilibrio.

El principio de Fick establece:

$$\mathbf{CI = Q \times E \text{ (despejando, } Q = CI / E)}$$

Donde el aclaramiento (CI), como se comentó anteriormente, es el volumen de plasma que puede ser completamente depurado de una determinada sustancia por

unidad de tiempo. **Q** es el flujo sanguíneo que perfunde el órgano y **E** es la extracción calculada como la diferencia de concentración a través del órgano (si puede asumirse que la concentración de la arteria hepática y la vena hepática son iguales).

Si adaptamos esta fórmula ( $Q = CI / E$ ) para estimar el FSH usando el VIC, obtenemos que:

$$\text{FSH} = R / (\text{DAV VIC}) \times (1 - \text{Hto}) \times 0.80$$

Donde **R** es el aclaramiento del VIC (ml/min) que a su vez es igual a la tasa de administración de dicha molécula durante períodos en los que su concentración es constante en sangre periférica (estado estacionario: la velocidad de extracción hepática es igual a la dosis necesaria para mantener una concentración estable en sangre periférica); **DAV VIC (mg/L)** es la diferencia entre la concentración en sangre arterial de VIC (CSA VIC) y la concentración en sangre venosa (CSV VIC); y **Hto** es el hematocrito que se incluye como factor de corrección.

La extracción (**E**) de la sustancia a utilizar debe medirse para poder calcular el flujo sanguíneo hepático. Si **Ce** es la concentración a la entrada del hígado, y **Cs** es la concentración a la salida, la extracción será igual:

$$E = (C_e - C_s) / C_e$$

De ello se infiere que es esencial practicar el cateterismo de una vena suprahepática, ya que es la única forma de medir la concentración del marcador a la salida del hígado. Por otro lado, la sangre arterial representa un buen índice de la sangre central y de la sangre a la entrada del hígado, pues se ha demostrado que las concentraciones arteriales de VIC son iguales a las encontradas en la vena

porta. En nuestro estudio tomamos muestras de *sangre venosa periférica* y no arterial, porque se entiende que al alcanzar el estado estacionario o de equilibrio, la concentración es similar.

Para obtener las mediciones, inicialmente fue administrado un bolo de VIC de 0.2 mg/kg de peso y posteriormente una perfusión compuesta por 32 ml de suero fisiológico, 4 ml de albúmina al 20% (que es un estabilizador del contraste) y 20 mg de VIC a una velocidad de 0.2 mg/min. Pasados 40 minutos del inicio de la administración de la perfusión, se estimó que se alcanzada la fase de equilibrio. Posteriormente se tomaron cuatro muestras simultáneas de la vena yugular derecha (o femoral derecha, según el caso) y de una vena suprahepática. Las muestras fueron etiquetadas como: arteria 1, 2, 3 y 4 y vena 1, 2, 3 y 4. Todas las muestras fueron centrifugadas durante 20 minutos a una velocidad de 3000 rpm dos veces. El sobrenadante (plasma) de cada una de las muestras, fue utilizado para determinar la concentración del VIC mediante espectrofotometría a una longitud de onda de 808 y 900 nanómetros para corregir por la turbidez del plasma. Finalmente, los resultados obtenidos fueron utilizados para el cálculo automático del FSH y de la tasa de extracción del VIC, tal y como se describió en las fórmulas expuestas anteriormente.

### **SERIE DE VALIDACIÓN**

La serie de validación estuvo constituida por un total de 20 pacientes con cirrosis hepática compensada de similares características a la serie inicial (n=84), que además cumplía con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el

estudio. Los pacientes fueron reclutados de modo consecutivo tras la finalización del reclutamiento del inicial. El objetivo de establecer esta serie de validación fue fundamentalmente comprobar si los resultados obtenidos con la estrategia de ADC eran similares a los obtenidos en la el grupo inicial de pacientes.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**a. Definición del estándar oro.** Se definió como prueba diagnóstica de referencia (estándar oro) para la estimación de la presencia de HTP, la medición del GPVH mediante la cateterización de las venas suprahepáticas (130). Se definió la HPCS como la existencia de un GPVH  $\geq 10$  mmHg. Se precisó este punto de corte, dado que en la actualidad es considerado el umbral a partir del cual aumenta el riesgo de descompensación clínica en la cirrosis (26).

**b. Variables del estudio.** Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes, y las variables cuantitativas mediante mediana y rango. Se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov para comprobar el supuesto de normalidad de las variables cuantitativas antes de ser analizadas. Se empleó la prueba “t” de Student-Fisher para muestras independientes para comparar las medias de las variables cuantitativas con distribución normal, mientras que para las variables cuantitativas que no cumplieron el supuesto de normalidad y para las variables cuantitativas de la cohorte de validación ( $n < 40$ ), se empleó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para muestras no pareadas (o independientes). Las variables categóricas de la serie de entrenamiento se analizaron mediante la

prueba de Chi cuadrado de Pearson, mientras que las variables de la serie de validación se analizaron con la prueba exacta de Fisher.

**c. Asociación entre la rigidez hepática y el GPVH.** Para analizar la relación entre la elastografía y el GPVH se empleó un modelo de regresión lineal simple, en el cual el GPVH se consideró como variable dependiente y la rigidez hepática (medida mediante elastografía) como variable independiente. La magnitud de la relación entre ambas variables se calculó mediante el coeficiente de determinación ( $r^2$ ) empleando el modelo de mínimos cuadrados. El modelo fue aplicado a la muestra total de pacientes y a diferentes subgrupos en función de la presencia de hepatocarcinoma y del GPVH (pacientes con GPVH < 10 mmHg, < 12 mmHg, GPVH  $\geq$  10 y  $\geq$  12mmHg).

**d. Análisis de la variabilidad de la ET.** Para analizar la variabilidad de los valores elastográficos se realizó, en primer lugar, un análisis de regresión lineal simple con cada una de las variables independientes y, en un segundo paso, un análisis de regresión lineal multivariado. Antes de la aplicación del modelo multivariado, se descartó la presencia de colinealidad entre las variables independientes para evitar coeficientes inestables. La selección de las variables independientes se realizó con base en los conocimientos teóricos. En este sentido se eligieron: *el GPVH* porque representa el estándar oro para la estimación de la presión portal, *el FSH* ya que representa el flujo de sangre que llega al hígado, *la PAD* porque refleja el grado de congestión vascular de la aurícula derecha que a su vez se transmite a la vena

cava y parénquima hepático, *el IC* dado que representa el estado de circulación hiperdinámica del paciente cirrótico y, finalmente, *las transaminasas* que son el marcador bioquímico más fidedigno para medir el grado de necroinflamación hepática. El efecto de las variables independientes sobre la variable dependiente (ET) se evaluó mediante el coeficiente de regresión “b” con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Para seleccionar el mejor subconjunto de variables que iban a conformar el modelo multivariado, se estimaron todos los subconjuntos de modelos posibles combinando los términos del modelo máximo, mediante la técnica “*Selección del mejor modelo a partir de todas las posibles ecuaciones*”, eligiendo el modelo con mayor coeficiente de determinación ajustado ( $R^2_a$ ). Las ventajas de este tipo de método estadístico es que cumple el principio jerárquico y permite seleccionar las variables que desde el punto de vista teórico son relevantes.

**e. Análisis de las variables predictivas de HPCS.** Se realizó un análisis de regresión logística binaria univariado con una serie de variables relevantes que reflejan el grado de evolución de la enfermedad hepática. Se seleccionaron las variables que alcanzaron la significación estadística para elaborar, posteriormente, un análisis de regresión logística multivariado. La magnitud del efecto se describió mediante la Odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%. Con las variables seleccionadas se elaboraron un total de cinco modelos multivariados con distintas combinaciones de las dichas variables para así evitar el sobreajuste de los resultados. Una vez construidos estos modelos se eligieron las variables que

permanecieron estadísticamente significativas en todos ellos para, posteriormente, analizarlas mediante la técnica de árboles de decisión clínica (ADC).

**f. Análisis de la precisión diagnóstica de la elastografía transitoria mediante árboles de decisión clínica.** El análisis mediante ADC es un método estadístico que modela la influencia de una serie de variables explicativas sobre la variable objetivo de estudio. En función de la naturaleza de la variable a estudio, discreta o continua, los árboles construidos suelen denominarse árboles de clasificación o de regresión, respectivamente. El análisis de la presente tesis se trata de un árbol de regresión dado que la variable objetivo de estudio (HPCS) es continua. Un árbol gráficamente se representa por un nodo principal (raíz) que es la población de estudio y determinados nodos secundarios (hojas) que representan los subgrupos más pequeños que se generan en base a las diferentes variables predictivas.

El análisis mediante ADC se realizó empleando el Software DTREG (Predictive Modeling Software, Versión 10.7.18). Se introdujeron como variables predictivas (o independientes) las que resultaron estadísticamente significativas en el modelo de regresión logística multivariado del apartado anterior. El árbol óptimo se seleccionó basándose en el porcentaje de pacientes mal clasificados, la exactitud predictiva y la menor complejidad. Finalmente, una vez aplicados los ADC, se calculó la exactitud diagnóstica de esta estrategia mediante la determinación de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y razones de verosimilitud (con el intervalo de confianza del 95%).

En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo todo valor  $p <$

0.05.

El análisis estadístico de los datos obtenidos fue realizado con los programas estadísticos: SPSS Statistics® 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL), STATA® 12.1 (STATA Corp., College Station, TX) y Predictive Modeling Software, Versión 10.7.18.

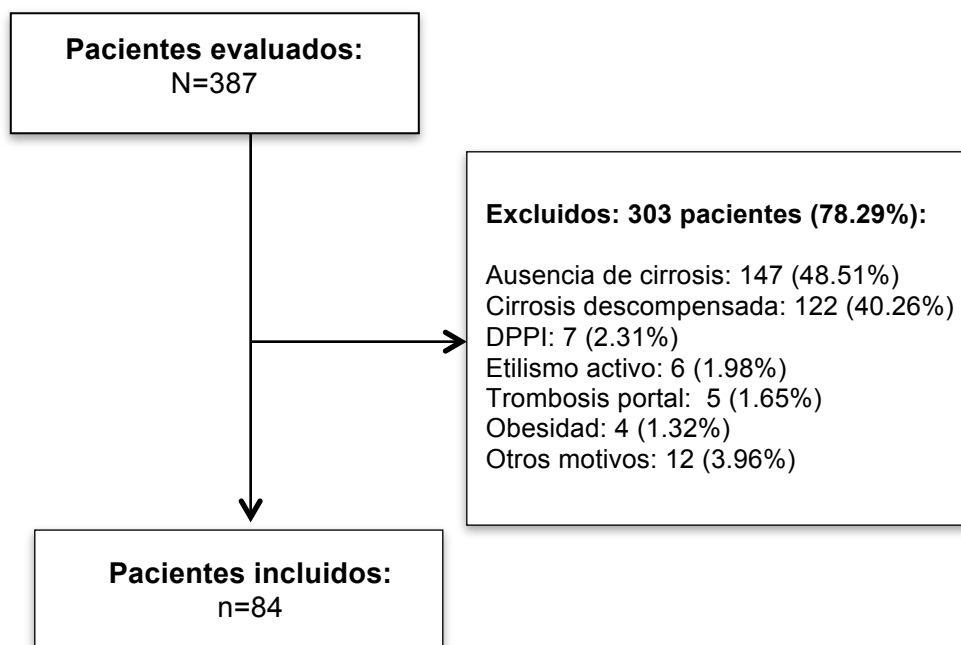
## **VI. RESULTADOS.**

## **VI. RESULTADOS**

### **CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

De un total de 387 pacientes evaluados, se pudo incluir para el estudio 84 pacientes. En la **figura 4** se exponen las causas de exclusión. Como se puede observar, de los 303 pacientes excluidos del estudio, únicamente 4 (1.03%) fue por falta de obtención de mediciones válidas de elastografía por la presencia de obesidad. El resto de pacientes se excluyeron por no cumplir los criterios de inclusión propuestos en el estudio. Es de destacar que el grupo de pacientes sin cirrosis, a los que se les practicó estudio hemodinámico, estaba conformado principalmente por enfermos trasplantados hepáticos, pacientes que recibían biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de diferentes enfermedades hepáticas o pacientes con hipertensión portal no cirrótica.

Figura 4: Representación esquemática de los pacientes incluidos en el estudio.



Las características epidemiológicas y relacionadas con la enfermedad hepática de los pacientes incluidos en el estudio se resumen en la **tabla 4**. Es de destacar que, de acuerdo a los criterios de inclusión previstos, ninguno de los pacientes había sufrido descompensación de su enfermedad hepática antes de ser incluido en el estudio.

**Tabla 4: Características de la serie de entrenamiento. Las variables cuantitativas continuas están expresadas como mediana (rango) y las variables categóricas en números (%).**

Variable	Total (n = 84)	GPVH ≥ 10 mmHg (n = 65)	GPVH < 10 mmHg (n = 19)	Valor p
<b>Sexo masculino</b>	66 (78.6%)	48 (73.8%)	18 (94.7%)	0.051
<b>Edad (años)</b>	53 (24-84)	52 (38-80)	55 (24-84)	0.182
<b>Diagnóstico de la cirrosis:</b>				
- Comprobado histológicamente	20 (23.8%)	10 (15.4%)	10 (52.6%)	0.003
- GPVH ≥ 10mmHg	10 (11.9%)	8 (12.3%)	2 (10.5%)	
- Diagnóstico clínico, biológico o por imagen	54 (64.3%)	47 (72.3%)	7 (36.8%)	
<b>Etiología de la cirrosis:</b>				
- VHC	65 (77.4%)	50 (77%)	15 (79%)	0.573
- Alcohol	8 (9.5%)	7 (10.8%)	1 (5.3%)	
- VHB	3 (3.6%)	3 (4.6%)	0 (0%)	
- Otras etiologías	8 (9.5%)	5 (7.7%)	3 (15.8%)	
<b>Motivo de la realización del estudio hemodinámico:</b>				
- Tratamiento de CHC	32 (38%)	26 (40%)	6 (31.6%)	0.024
- Información pronóstica	47 (56%)	34 (52.3%)	13 (68.4%)	
- Confirmación del diagnóstico de cirrosis	5 (6%)	5 (7.7%)	0 (0%)	
<b>Pacientes con CHC</b>	32 (38.1%)	26 (40%)	6 (31.6%)	0.506
<b>Clasificación de Child-Pugh:</b>				
- A (5-6 puntos)	73 (86.9%)	54 (83.1%)	19 (100%)	0.054
- B (7 puntos)	11 (13.1%)	11 (16.9%)	0 (0%)	
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	0.9 (0.2-3.5)	0.9 (0.2-3.5)	0.8 (0.3-2.9)	0.168
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.72 (0.42-1.48)	0.71 (0.42-1.48)	0.74 (0.64-0.98)	0.312
<b>INR</b>	1.04 (0.8-1.7)	1.06 (0.84-1.71)	1 (0.9-1.1)	0.001
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3.9 (2.8-5)	3.8 (2.8-4.7)	4.45 (3.6-5)	<0.001
<b>Puntuación MELD</b>	7 (6-15)	8 (6-15)	6 (6-11)	0.006
<b>ALT (UI/L)</b>	55.5 (3-629)	56 (3-629)	32.5 (6-469)	0.101
<b>AST (UI/L)</b>	63 (15-405)	67.5 (16-405)	36.5 (15-111)	0.001
<b>Sodio (mmol/L)</b>	140 (129-144)	139 (129-144)	141 (131-144)	0.616
<b>Plaquetas (x 10<sup>3</sup>/μl)</b>	97.5 (17-200)	85 (17-186)	136 (103-200)	<0.001
<b>Presencia de varices y GPHT:</b>				
- Ausencia de varices	23 (27.4%)	12 (18.5%)	11 (57.9%)	0.001
- Presencia de varices	38 (45.2%)	37 (56.9%)	1 (5.3%)	

- Desconocido	19 (22.6%)	13 (20%)	6 (31.6%)	
- GPHT	4 (4.8%)	3 (4.6%)	1 (5.3%)	
<b>Pacientes en tratamiento con propranolol</b>	19 (22.6%)	17 (26.1%)	2 (10.5%)	0.347
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.88 (18.67-39.99)	26.22 (18.67-39.99)	25.47 (20.05-28.76)	0.188

Del total de pacientes hubo 65 con HPCS y 19 sin HPCS. Es importante destacar que 50 de los 65 pacientes con HPCS (77%), presentaban un gradiente de presión portal > 12 mmHg (mediana: 15 mmHg, rango: 12-26mmHg). La etiología predominante de la cirrosis en ambos grupos fue la infección por el VHC (77%). Treinta y dos pacientes presentaban CHC y en todos ellos se pudo realizar correctamente el FibroScan®. Diecinueve pacientes (23%) recibían tratamiento con propranolol como profilaxis primaria para hemorragia varicosa.

Los parámetros hemodinámicos y el resultado de las mediciones elastográficas se muestran en la **tabla 5**. Las mediciones elastográficas fueron válidas en el total de los pacientes, partiendo de los criterios de calidad recomendados por el fabricante y previamente explicados.

**Tabla 5: Parámetros hemodinámicos y resultados de las mediciones elastográficas. Las variables cuantitativas continuas están expresadas como *mediana (rango)* y las variables categóricas en *números (%)*.**

Parámetro hemodinámico	Total (n = 84)	GPVH ≥ 10mmHg (n = 65)	GPVH < 10mmHg (n = 19)	Valor p
GPVH (mmHg)	13 (4-26)	13 (10-26)	7 (4-9)	<0.001
PSHL (mmHg)	6 (1-15)	6 (1-15)	4 (2-10)	0.034
PSHE (mmHg)	19 (8-33)	19 (12-33)	11 (8-16)	<0.001
PAP (mmHg)	12 (5.3-72.5)	12 (5.3-72.5)	13 (7-22)	0.781
PAD (mmHg)	4 (2-9)	3 (2-9)	2 (2-9)	0.334
PCP (mmHg)	7 (0.6-21)	7 (0.6-21)	6.5 (2-15)	0.565
Gasto cardíaco (L/min)	6 (3-10)	6.2 (4.09-10.2)	5.1 (3.3-8.9)	0.040
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	3 (2-6)	3.4 (2.1-6)	3.2 (2-4.4)	0.097
PAM (mmHg)	89 (69-128)	88.5 (69-117)	92 (78-128)	0.140
FC (lpm)	68 (49-106)	68 (49-106)	70 (55-97)	0.804
RVP (dynas.seg.cm <sup>-5</sup> )	1136 (643-2147)	1076.5 (643-1934)	1280 (845-2147)	0.006
FSH (L/min)	0.86 (0.34-2.96)	0.83 (0.34-3)	0.94 (0.57-1.48)	0.964
Parámetro elastográfico	Total (n = 84)	GPVH ≥ 10mmHg (n = 65)	GPVH < 10mmHg (n = 19)	Valor p
Rigidez hepática (kPa)	18.6 (6.2-72.1)	26.3 (8.3-75)	10.2 (4.6-16.6)	<0.001
Rango intercuartílico (%) *	13.6 (2.8-29.9)	11.5 (0-30)	12.7 (0-30)	0.97
Mediciones válidas (%)	100 (65-100)	100 (67-100)	100 (67-100)	0.544

\* Se refiere al rango intercuartílico de las mediciones elastográficas según los criterios de calidad propuestos por el fabricante, que debe ser menor del 30% para ser considerado como válido.

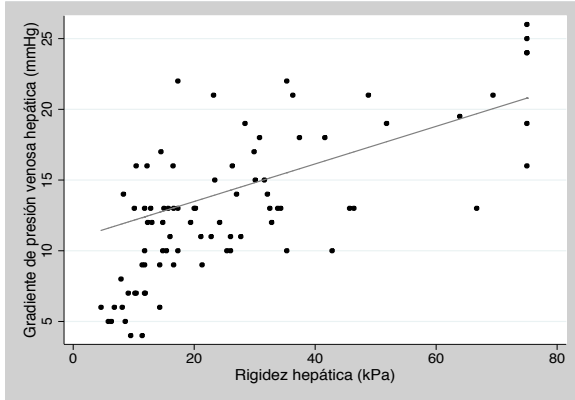
En esta tabla es importante destacar que a pesar de que todos los pacientes tenían cirrosis, hubo valores de elastografía por debajo del umbral a partir del cual se considera la existencia de cirrosis (F4) (14.6 kPa) (104), e incluso valores de elastografía normales.

## **RELACIÓN ENTRE EL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y LA RIGIDEZ HEPÁTICA**

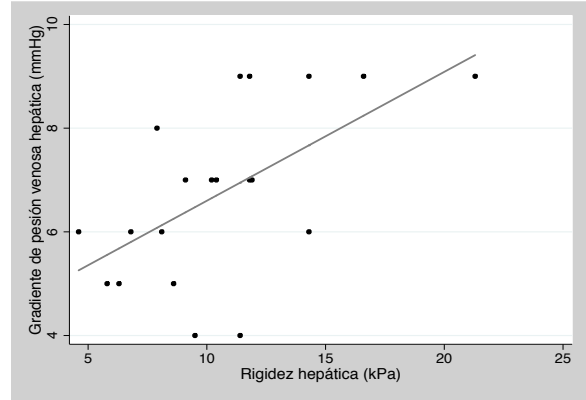
En la población total de pacientes, se observó una correlación estadísticamente significativa y moderada entre el GPVH y la rigidez hepática ( $r^2=0.50$ ,  $p<0.001$ ). Al analizar la correlación por subgrupos, encontramos una correlación similar entre los pacientes que presentaban CHC y los que no ( $r^2=0.54$ ,  $p<0.001$  Vs.  $r^2=0.44$   $p < 0.001$ ). Cuando se analizó la correlación según el valor de GPVH, se observó que la correlación en aquellos pacientes con  $GPVH < 10$  ó  $< 12$  mmHg fue similar a los que tenían  $GPVH \geq 10$  ó  $\geq 12$  mmHg. La **figura 5** ilustra el resultado del análisis de regresión lineal en los diferentes escenarios clínicos descritos.

**Figura 5: Análisis de regresión lineal simple entre la rigidez hepática (kPa) y el GPVH (mmHg) en el total de los pacientes y clasificados según el grado de HTP.**

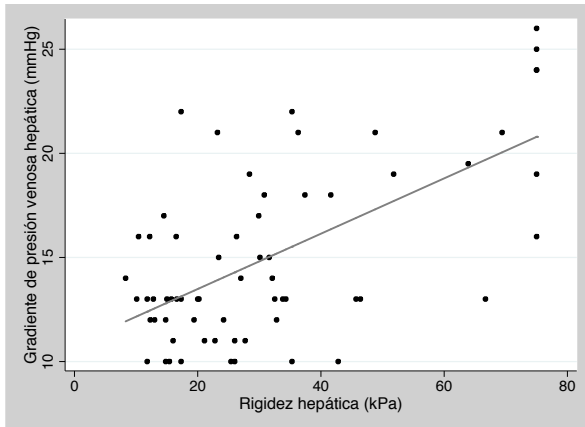
**A) Total de pacientes (n=84)**  
 $(r^2=0.50, p < 0.001)$



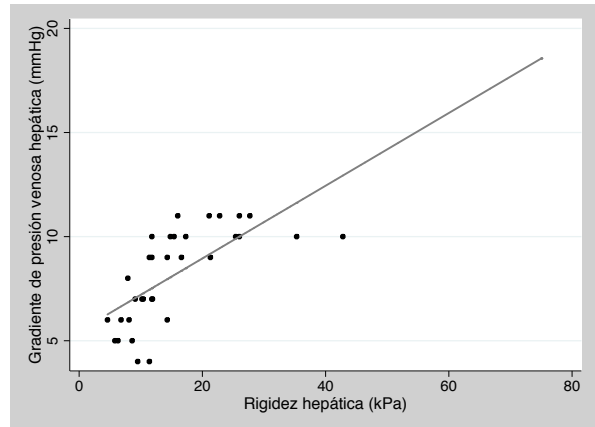
**B) Pacientes con GPVH < 10mmHg (n= 19)**  
 $(r^2=0.34, p < 0.007)$



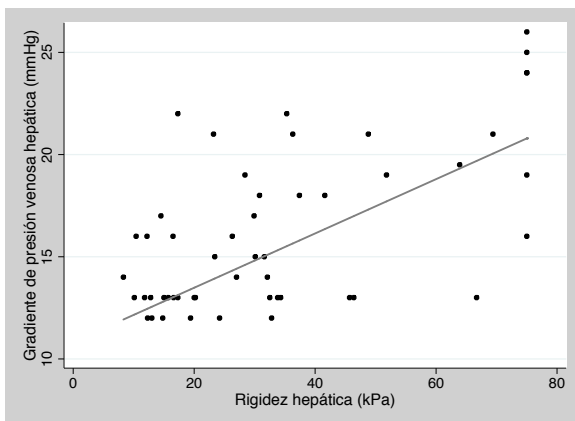
**C) Pacientes con GPVH ≥ 10mmHg (n = 64)**  
 $(r^2=0.38, p < 0.001)$



**D) Pacientes con GPVH < 12mmHg (n = 33)**  
 $(r^2=0.47, p < 0.001).$



**E) Pacientes con GPVH ≥ 12mmHg (n=50)**  
 $(r^2=0.39, p < 0.001)$

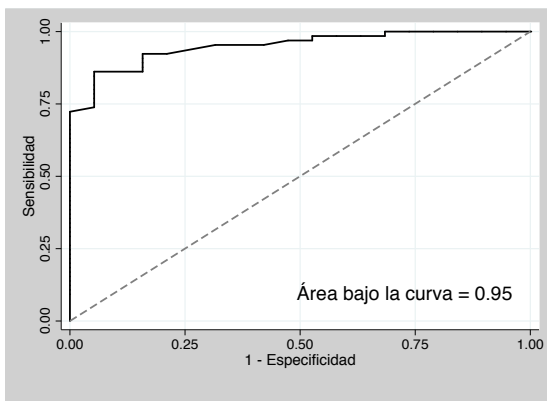


## VALOR PREDICTIVO DE LA ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA PARA LA VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL

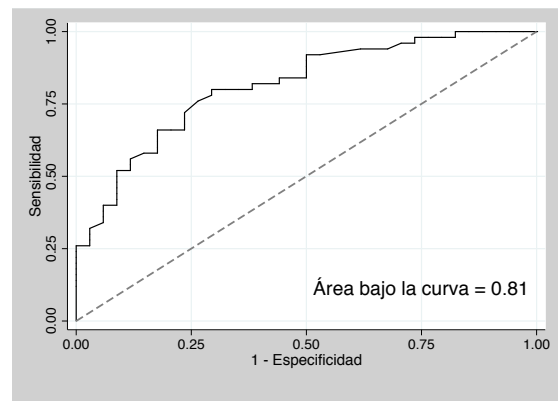
La **Figura 8** muestra las curvas ROC (*“Receiver Operating Characteristic”*) en las que se valora la ET como herramienta predictiva de HTP en diferentes estadios. El AUC para la predicción de HPCS fue de 0.95 (error estándar=0.02, IC 95%=0.91-0.99), siendo algo menor para la predicción de HTP grave definida como la existencia de un GPVH  $\geq 12$  mmHg (AUC=0.81, error estándar=0.05, IC 95%=0.72-0.90).

**Figura 8: Curvas ROC: Elastografía transitoria como predictor de: A) Hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH  $\geq 10$ mmHg), B) Hipertensión portal severa (GPVH  $\geq 12$ mmHg).**

**A) GPVH  $\geq 10$ mmHg**



**B) GPVH  $\geq 12$ mmHg**



**OBJETIVO 1:****FACTORES HEMODINÁMICOS Y BIOQUÍMICOS MODIFICADORES DE LOS VALORES DE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA**

Tal y como se comenta en el apartado de metodología, se incluyeron como variables independientes en los modelos de regresión simple el GPVH, el FSH, la ALT, el IC y la PAD. Como se puede observar en la parte izquierda de la **tabla 6**, las variables que resultaron estadísticamente significativas en el modelo univariado fueron el GPVH y el IC. Por otra parte, para seleccionar el mejor modelo multivariado se estimaron automáticamente con el programa estadístico un total de 31 submodelos con diferentes combinaciones de variables independientes. El submodelo multivariado con mayor  $R^2$  fue el que estuvo compuesto por el GPVH y el FSH como variables independientes. Este modelo tiene un  $R^2 = 0.31$  y un  $R^2_a = 0.28$ . En la parte derecha de la **tabla 6** se muestra el modelo multivariado.

**Tabla 6: Factores modificadores de los valores elastográficos. Análisis de regresión lineal univariado y multivariado.**

Variable independiente	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	Coeficiente b	IC 95%	Valor p	Coeficiente b	IC 95%	Valor p
GPVH	2.65	2.08 - 3.23	<0.001	1.84	1.03 - 2.66	<0.001
FSH	3.63	-5.41 - 12.68	0.423	6.99	-0.82 - 14.80	0.078
IC	11.72	5.99 - 17.45	<0.001			
PAD	1.54	-0.28 - 3.36	0.097			
ALT	0.01	-0.03 - 0.06	0.580			

## OBJETIVO 2:

### RENDIMIENTO DE LOS PUNTOS DE CORTE DE 13.6 Y 21 KPA PARA DESCARTAR O CONFIRMAR HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA

Como ha sido referido previamente, se han propuesto recientemente (131) los puntos de corte de 13.6 y 21 kPa para descartar y confirmar la existencia de HPCS. En nuestra serie de estudio, del total de 84 pacientes, 65 (77.8%) presentaron HPCS y 19 (22.4%) no. A su vez, 21 pacientes presentaban valores de ET  $\leq$  13.6 kPa, de los cuales 16 fueron correctamente clasificados (sin HPCS) y 5 se clasificaron erróneamente ya que presentaban HPCS. Asimismo, 41 pacientes presentaron valores elastográficos  $\geq$  21 kPa, de los cuales todos tenían HPCS, es decir, se clasificó adecuadamente el 100% de los pacientes. El área de incertidumbre (ET  $\geq$  13.6 kPa y  $<$  21 kPa) estuvo compuesta por 22 pacientes. De ellos 19 presentaron HPCS y 3 no. De forma global se clasificaron correctamente a

57 (68%) pacientes, incorrectamente a 5 (6%) pacientes y de forma indeterminada a 22 (26%) pacientes. Estos resultados se resumen en la **tabla 7**.

**Tabla 7: Tabla de contingencia: Enfoque propuesto para el diagnóstico de HPCS mediante la comparación del estudio hemodinámico hepático y la ET como herramientas diagnósticas.**

Valor elastográfico	HPCS (GPVH $\geq$ 10mmHg)		Total
	Si	No	
< 13.6 kPa	5	16	21
$\geq$ 13.6 y < 21 kPa	19	3	22
$\geq$ 21 kPa	41	0	41
<b>Total</b>	65	19	84

En la **figura 6** se puede apreciar la relación existente entre la presencia o ausencia de HPCS (eje de las abscisas) y el valor de rigidez hepática (eje de las ordenadas). Los puntos de corte propuestos para descartar o confirmar HPCS se indican con una línea horizontal. Claramente se observa que la mayoría de los pacientes sin HPCS tienen valores de ET menores de 13.6 kPa, no así aquellos con HPCS, cuyos valores son mayores del umbral de 21 kPa. Se visualiza que entre ambos puntos de corte existe un “área gris”, en la cual no es posible clasificar correctamente a los pacientes.

En la **figura 7** se expone un algoritmo que representa el rendimiento diagnóstico de la ET para la predicción de HPCS.

Figura 6: Relación entre la presencia o ausencia de HPCS y el valor de ET.

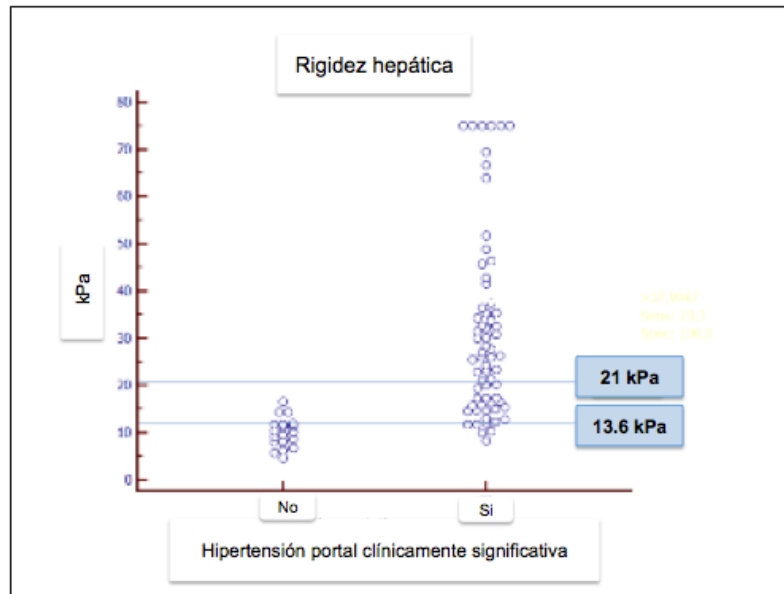
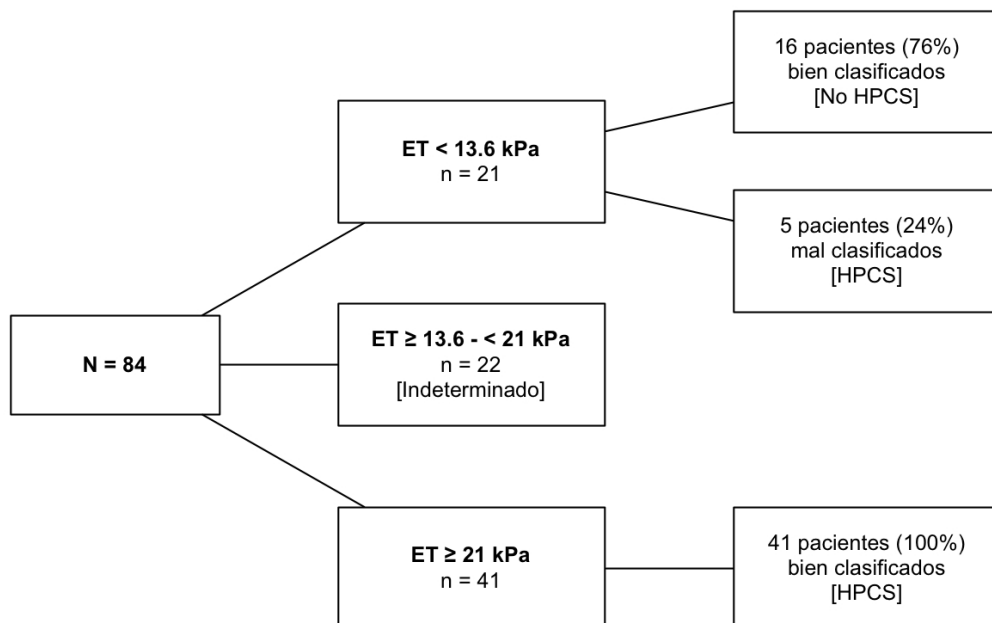


Figura 7: Rendimiento diagnóstico de los criterios de ET previamente definidos para el diagnóstico de HPCS.



## **MODELO DE REGRESIÓN Y ANÁLISIS DE ÁRBOLES DE DECISIÓN CLÍNICA PARA EL DIAGNOSTICO DE HPCS.**

En la **tabla 8** se muestran los resultados del modelo de regresión logística binaria univariado. Como se puede apreciar seis variables se asociaron con la presencia de HPCS. Inicialmente y por la variabilidad de la medida de AST en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad, se excluyó esta variable de los modelos multivariantes. Igualmente se excluyó del análisis el Child-Pugh, ya que seleccionamos el MELD como parámetro para valorar la función hepática. Posteriormente, y para evitar el sobreajuste asociado al relativamente escaso número de eventos, se calcularon los posibles modelos a partir de las cinco variables restantes (elastografía, plaquetas, albúmina, INR y MELD) excluyendo sucesivamente una de ellas en cada modelo. Se puede observar en la **tabla 9** que la ET, la albúmina y las plaquetas fueron variables predictivas independientes de HPCS en todos los modelos de los que formaban parte. En cada modelo se muestra el valor de la OR con su correspondiente intervalo de confianza del 95% y grado de significación estadística.

**Tabla 8: Análisis de regresión logística binaria univariado para el diagnóstico de HPCS**

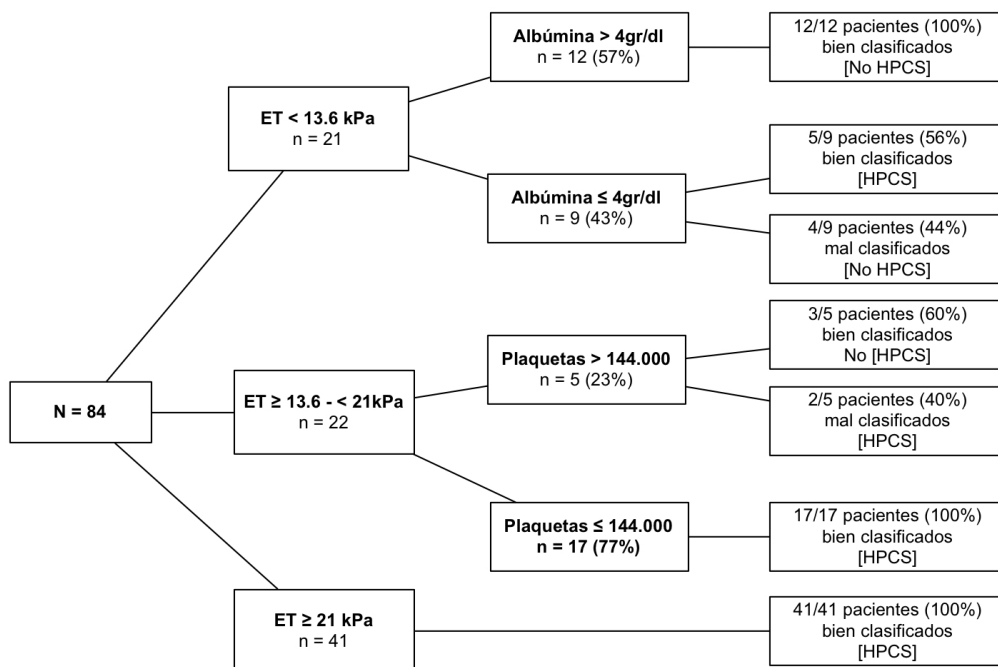
<b>Variable</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>ET</b>	1.62	1.23-2.14	<b>0.001</b>
<b>Child-Pugh</b>	6.33	0.95-42.16	<b>0.057</b>
<b>Plaquetas</b>	0.96	0.94-0.98	<b>&lt; 0.001</b>
<b>INR</b>	$8.0 \times 10^4$	$18.96-3.38 \times 10^8$	<b>0.008</b>
<b>Albúmina</b>	0.05	0.01-0.23	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Creatinina</b>	0.69	0.04-10.82	0.790
<b>AST</b>	1.03	1.01-1.05	<b>0.008</b>
<b>ALT</b>	1.00	1.00-1.01	0.575
<b>Bilirrubina</b>	1.70	0.68-4.24	0.254
<b>Sodio</b>	0.97	0.84-1.12	0.693
<b>Edad</b>	0.96	0.92-1.02	0.184
<b>Puntuación MELD</b>	1.94	1.14-3.29	<b>0.01</b>

**Tabla 9: Estrategia de modelado para evitar el sobreajuste.** (Nota: todas las variables fueron introducidas como continuas).

<b>Modelo 1</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
• Elastografía	1.58	1.12-2.22	<b>0.010</b>
• Plaquetas	0.99	0.99-0.99	<b>0.030</b>
• Albúmina	0.04	0.00-0.92	<b>0.044</b>
• INR	0.52	0.00-2638557	0.934
<b>Modelo 2</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
• Elastografía	1.61	1.15-2.26	<b>0.006</b>
• Plaquetas	0.99	0.99-0.99	<b>0.031</b>
• INR	0.05	2.55x10 <sup>-7</sup> -9257	0.626
• MELD	1.09	0.97-1.23	0.143
<b>Modelo 3</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
• Elastografía	1.72	1.09-2.70	<b>0.019</b>
• Plaquetas	0.99	0.99-0.99	<b>0.020</b>
• Albúmina	0.01	0.00-0.62	<b>&lt;0.001</b>
• MELD	1.16	0.99-1.35	0.059
<b>Modelo 4</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
• Elastografía	1.48	1.12-1.94	<b>0.05</b>
• Albúmina	0.15	0.02-1.33	0.087
• INR	1.67	1.34x10 <sup>-6</sup> -2073007	0.943
• MELD	1.04	0.94-1.14	0.481
<b>Modelo 5</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
• Plaquetas	0.99	0.99-0.99	<b>0.002</b>
• Albúmina	0.04	0.00-0.36	<b>0.004</b>
• INR	63.22	0.00-1.80x10 <sup>7</sup>	0.518
• MELD	1.12	1.01-1.25	<b>0.033</b>

A la vista de los resultados obtenidos en los modelos de regresión, y con el objeto de llevar a cabo el análisis mediante ADC, se introdujeron en el programa estadístico los valores de albúmina y el recuento de plaquetas como variables cuantitativas continuas, y los valores de la ET categorizados en tres grupos de acuerdo a los umbrales previamente descritos:  $< 13.6$  kPa,  $\geq 13.6 - < 21$  kPa, y  $\geq 21$  kPa. En la **figura 9** se muestran los resultados de la predicción de HPCS en base a la estrategia de árboles de decisión. Es importante destacar que el programa estadístico determina el punto de corte óptimo de las variables cuantitativas (en este caso la albúmina y plaquetas) de modo automático, en función de la mejor capacidad predictiva. En este caso los puntos de corte óptimos fueron: para la albúmina 4 gr/dl y para las plaquetas 144.000/ $\mu$ l.

**Figura 9: Modelo pronóstico para diagnosticar HPCS mediante la estrategia basada en Análisis de Árboles de Decisión Clínica.**



Se puede observar que tras aplicar esta estrategia se clasifican correctamente 78 pacientes (93%) del total (n=84), frente a 57 (68%) con la estrategia basada exclusivamente en la elastografía. Si analizamos el porcentaje de pacientes bien clasificados en cada uno de los tres subgrupos observamos que: 17 (81%) pacientes se clasificaron correctamente en el grupo con valores de ET < 13.6 kPa; 20 (91%) pacientes con valores de elastografía entre 13.6 y 21 kPa fueron correctamente clasificados (es de destacar que la estrategia basada exclusivamente en la elastografía dejaba a estos pacientes en un área de incertidumbre diagnóstica); finalmente el 100% de los pacientes con ET > 21 kPa fueron correctamente clasificados.

Por lo tanto, esta herramienta diagnóstica permite identificar tres subgrupos de pacientes en función de su probabilidad de presentar HPCS:

- Alta probabilidad, pacientes con:
  - Valores de ET  $\geq$  21 kPa, ó
  - Valores intermedios de ET ( $\geq$  13.6 - < 21 kPa) pero con recuento plaquetario  $\leq$  144.000/ $\mu$ l.

La probabilidad de presentar HPCS en este subgrupo de pacientes fue del 100%.

- Probabilidad intermedia, pacientes con:
  - Valores de ET < 13.6 kPa y albúmina  $\leq$  4 gr/dl, ó
  - Valores intermedios de ET ( $\geq$  13.6 - < 21 kPa) y recuento plaquetario > 144.000/ $\mu$ l.

La probabilidad de presentar HPCS en este subgrupo de pacientes fue entre 40-

56%.

- Baja probabilidad, pacientes con:
  - Valores de ET <13.6 kPa y albúmina > 4gr/dl.

La probabilidad de presentar HPCS en este subgrupo de pacientes fue del 0%.

En la **tabla 10** se exponen los valores de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RV+, RV- de la estrategia basada en ADC para predecir la presencia de HPCS.

**Tabla 10: Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de los ADC para predecir HPCS.**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RV +	RV -
<b>ADC</b>	96.9% (88.3-99.6%)	78.9% (54.4-93.9%)	94% (85.4-98.3%)	88.2% (63.6-98.5%)	4.60 (1.93-11.01)	0.04 (0.01-0.16)

## **RESULTADOS DE LA SERIE DE VALIDACIÓN**

El análisis mediante la estrategia convencional, que sólo incluye los valores elastográficos, y el modelo de ADC fue aplicado a una serie de validación independiente constituida por 20 pacientes con cirrosis hepática compensada de similares características a la serie de entrenamiento. En la **Tabla 11** se recogen las características de los pacientes en la serie de validación y en la **tabla 12** se comparan ambos grupos. Los tres pacientes con hepatocarcinoma de la serie de validación se encontraban dentro de los criterios de inclusión previamente comentados.

**Tabla 11: Características basales de la serie de validación. Las variables cuantitativas continuas están expresadas como *mediana (rango)* y las variables categóricas en *números (%)*.**

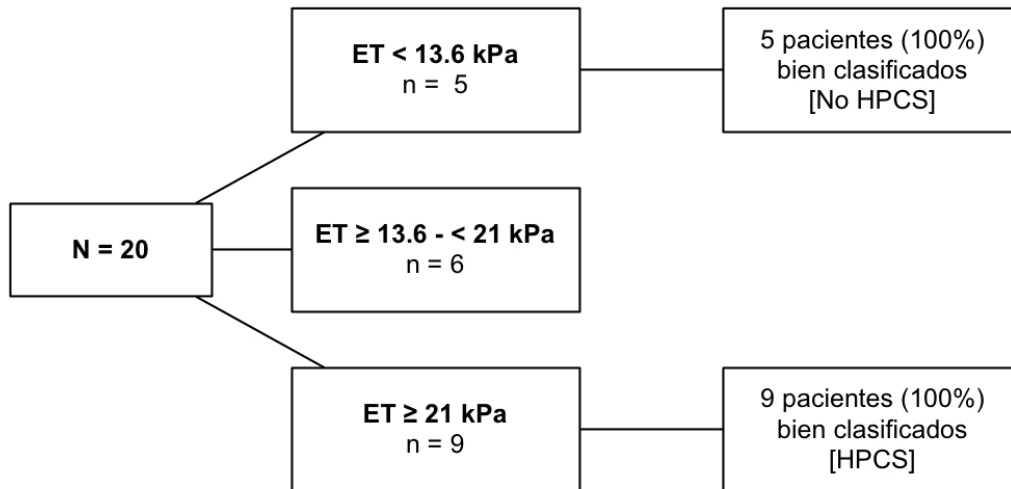
Variable	Total (n = 20)	GPVH ≥ 10 mmHg (n = 13)	GPVH < 10 mmHg (n = 7)	Valor p
<b>Edad (años)</b>	53 (39-71)	51 (39-71)	54 (47-58)	0.604
<b>Sexo masculino</b>	12 (60%)	9 (69.23%)	3 (42.86%)	0.356
<b>Diagnóstico de la cirrosis:</b>				
- Comprobado histológicamente	2 (10%)	1 (7.7%)	1 (14.3%)	1.000
- GPVH ≥ 10mmHg	1 (5%)	1 (7.7%)	0 (0%)	
- Diagnóstico clínico, biológico o por imagen	17 (85%)	11 (84.6%)	6 (85.7%)	
<b>Etiología de la cirrosis:</b>				
- VHC	15 (75%)	11 (84.6%)	4 (57.1%)	0.246
- Alcohol	1 (5%)	0 (0%)	1 (14.3%)	
- VHB	1 (5%)	0 (0%)	1 (14.3%)	
- Otras etiologías	3 (15%)	2 (15.4%)	1 (14.3%)	
<b>Pacientes con CHC</b>	3 (15%)	2 (15.4%)	1 (14.3%)	0.505
<b>Albúmina (gr/dl)</b>	4.3 (2.7-4.8)	4.2 (2.7-4.8)	4.4 (4-4.7)	0.249
<b>Plaquetas (x 10<sup>3</sup>/μl)</b>	120 (47-184)	82 (47-159)	165 (66-184)	0.010
<b>Determinación elastográfica:</b>				
- Rigidez hepática (kPa)	18.6 (6.2-72.1)	26.3 (16.3-72.1)	11.4 (6.2-17)	<0.001
- Rango intercuartílico (%)	13.6 (2.8-29.9)	13.50 (2.8-29.9)	18.26 (13.3-26)	0.361
- Mediciones válidas (%)	100 (65-100)	100 (76-100)	100 (65-100)	0.938
<b>GPVH (mmHg)</b>	11.3 (4-17.5)	13 (10-17.5)	7 (4-8.5)	<0.001
<b>PSHL (mmHg)</b>	6.3 (3-14)	6.5 (3-14)	5.5 (4-7)	0.487
<b>PSHE (mmHg)</b>	17.3 (11-31)	20.5 (14.5-31)	12.5 (11-15)	0.002

**Tabla 12: Comparación de las características basales de la serie de entrenamiento y la serie de validación.**

Variable	Serie de entrenamiento (n = 84)	Serie de validación (n = 20)	Valor p
<b>Sexo masculino</b>	66 (78.6%)	12 (60%)	0.085
<b>Edad (años)</b>	53 (24-84)	53 (39-71)	0.889
<b>Diagnóstico de la cirrosis:</b>			
- Comprobado histológicamente	20 (23.8%)	2 (10%)	0.389
- GPVH $\geq$ 10mmHg	10 (11.9%)	1 (5%)	
- Diagnóstico clínico, biológico o por imagen	54 (64.3%)	17 (85%)	
<b>Etiología de la cirrosis:</b>			
- VHC	65 (77.4%)	15 (75%)	0.816
- Alcohol	8 (9.5%)	1 (5%)	
- VHB	3 (3.6%)	1 (5%)	
- Otras etiologías	8 (9.5%)	3 (15%)	
<b>Pacientes con CHC</b>	32 (38.1%)	3 (15%)	0.049
<b>Albúmina (gr/dl)</b>	3.9 (2.8-5)	4.3 (2.7-4.8)	0.110
<b>Plaquetas (<math>\times 10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	97.5 (17-200)	120 (47-184)	0.119
<b>Determinación elastográfica:</b>			
- Rigidez hepática (kPa)	20 (4.6-75)	18.6 (6.2-72.1)	0.303
- Rango intercuartílico (%)	12 (0-30)	13.6 (2.8-29.9)	0.102
- Mediciones válidas (%)	100 (67-100)	100 (65-100)	0.571
<b>GPVH (mmHg)</b>	13 (4-26)	11.3 (4-17.5)	0.054
<b>PSHL (mmHg)</b>	6 (1-15)	6.3 (3-14)	0.757
<b>PSHE (mmHg)</b>	19 (8-33)	17.3 (11-31)	0.380

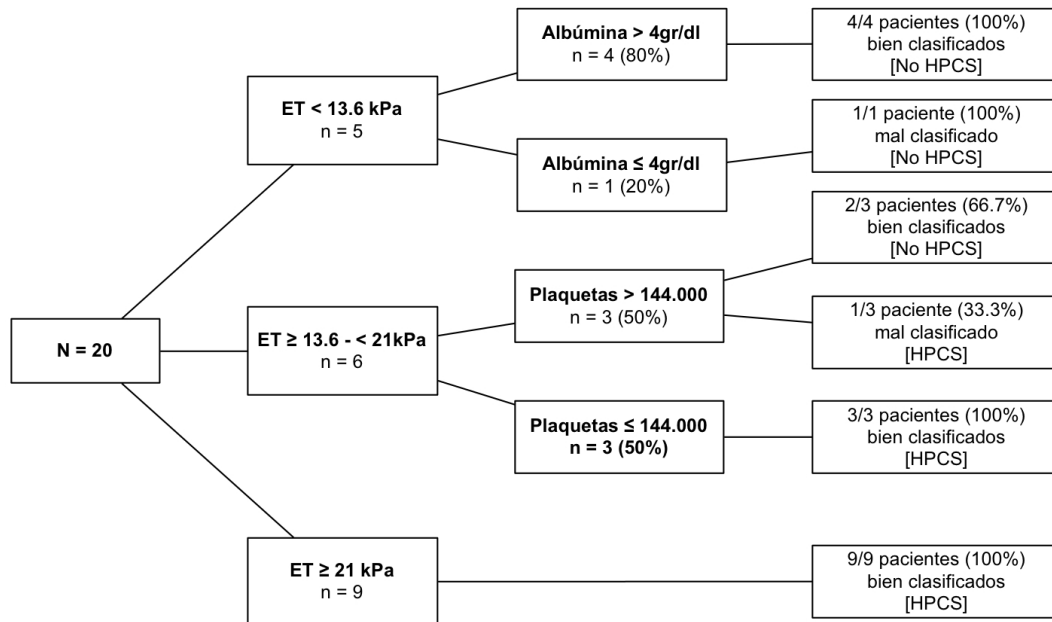
En la **figura 10** se exponen los resultados de la predicción de HPCS con la estrategia convencional basada únicamente en las determinaciones elastográficas. Se puede observar que del total de 20 pacientes: 14 pacientes (70%) se clasificaron correctamente, ningún paciente se clasificó erróneamente y 6 pacientes (30%) se encontraban en el área indeterminada, de los cuales 4 pacientes presentaban HPCS.

**Figura 10: Rendimiento diagnóstico de los criterios de ET previamente definidos para el diagnóstico de HPCS en la serie de validación.**



Adicionalmente, se aplicó la estrategia de ADC a la serie de validación, obteniendo los resultados expuestos en **la figura 11**. Del total de 20 pacientes: 18 (90%) se clasificaron correctamente y 2 (10%) erróneamente. Si analizamos el porcentaje de pacientes bien clasificados con base en cada una de las estrategias de diagnóstico (es decir, los tres subgrupos), observamos que se diagnosticaron correctamente a 4 pacientes (80%) en el grupo con  $ET < 13.6$  kPa, a 5 pacientes (83%) en el grupo con valores intermedios ( $ET \geq 13.6 - < 21$  kPa) y a 9 (100%) pacientes en el grupo de  $ET \geq 21$  kPa.

**Figura 11: Modelo pronóstico para diagnosticar HPCS mediante la estrategia basada en Análisis de Árboles de Decisión Clínica aplicada en la serie de validación.**



Finalmente en la **tabla 13** se exponen los valores de la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, RV+, RV- de la estrategia basada en ADC en la serie de validación.

**Tabla 13: Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de los ADC para predecir HPCS en la serie de validación.**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	RV +	RV -
<b>ADC</b>	92.3% (64-99.8%)	85.7% (42.1-99.6%)	92.3% (64-99.8%)	85.7% (42.1-99.6%)	6.46 (1.05-39.9)	0.09 (0.01-0.60)

En resumen, en la serie de validación se reproducen con gran precisión los resultados encontrados en la serie de entrenamiento. Con la estrategia basada exclusivamente en el valor de la elastografía transitoria, se clasificaron

adecuadamente un 70% de los pacientes (frente a un 68% en la cohorte de entrenamiento). Al implementar el modelo basado en ADC, se clasificó correctamente a un 90% de los enfermos (frente al 93% en la cohorte inicial). Esta mejoría es debida fundamentalmente a la capacidad del modelo para clasificar a los pacientes en la “zona gris” de la elastografía (13.6 – 21 kPa). En la **tabla 14** se resume de modo esquemático la proporción de pacientes correctamente clasificados con ambas estrategias de diagnóstico.

**Tabla 14: Tabla comparativa: capacidad predictiva de la elastografía transitoria en el diagnóstico de HPCS en las series de entrenamiento y validación con ambas estrategias de diagnóstico. Porcentaje global de pacientes clasificados correcta e incorrectamente.**

Valores de elastografía	Serie de entrenamiento (n = 84)		Serie de validación (n = 20)	
	<u>Estrategia convencional</u> (% correctamente clasificados)	<u>Estrategia ADC</u> (% correctamente clasificados)	<u>Estrategia convencional</u> (% correctamente clasificados)	<u>Estrategia ADC</u> (% correctamente clasificados)
< 13.6 KPa	76.2% (16/21)	81% (17/21)	100% (5/5)	80% (4/5)
13.6 - < 21 KPa	incertidumbre	91% (20/22)	incertidumbre	83.3% (5/6)
> 21 KPa	100% (41/41)	100% (41/41)	100% (9/9)	100% (9/9)
<b>% Global de clasificación</b>				
Bien clasificados	67.8% (57/84)	93% (78/84)	70% (14/20)	90% (18/20)
Mal clasificados	6% (5/84)	7% (6/84)	0% (0/20)	10% (2/20)
Incertidumbre	26.2% (22/84)	0% (0/84)	30% (6/20)	0% (0/20)

## **VII. DISCUSIÓN.**

## VII. DISCUSIÓN

### Correlación entre el GPVH y la rigidez hepática

Durante los últimos años se han publicado múltiples estudios que han evaluado las diferentes aplicaciones de la elastografía hepática en el ámbito de las enfermedades hepáticas crónicas. Se ha demostrado la existencia de una correlación significativa entre la rigidez del hígado y el GPVH (109, 115, 123, 124, 131). Dicha correlación es sólo parcial, ya que el dispositivo de fibroelastografía mide el grado de dureza hepática, fenómeno relacionado fundamentalmente con la extensión de la fibrosis en el hígado. Aunque el incremento de la resistencia vascular intrahepática en la cirrosis es fundamentalmente debido al desarrollo progresivo de fibrosis, áreas de extinción parenquimatosa, transformación nodular de la arquitectura del hígado y alteraciones microvasculares (fístulas, trombosis); existe un componente dinámico, intra y extrahepático que influye marcadamente en la evolución del síndrome de HTP. Por lo tanto, no sería esperable, como en casi cualquier fenómeno biológico, una correlación exacta entre la rigidez hepática y el grado de HTP. Teniendo en cuenta que todos los pacientes incluidos en el estudio tenían un diagnóstico inequívoco de cirrosis y que todos ellos estaban compensados, deben existir otros factores diferentes al grado de fibrosis hepática capaces de influir sobre los valores de elastografía. Así, uno de los objetivos del presente trabajo fue determinar cuáles son los factores potencialmente influyentes sobre las determinaciones elastográficas. Inicialmente se evaluó el grado de correlación entre el GPVH y la rigidez hepática medida mediante FibroScan® en el

total de pacientes, y posteriormente analizamos dicha correlación en diferentes subgrupos. Los primeros dos subgrupos de pacientes se dividieron en función de la presencia de CHC, con el objetivo de evaluar si esta circunstancia biológica podría influir en las determinaciones elastográficas y a su vez en su correlación con el GPVH; es así como se estimó la medida de asociación (correlación) en ambos grupos por separado a manera de análisis de sensibilidad. Se observó una moderada correlación positiva y estadísticamente significativa, tanto en el total de pacientes como en el subgrupo de pacientes con CHC y sin CHC. Cabe destacar que los resultados son similares a los de otros estudios comunicados en la literatura. El grupo de *Vizzutti et al* (123) demostró una correlación también moderada y significativa entre el GPVH y la rigidez hepática en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4). Resultados similares se obtuvieron en el estudio de *Lemoine et al* (109). En consecuencia, nuestro estudio reproduce y por tanto confirma, los hallazgos encontrados en trabajos previos.

Por otra parte, se analizó cómo variaba el grado de correlación existente en función de diferentes umbrales de gradiente porto-cava, dividiendo a la población de estudio en función de los siguientes puntos de corte: a) 10 mmHg y b) 12 mmHg. El motivo para realizar este análisis fue doble: en primer lugar, la conocida trascendencia de dichos valores umbral en el pronóstico de la cirrosis (26, 71, 72, 74, 137); y en segundo lugar, los datos previamente comunicados en la literatura – *Vizzutti et al* (123) –, quienes observaron que la correlación entre el GPVH y la rigidez hepática disminuía a partir de dicho umbral (10-12 mmHg), tal y como se ha mencionado previamente.

Es importante resaltar que, en contraste con nuestros resultados, el grupo de *Vizzutti et al* observó que por encima de un GPVH  $\geq 10$  y  $12$  mmHg la correlación disminuía sustancialmente ( $r^2=0.35$  y  $0.17$ , respectivamente), en comparación con los pacientes que presentaban un GPVH  $< 10$  y  $12$  mmHg ( $r^2=0.72$  y  $0.67$ , respectivamente). La explicación que plantearon los autores para este fenómeno fue que la ET es capaz de estimar el componente estático de la HTP, consecuencia de la acumulación progresiva de fibras colágenas dentro del hígado; pero no así el componente dinámico implicado en el aumento del flujo sanguíneo portal y la resistencia vascular intrahepática, que a su vez es de mayor importancia a medida que el síndrome de HTP se establece de modo progresivo. Estos factores constituyen importantes mecanismos que podrían afectar la presión portal de forma independiente con diferente impacto individual en cada paciente.

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio son esencialmente diferentes, no en cuanto al evento principal (la existencia de una correlación parcial entre el grado de HTP y la dureza hepática medida mediante fibroelastografía), sino en cuanto a la variación de dicho fenómeno en función del grado de HTP. Aunque se trata de una aproximación especulativa, consideramos que los motivos de dicha observación son los siguientes:

1. Las poblaciones del estudio de *Vizzutti et al* y de la presente tesis son diferentes. En el estudio de *Vizzutti et al*, un 23% de los pacientes presentaban fibrosis avanzada, pero no cirrosis; en el extremo opuesto, un 41% de los pacientes presentaba cirrosis en estadio claramente avanzado (30% y 11% grado B y C de Child-Pugh, respectivamente). En nuestra serie, y debido al diseño del estudio,

todos los pacientes tenían un diagnóstico inequívoco de cirrosis; por otra parte, sólo un 13% de ellos era grado B de Child-Pugh, con un máximo de 7 puntos y siempre sin ascitis. Por lo tanto, nuestra población de estudio es mucho más homogénea. A partir de esta diferencia en las muestras, consideramos plausible la hipótesis de que la menor correlación existente entre el GPVH y la rigidez hepática a partir de 10-12 mmHg en el estudio de *Vizzutti*, sea en buena medida consecuencia de la presencia de pacientes con cirrosis avanzada. En este sentido, en aquellos pacientes con cirrosis descompensada existen más alteraciones hemodinámicas/funcionales con respecto a los pacientes compensados. Asimismo, y en contraste con esta situación, en aquellos pacientes sin cirrosis la correlación probablemente sea mayor dado que la presión portal depende fundamentalmente del grado de rigidez hepática.

2. Una segunda explicación podría radicar en el hecho conocido de que en la cirrosis hepática compensada ya existen indicios de disfunción endotelial intrahepática (138), responsable en parte del aumento de la resistencia vascular intrahepática y a su vez del incremento de la presión portal. En otras palabras, aunque evidentemente dicho mecanismo adquiere una importancia progresivamente mayor con la evolución del síndrome de HTP, las alteraciones funcionales intrahepáticas capaces de aumentar la presión portal en la cirrosis no sólo ocurren en estadios avanzados de la enfermedad; por lo tanto, el componente arquitectural (fibrosis) puede no ser el único determinante del GPVH en la cirrosis compensada. Este fenómeno podría explicar parcialmente el hallazgo de nuestro estudio, en el que por debajo del umbral de los 10-12 mmHg de presión portal, la

correlación no es mejor que por encima de dicho umbral.

3. Finalmente, otro aspecto a tener en cuenta es que incluso en estadios compensados de la cirrosis, en donde el GPVH no supera el umbral de los 10-12 mmHg, existen factores hemodinámicos extrahepáticos, como la vasodilatación esplácnica y la presencia de colaterales porto-sistémicas, que traen consigo un aumento del flujo portal, además de existir fenómenos de disfunción circulatoria como son el aumento del gasto cardíaco, la disminución de las resistencias vasculares sistémicas y la disminución de la presión arterial sistémica. Esto se puede ver reflejado en el apartado de resultados (**tabla 5**) observándose cómo fundamentalmente en pacientes con un GPVH por encima de los 10 mmHg, pero también en pacientes sin HPCS, existen alteraciones de la hemodinámica sistémica tales como aumento del GC y disminución de la RVP. Probablemente se trata de pacientes en un estadio pre-ascítico, es decir, en una situación en transición hacia la fase descompensada de la enfermedad.

Adicionalmente, se realizó un análisis mediante curvas ROC para el estudio de la fiabilidad de la elastografía hepática en la identificación de los diferentes grado de HTP ( $GPVH \geq 10$  mmHg y  $GPVH \geq 12$  mmHg), obteniendo un AUC algo mayor en el primer grupo, pero ambas adecuadas. Estos resultados son similares a los del estudio de *Vizzutti et al* (123).

### **VARIABLES IMPLICADAS EN LOS VALORES ELASTOGRÁFICOS**

A pesar de que la acumulación de matriz fibrilar extracelular es el principal determinante de la rigidez del tejido hepático (medida mediante elastografía), es posible que otros factores diferentes a la fibrosis tengan influencia sobre el valor de elastografía, y a su vez conllevar que la correlación entre el GPVH y la ET sea sólo parcial, tal y como se ha comentado previamente. A partir de esta hipótesis hemos analizado aquellas variables que consideramos relevantes y plausibles desde un punto de vista biológico, apoyándonos en la evidencia comunicada previamente en otros estudios. Diferentes autores han observado que la colestasis (90), la necroinflamación hepática aguda (87) y la congestión vascular del hígado secundaria a insuficiencia cardíaca (89, 133) son situaciones que pueden incrementar los valores de elastografía. Por otro lado, también es bien conocido que el aumento del FSH tras la ingesta de alimentos es capaz de aumentar el grado de presión portal (139) y los valores de FibroScan® (132). A partir de estos supuestos, hemos analizado en nuestra serie de pacientes cómo se comportan diferentes variables hemodinámicas y bioquímicas en relación con las determinaciones elastográficas. En este sentido, se analizaron las siguientes variables independientes con plausibilidad biológica:

- \* **La PAD** que refleja el posible grado de congestión vascular hepática secundaria al estado circulatorio sistémico (retrógrada).
- \* **EI GPVH** que en el momento actual representa el estándar oro para la estimación de la presión portal (130).
- \* **EI FSH** que representa el flujo de sangre que llega al hígado y por tanto la

congestión vascular hepática anterógrada.

\* **EI IC** como medida del estado circulatorio hiperdinámico del paciente cirrótico con HTP.

\* Y finalmente, **la ALT**, que representa el grado de necro-inflamación hepática.

Llamativamente, únicamente el *GPVH* y *el IC* resultaron ser variables con influencia estadísticamente significativa sobre los valores de rigidez hepática en el análisis univariado; sin embargo, en el análisis de regresión multivariado encaminado a detectar el conjunto de variables con mayor capacidad de explicación de la medida elastográfica a través del coeficiente ajustado, pudimos comprobar cómo un modelo que incluía el *GPVH* y el *FSH* era el que explicaba de forma más precisa el valor elastográfico. Más allá de la interpretación matemática del modelo, es posible considerar que tanto el *GPVH* como el *FSH* son variables hemodinámicas asociadas al índice elastográfico en los pacientes con cirrosis hepática compensada. Si bien la información contenida en los resultados parece relevante, su validación requiere su confirmación en grupos independientes de pacientes con un mayor número de enfermos.

A la vista de estos resultados, cabe mencionar ciertos aspectos importantes relacionados con la literatura publicada. En el trabajo de *Berzigotti et al* (132) se demostró en una serie de 19 pacientes con cirrosis compensada de diferentes etiologías que la hiperemia postprandial tras la ingesta de alimentos durante 6 horas previas a la realización de la ET, se acompañó de un aumento de la rigidez hepática y del *GPVH*. Estos autores midieron los cambios en el *FSH* mediante ecografía-doppler, estimando tanto el flujo portal como el arterial, observando que

la rigidez hepática se correlacionó con los cambios del flujo arterial, pero no del flujo portal. A pesar de que se confirmó que la hiperemia postprandial se asoció con un incremento del GPVH, no se encontró asociación entre el grado de variación del GPVH y el de la rigidez hepática. Existen ciertas diferencias metodológicas entre los resultados presentados y el trabajo de estos autores, dado que en este último los autores midieron el FSH mediante ecografía-doppler y no mediante la infusión de VIC, tal y como se ha realizado en la presente tesis. Asimismo el GPVH, la rigidez hepática y el FSH se determinaron en ayunas y treinta minutos después de la ingesta de una cantidad de alimento; mientras que en esta tesis se midió el FSH total en condiciones de ayuno en todos los pacientes. A pesar de estas diferencias metodológicas, la asociación previamente descrita entre el incremento postprandial del FSH y del índice elastográfico proporciona una sólida base racional para justificar el hallazgo de nuestro trabajo.

Otro factor que puede influir en la variabilidad de las determinaciones elastográficas, sobrestimando su valor, es el grado de actividad necroinflamatoria hepática; este fenómeno ha sido evaluado en diferentes estudios en los que se han demostrado variaciones significativas en los valores de rigidez hepática durante los periodos de mayor actividad necroinflamatoria en pacientes con hepatitis crónicas virales reagudizadas (140), hepatitis agudas virales (87) o daño hepático agudo de diferentes etiologías (85). En el presente trabajo se ha evaluado la influencia de las transaminasas sobre la rigidez hepática en un modelo de regresión. No hemos podido comprobar este hecho en el análisis de regresión multivariado. Nuestros resultados han sido, por tanto, diferentes al de otras series de pacientes,

probablemente porque se trata de estudios diferentes desde un punto de vista metodológico y en relación a las características de la muestra. De hecho uno de los criterios de exclusión del estudio actual fue la existencia de actividad necroinflamatoria marcada. Cabe mencionar, por ejemplo, el estudio de *Arena et al* (87), en el que los autores estudiaron consecutivamente 18 pacientes que ingresaron en un hospital con hepatitis aguda de etiología viral, sin evidencia de hepatopatía crónica previa, que presentaban un incremento de transaminasas superior a 10 veces el límite alto de la normalidad y a quienes se les realizó elastografía hepática durante el brote agudo (valor máximo de transaminasas), en el momento en que las transaminasas bajaron por debajo del 50% del valor máximo y cuando bajaron por debajo de dos veces el límite alto de la normalidad. Estos autores demostraron que el valor de la elastografía se normalizaba paralelamente a la resolución del brote de necroinflamación. Las diferencias con los datos presentados en esta tesis son evidentes: en primer lugar los pacientes de nuestra serie presentaban cirrosis, a diferencia del estudio mencionado en el que los no presentaban hepatopatía previo al ingreso, además de que la etiología de nuestra serie no es sólo viral como es el caso de la otra serie; en segundo lugar, en dicho estudio se realizaron determinaciones elastográficas de modo consecutivo a lo largo de la evolución del brote agudo de hepatitis, mientras que en nuestro trabajo fue una única determinación, lo que no nos permite valorar la evolución a lo largo del tiempo de la ET en función de los niveles de transaminasas; y en tercer lugar los valores de transaminasas fueron mucho más elevados en la serie descrita (la mayoría de enfermos presentaban niveles por encima de 1000 U/L), a diferencia

de la presente serie en la que el valor mediano de ALT fue aproximadamente de 1.5 veces el límite superior de la normalidad. Por último, otro estudio que cabe mencionar es el de *Coco et al* (140), en el que se midió el valor de elastografía hepática en un grupo de pacientes sin y con cirrosis hepática de diferentes etiologías, observando que los únicos factores independientes que se correlacionaron con el valor de FibroScan® fueron el grado de fibrosis hepática determinada con biopsia y el valor de ALT; además se pudo observar que en aquellos pacientes que normalizaron los niveles de ALT en un tiempo de seguimiento de 12 meses, el valor de rigidez hepática fue menor que en aquellos sin normalización de los valores de ALT, a pesar de tener igual grado de fibrosis en la biopsia hepática. Es de destacar que las características de los pacientes de este estudio fueron diferentes a las de los pacientes del presente trabajo, ya que sólo un 50% eran cirróticos (y el otro 50% presentaba hepatitis crónica viral), además de que se determinaron los valores de elastografía en dos momentos diferentes (en aquellos pacientes sin y con normalización de los valores de ALT) aspecto que no ha sido estudiado en la presente tesis. No obstante, a la vista de que en nuestro análisis univariado sí se observó una relación entre los niveles de transaminasas, y partiendo del hecho que otros estudios han tenido resultados positivos en este aspecto, es muy probable que el grado de necroinflamación hepática ciertamente se asocie con el índice elastográfico; sin embargo, también es probable que incrementos de la ALT de cuantía menor a la observada en otros estudios (87) ejerzan una influencia sobre el índice elastográfico, claramente inferior a la que hemos observado con el GPVH y el FSH. Probablemente, incrementos de la

actividad necroinflamatoria hepática de mayor trascendencia pudieran influir de modo significativo en el valor de la elastografía.

Con respecto a otras variables hemodinámicas potencialmente influyentes sobre las determinaciones elastográficas, como son PAD y el IC, no se demostró en nuestro análisis que ejercieran una influencia significativa los valores de rigidez hepática.

A pesar de que no se demostró la influencia de la PAD sobre el valor de ET, consideramos que sí se trata de una variable de relevancia como factor modificador de los valores de rigidez hepática, ya que es un marcador del grado de congestión vascular hepática retrógrada. Los estudios que hasta la fecha han evaluado la influencia del grado de congestión vascular hepática sobre los valores de rigidez hepática se basan fundamentalmente en series de pacientes con insuficiencia cardíaca (89, 133). Sin embargo, en nuestro estudio la existencia de circunstancias como la presencia de cardiopatía relevante, que pudiera alterar la medicación de la rigidez hepática, fue criterio de exclusión. En consecuencia, el valor mediano de PAD en nuestra población fue de 3.25 mmHg, con un valor máximo de 9 mmHg de forma que el rango de variación estuvo constituido por valores dentro de, o muy próximos a la normalidad (2-8 mmHg). Así pues parece probable que el efecto de este parámetro sobre la elasticidad hepática aparece a partir de cierto umbral que ocasione congestión vascular retrógrada en el hígado. No obstante es la primera vez, al menos con base en nuestros conocimientos, que se ha analizado directamente la relación entre la PAD y la rigidez hepática; en este sentido sería interesante investigar el comportamiento de la PAD en pacientes con insuficiencia

cardíaca derecha, por ejemplo.

Finalmente, el IC tampoco resultó significativo como determinante de la variabilidad de las determinaciones elastográficas. Una posible explicación de la ausencia de correlación es el hecho de que nuestra serie estaba constituida por pacientes con cirrosis compensada, en los que el grado de disfunción circulatoria sistémica probablemente no era suficiente como para tener una influencia determinante en los valores de ET. De hecho, aunque había algunos pacientes con índice cardíaco evidentemente elevado en el grupo que presentaba HPCS, el valor mediano del mismo en nuestra serie estaba claramente dentro de lo normal, tanto en pacientes con HPCS como en aquéllos con GPVH inferior a 10 mmHg. Por otra parte, la existencia de circulación hiperdinámica (consecuencia y a la vez mecanismo que perpetúa el síndrome de HTP) contribuye al fenómeno de hiperaflujo portal, ya incluido en nuestro modelo de regresión multivariado mediante el FSH.

A la vista de estos resultados, parece evidente que se necesitan más estudios dirigidos al estudio de las potenciales fuentes de variabilidad de la elastografía hepática, lo cual es de gran relevancia debido a que esta herramienta diagnóstica se utiliza cada vez más en muchos ámbitos de las enfermedades hepáticas crónicas, por lo que los médicos deben estar familiarizados con los factores que causan valores de difícil interpretación. Igualmente debe confirmarse que la influencia de todos los factores hemodinámicos y bioquímicos comentados, posiblemente tengan un impacto sobre la elastografía a partir de cierto umbral y no en aquellos pacientes en los que los niveles de los mismos se encuentren en la

normalidad o ligeramente elevados.

### **Predicción de la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa**

A través de la presente tesis también se ha buscado investigar de qué modo es posible mejorar la capacidad predictiva de la ET para el diagnóstico de HPCS. Este planteamiento se basa en el hecho fundamental de que existen múltiples valores corte “óptimos” de elastografía para el diagnóstico de HPCS, que tienden a variar en los diferentes estudios publicados, existiendo un rango amplio que va desde 13.6 kPa hasta 34.9 kPa. Estas diferencias posiblemente sean debidas a la heterogeneidad de las cohortes estudiadas y a las diferentes etiologías de la cirrosis. Por ejemplo: en el estudio de *Lemoine et al* (109) que analizó la correlación entre la rigidez hepática y el GPVH se observó que los puntos de corte para la determinación de los distintos estadios de HTP diferían según la etiología de la hepatopatía, resultando mayores para la hepatopatía alcohólica que para la infección por VHC (109). Estos autores argumentaban que en la hepatopatía alcohólica, a diferencia de lo que ocurre en la hepatitis C, predomina la fibrosis perisinusoidal y que este tipo de fibrosis podría incrementar los valores de rigidez hepática estimados por ET.

De la trascendencia del objetivo de diagnosticar de modo fiable la existencia o ausencia de HPCS, nos habla la publicación reciente (años 2012 y 2013) de dos importantes estudios en este mismo sentido, en dos de las revistas de mayor índice de impacto de la especialidad. El primero de ellos - *Llop et al* (131) - tiene una especial relevancia ya que a partir de sus resultados hemos realizado el presente

análisis. Estos autores estudiaron la capacidad predictiva de la elastografía para diagnosticar HPCS en una cohorte de 97 pacientes con cirrosis compensada con tumores hepáticos potencialmente resecables. En este estudio se describieron dos puntos de corte para descartar ( $ET < 13.6$  kPa) o para confirmar ( $ET \geq 21$  kPa) la presencia de HPCS, describiendo además que existía un “área de incertidumbre diagnóstica” (comprendida entre los valores antedichos) que incluyó el 35% de la muestra, en la cual no era posible determinar la presencia o ausencia del evento a estudio. Posteriormente, el mismo grupo comunicó cómo atendiendo a los valores de elastografía, diámetro esplénico y recuento de plaquetas, se pudo construir un modelo con un área bajo la curva para la predicción de HPCS de 0.935 en la cohorte de entrenamiento (0.932 en la de validación), frente a un 0.883 y 0.901 utilizando la estrategia basada exclusivamente en la ET, respectivamente (128). Cuando se clasificaron los pacientes dicotómicamente a través de dicho modelo (valor de corte menor o mayor de 0.63) se clasificaron adecuadamente un 85.5% de los mismos en la cohorte de entrenamiento y un 89.3% en la de validación; cuando se clasificaron en función de 2 valores de corte se clasificaron adecuadamente un 91.5% de los pacientes en la cohorte de entrenamiento y un 96.4% en la de validación, si bien quedaron en un área de incertidumbre un 11.9% y 5.3% de los pacientes respectivamente. En cualquier caso, la importancia de dicho estudio radica en la posibilidad de incrementar la capacidad de predicción de la ET mediante la incorporación de variables biológicas de fácil obtención.

Del mismo modo, en la presente tesis se ha buscado mejorar la capacidad predictiva de la elastografía mediante la combinación de otras variables de fácil

obtención en la práctica clínica (plaquetas y albúmina), fundamentalmente en el subgrupo de pacientes que conforma “el área de incertidumbre”, con una estrategia similar de construcción del modelo (n=84) y validación posterior en una serie independiente (n=20) de características similares al grupo de pacientes inicial. En ambos casos los pacientes recibieron de modo consecutivo estudio hemodinámico hepático y fibroelastografía. Es importante destacar que ambas series de pacientes (**tabla 12**) no difirieron en ninguna variable salvo en la presencia de hepatocarcinoma, que fue más frecuente en la serie inicial (38% Vs. 15% pacientes).

Para llevar a cabo este objetivo se pudo construir un algoritmo sencillo y fácilmente aplicable a la cabecera del paciente, basado en la tecnología de árboles de decisión clínica (ADC). Esta técnica estadística de análisis multivariado tiene como objetivo construir un “árbol” que modele la influencia de una serie de variables explicativas sobre la variable objetivo de estudio, en este caso sobre la presencia de HPCS. Se trata de un tipo de análisis discriminativo no paramétrico que estratifica repetidamente la población de estudio (raíces) en pequeños subgrupos (hojas). Las *raíces* principales de nuestro estudio fueron los valores de ET, agrupados en tres categorías (< 13.6 kPa, entre 13.6 y 21 kPa y ≥ 21 kPa). Mientras que las *hojas* fueron los valores de plaquetas y de albúmina sérica. Aplicando esta herramienta estadística se pudo incrementar de manera relevante la eficiencia diagnóstica global de la elastografía frente a la estrategia convencional que únicamente toma en cuenta los valores de ET en las predicciones. Así, la estrategia basada en ADC permitió clasificar adecuadamente a un 93% de los

pacientes en la serie de entrenamiento, frente a un 67.8% utilizando la estrategia basada en el índice elastográfico. En la serie de validación se obtuvieron resultados completamente superponibles (90% frente a 70%). Por lo tanto, el nuevo modelo propuesto incrementó de modo importante y clínicamente relevante, el número de pacientes adecuadamente diagnosticados en ambas series. Resulta destacable la similitud en la proporción de pacientes correctamente clasificados con respecto al estudio de *Berzigotti et al.* En la **tabla 14** se muestran con mayor detalle los datos comparativos entre ambas estrategias.

Por otra parte, además de mejorar la capacidad predictiva de la ET en el área de incertidumbre, el modelo también permite mejorar la capacidad predictiva de la ET en el subgrupo de pacientes con valores  $< 13.6$  kPa; no fue así en el grupo de pacientes con  $ET > 21$  kPa, en los que tanto con la estrategia convencional como con la estrategia basada en ADC, la precisión diagnóstica fue idéntica (el 100% de estos pacientes presentaban HPCS) en ambas series.

Así, el sistema propuesto en nuestro estudio permite diagnosticar o descartar la presencia de HPCS con una más que apreciable precisión diagnóstica (sensibilidad: 97%, especificidad: 79%, VPP: 94% y VPN: 82%). Estos resultados se han podido corroborar en la serie de validación, donde la sensibilidad fue de 92%, la especificidad de 86%, el VPP de 92% y el VPN de 86%, lo que nos permite concluir que probablemente esta herramienta sea aplicable a otros pacientes; no obstante sería importante corroborar estos resultados en un mayor número de enfermos.

Otro hallazgo interesante que se desprende de los resultados, es el hecho de

que a partir del modelo de ADC es posible estratificar a los pacientes en tres grupos según la probabilidad de presentar HPCS: a) Alta (100%):  $ET \geq 21$  kPa ó valores intermedios de ET ( $\geq 13.6 - < 21$  kPa) con plaquetas  $\leq 144.000/\mu l$ . b) Intermedia (40-56%):  $ET < 13.6$  kPa y albúmina  $\leq 4$  gr/dl, ó valores intermedios de ET ( $\geq 13.6 - < 21$  kPa) y plaquetas  $> 144.000/\mu l$ , y c) Baja (0%):  $ET < 13.6$  kPa y albúmina  $> 4$  gr/dl.

Los datos obtenidos en ambos estudios sugieren que la ET podría tener un papel destacado en la práctica clínica real, no sólo para la evaluación del grado de lesión hepática, sino para diagnosticar o excluir la existencia de HPCS. En este sentido, la combinación del índice elastográfico mediante diferentes estrategias con otras variables de uso rutinario en la clínica (recuento plaquetario y albúmina en nuestro caso; recuento plaquetario y diámetro bipolar esplénico en el estudio de *Berzigotti et al*) ofrece un elevado rendimiento diagnóstico. El diagnóstico de HPCS tiene una elevada trascendencia, ya que permite identificar a los pacientes con riesgo de descompensación de la enfermedad y de presentar varices esófago-gástricas (26, 137); del mismo modo, es conocido que dichos pacientes presentan un mayor riesgo de CHC (141); y finalmente, el diagnóstico de HPCS es un elemento de importancia capital en la elección del tratamiento más adecuado del carcinoma hepatocelular (73). Es importante destacar que nuestro modelo presentó una precisión diagnóstica del 100% en aquéllos pacientes con índice elastográfico  $\geq 21$  kPa y en los pacientes con  $ET \geq 13.6$  y  $< 21$  kPa y con plaquetas  $\leq 144.000/\mu l$ : todos ellos presentaron HPCS, tanto en la serie de entrenamiento como en la de validación. Igualmente relevante es su aplicabilidad, puesto que un 69% de los

pacientes se encontraban encuadrados en estos valores en la cohorte inicial, y un 60% en la de comprobación. Datos similares arroja el estudio *Berzigotti et al*: un 57% de los pacientes en su estudio (n=67/117) presentaron un índice de riesgo igual o superior a 0.82; un 95.5% de ellos presentaron HPCS (serie de entrenamiento). Las cifras correspondientes en la cohorte de validación fueron del 75% y 97.7%, respectivamente (128). En consecuencia, existen herramientas que permitirían predecir con una probabilidad prácticamente perfecta la presencia de HPCS en una amplia proporción de pacientes. Esto puede tener trascendencia clínica en diferentes escenarios: por su valor pronóstico o en la valoración de la terapia del CHC. Adicionalmente, podría permitir seleccionar a los pacientes subsidiarios de terapia farmacológica de la hipertensión portal; de hecho, en la actualidad se está desarrollando un ensayo clínico que pretende evaluar si los pacientes con HPCS, sin varices o con varices pequeñas, se benefician de tratamiento betabloqueante. Si el resultado de dicho ensayo resultara positivo, sería de extraordinario interés una herramienta que pudiera predecir la existencia de HPCS sin necesidad de procedimientos invasivos, ya que permitiría una valoración continuada del paciente en este sentido (por ejemplo, cada 6 meses); sin embargo, el cateterismo hepático sería mucho menos aplicable en un escenario semejante. Igualmente, se ha propuesto en la literatura la conveniencia de realizar ensayos clínicos encaminados a valorar la utilidad de combinar fármacos con un efecto hipotensor portal por diferentes mecanismos (betabloqueantes, estatinas, heparina de bajo peso molecular) (142). Dicha estrategia es atractiva puesto que se trata de fármacos con un bajo coste, razonable toxicidad y sobre cuyo uso existe

marcada experiencia en los pacientes con cirrosis hepática. Una vez más, sería de gran importancia poder identificar de modo sencillo a los pacientes potencialmente candidatos.

Por otra parte, un 100% de los pacientes con índice elastográfico  $<13.6$  kPa y albúmina  $> 4$  gr/dl presentaron un GPVH inferior a 10 mmHg, es decir ausencia de HPCS. Sin embargo, sólo un 15% de pacientes en la serie de entrenamiento y un 20% en la de validación se encontraban dentro de estos márgenes, por lo que el modelo es menos útil (o menos aplicable dado el menor porcentaje de pacientes) para descartar la existencia de HPCS que para confirmarla. Datos similares se pueden observar en el estudio de *Bertigotti et al.* Un 31% de los pacientes en la cohorte inicial y un 20% en la de validación tenían un índice de riesgo inferior a 0.06. Y entre ellos, un 19.4% y un 36.4% fueron inadecuadamente clasificados como sin HPCS. Aunque no es correcta la comparación entre ambos modelos, parece que el nuestro es más preciso (aunque no más aplicable) para descartar la existencia de HPCS.

Si bien se trata de un argumento meramente especulativo, puede que la aplicación simultánea de ambos modelos permitiera descartar con mayor certeza y en un mayor número de pacientes la presencia de HPCS. Esto tendría una especial relevancia en pacientes con cirrosis compensada a la hora de evitar la realización innecesaria de exploraciones endoscópicas, ya que la existencia de varices esófago-gástricas es prácticamente excepcional en pacientes sin HPCS.

Antes de exponer las conclusiones de la presente tesis, es necesario realizar un comentario sobre sus posibles limitaciones:

1. En cuanto al estudio de la correlación entre GPVH e índice elastográfico, la presencia de pacientes con CHC en la serie podría generar dudas sobre la validez de los resultados. Creemos que esta duda se ha solventado razonablemente mediante: a) el criterio de exclusión que impedía incorporar al estudio a pacientes con CHC mayor de 3 cm, con invasión vascular macroscópica o que impidiera, por su localización, la realización fiable de las determinaciones elastográficas (para ello se disponía de dispositivo de ecografía en la misma sala donde se realizaba la fibroelastografía); y b) el análisis de sensibilidad, que demuestra resultados similares a los de la serie completa al excluir a los pacientes con CHC.

2. De los datos obtenidos en el presente trabajo no se puede derivar una explicación concluyente acerca de la falta de influencia sobre el índice elastográfico de variables como el grado de necroinflamación hepática, el grado de congestión vascular post-hepática o el grado de circulación hiperdinámica, que han demostrado su influencia en otros estudios. Sin embargo, aunque de modo especulativo, se ha ofrecido una explicación razonablemente satisfactoria en cada uno de los casos.

3. Aunque se ha demostrado de modo inequívoco la influencia del GPVH y el FSH sobre el índice elastográfico, carecemos de una valoración cuantitativa y objetiva de la cantidad de fibrosis existente en el hígado de cada paciente. La asunción de que la influencia de ambas variables sobre el valor de ET es independiente de la fibrosis, se basa en el hecho de que la serie estuvo constituida por un grupo muy homogéneo de pacientes con diagnóstico inequívoco de cirrosis compensada, en la mayor parte de los casos secundaria a hepatitis crónica C, por

lo en cierto modo asumimos una homogeneidad similar en las lesiones histológicas.

4. En cuanto al estudio de la capacidad predictiva de la ET para la existencia de HPCS y el desarrollo del modelo basado en ADC, el número de pacientes en ambas series (entrenamiento y validación), es relativamente limitado. Sin embargo, el número de pacientes incluidos del estudio es similar al de otros estudios con similares objetivos (128, 131).

5. No es descartable la existencia de un sesgo de selección, fundamentado en el hecho de que entre toda la población de pacientes con cirrosis compensada, se pudiera haber solicitado el estudio hemodinámico a pacientes en una situación más avanzada de su enfermedad. En este sentido, se establecieron criterios estrictos de inclusión y exclusión, que llevaron a incluir sólo 84 de 387 pacientes evaluados; adicionalmente, un 62% de los pacientes recibieron el estudio hemodinámico bien con el objetivo de confirmar el diagnóstico de cirrosis, o bien con el de establecer la existencia o no de riesgo de descompensación a medio plazo. En consecuencia, se incluyeron exclusivamente pacientes con un diagnóstico inequívoco de cirrosis es fase compensada, por lo que no debe haber existido un sesgo de selección relevante.

6. Es importante señalar que el valor de fibroelastografía seleccionado para descartar la existencia de HPCS es ligeramente inferior al establecido en la literatura para el diagnóstico de cirrosis (103, 104, 117). Sin embargo, esto no lo invalida, ya que en esta serie hay pacientes con un diagnóstico inequívoco de cirrosis, que presentan valores claramente inferiores al teóricamente establecido, como se puede observar en la **tabla 5**. Se han comunicado datos similares en los

más importantes estudios al respecto (123, 128, 131). La explicación a este fenómeno puede radicar en dos circunstancias: a) el amplio espectro histológico existente en la cirrosis, que puede oscilar desde formas precoces de cirrosis macronodular o cirrosis septal incompleta, hasta formas avanzadas de cirrosis establecida; en este abanico de posibilidades, la extensión e irreversibilidad de la fibrosis varía en función del grado de evolución de la enfermedad, y por tanto el índice elastográfico; b) y emparentada con la anterior, en nuestra serie, los pacientes con índice elastográfico inferior a lo esperado para el diagnóstico de cirrosis, eran mayoritariamente aquéllos que habían recibido tratamiento etiológico exitoso de la enfermedad que causó la cirrosis.

7. Finalmente, aunque en nuestro estudio hubo exclusivamente 4 pacientes que hubieron de ser excluidos por la imposibilidad para obtener determinaciones adecuadas de fibroelastografía (1.03%), se ha comunicado en la literatura que esto puede suceder hasta en un 16% de los pacientes (84).

## **VIII. CONCLUSIONES.**

## VIII. CONCLUSIONES

1. En el presente trabajo se confirman los datos comunicados en la literatura sobre la existencia de una correlación moderada y estadísticamente significativa entre los valores de rigidez hepática determinados mediante elastografía y el gradiente de presión venosa hepática.
2. A diferencia de otros estudios dicha correlación es similar en pacientes con y sin hipertensión portal clínicamente significativa.
3. El gradiente de presión venosa hepática y el flujo sanguíneo hepático son variables con influencia significativa sobre el índice elastográfico, independientemente del grado de fibrosis existente.
4. La combinación del valor de rigidez hepática con el recuento plaquetario y la albúmina, a través de una estrategia basada en árboles de decisión clínica, permite confirmar o excluir la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa en una elevada proporción de pacientes cirróticos compensados, claramente superior a lo que permite la elastografía de modo aislado.

**IX. SUMMARY.**

## **IX. SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

The most common and severe complication of liver cirrhosis is portal hypertension, which represents the most relevant factor regarding prognosis. Portal hypertension syndrome is defined as an increase in portal pressure gradient above the normal range (1-5 mmHg). In order to develop, esophageal varices, ascites, bleeding, encephalopathy and all other complications associated with this syndrome require a portal pressure gradient above 10 mmHg. The term *clinically significant portal hypertension (CSPH)* has been coined to define this condition, which is always present in patients with decompensated liver disease. Approximately 50% to 70% of patients with compensated disease have CSPH, which in turn is an independent predictive factor for clinical decompensation. Similarly, esophageal varices are present at the time of cirrhosis diagnosis in 40% of compensated patients and 60% of patients with ascites.

The gold standard in assessing portal pressure is the measurement of hepatic venous pressure gradient (HVPG), which is the difference between the wedged (WHVP) and the free hepatic venous pressures (FHVP). This measurement is performed by catheterization of the suprahepatic veins. While this is the most accurate and reliable method currently available, it is an invasive technique requiring specialized materials and personal not available in all health care centers. Therefore, it cannot be routinely used in all units caring for patients with liver diseases. For this reason, in the last few years interest has markedly grown in the

development of simple, reproducible, reliable non-invasive methods for the early identification of patients with a poorer prognosis. One of the most widely studied methods for the study of chronic liver diseases is liver transient elastography (TE) (commercially known as FibroScan<sup>®</sup>), which is based on the detection of pulse-wave ultrasounds that are passed through the liver parenchyma. Results are expressed in kilopascal (kPa) units. In this regard, an excellent correlation between liver stiffness and HVPG has been recently described, particularly in patients with a portal pressure gradient below 10-12 mmHg. The correlation has been shown to be poorer above this range, possibly because portal hypertension extent is not only the result of structural damage but also of functionally increased intrahepatic vascular resistance and portal hyperflow. However, no potential modifying variables influencing elastography values, in addition to portal pressure gradient, have been studied thus far. The primary aim of this thesis is the identification of potential variability sources in elastography values in a series of patients with compensated liver cirrhosis.

On the other hand, various studies have been thus far reported, which assessed the ability of TE to predict CSPH and whose findings were satisfactory but at variance regarding the optimum cut-off value. An elastography value below 13.6 kPa was previously reported to be appropriate to rule out CSPH. The same is true for a cut-off greater than or equal to 21 kPa, which can confirm the presence of this event. However, there is an area of diagnostic uncertainty between these two elastography values ( $\geq 13.6$  kPa -  $< 21$  kPa) where this tool seems unable to classify patients appropriately. This is why we assessed whether a combination of

elastography values with other easy-to-measure variables may improve this technique's diagnostic capacity. Such variables include *albumin* and *platelet count*. Our purpose was to estimate the diagnostic validity of TE for CSPH by using a combination of these parameters within a diagnostic algorithm based on the statistical method known as Clinical Decision Tree (CDT).

### **AIMS**

1. To identify the hemodynamic and biological variables that can influence the degree of liver stiffness, by transient elastography estimated, in a homogeneous series of patients with compensated liver cirrhosis.
2. To improve the diagnostic accuracy of transient elastography to identify the existence of HPCS, through the combination with other biological variables implemented by the technique of Clinical Decision Tree.
  - 2.1. To compare this model's diagnostic accuracy with the predictive value of the cut-offs found in the literature either to rule out ( $<13.6$  kPa) or confirm ( $\geq 21$  kPa) the presence of CSPH.
  - 2.2. To assess the model's reliability in a validation set including patients similar to those in the training set.

## **METHODOLOGY**

### **Patients**

This is a prospective-descriptive study performed at the “*Gregorio Marañón University General Hospital*” (Madrid, Spain). We recruited 84 consecutive patients diagnosed with compensated liver over a period of seventeen months (**training set**). Data of **validation set** (n=20) were consecutively collected after completion of initial recruitment. The aim of this series of validation set was essentially check whether the results obtained with the strategy of CDT were similar to those obtained in the initial group of patients.

Inclusion criteria: patients older than 18 years of age with a diagnosis of liver cirrhosis obtained with indirect (clinical, biological or radiographic) methods, liver biopsy, or from the presence of CSPH (HVPG  $\geq$  10 mmHg), and in the absence of any history of clinically decompensated liver disease defined as ascites, hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding secondary to portal hypertension, and relevant hepatocellular dysfunction (bilirubin > 3.5 g/dl). Hemodynamic testing was indicated for some of the following reasons: liver biopsy, pre-surgery/liver transplant evaluation in patients with hepatocellular carcinoma, or decompensation risk assessment with prognostic intent.

Exclusion criteria: alcohol intake within six months of inclusion, thrombosis in the spleno-porto-mesenteric axis, transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS), prior allergy or adverse reaction to iodinated contrast or indocyanine green, pregnancy, hepatocellular carcinoma greater than 3cm or with vascular invasion or in

a site precluding elastographic measurements, right heart failure, pulmonary hypertension, transaminases increased over 20 times the normal value, ultrasonographic signs of liver steatosis, and anatomic defects hindering or precluding central venous catheterization during hemodynamic testing.

In this study patients underwent a complete physical exam (with weight, height, and vital signs), blood tests (hemoglobin, hematocrit, platelet count, bilirubin, albumin, creatinine, prothrombin index, international normalized ratio and liver chemistry), liver and systemic hemodynamic tests, hepatic blood flow estimation using an infusion of indocyanine green, and TE. All these measurements were performed under fasting conditions. The person responsible for hemodynamic assessments was blinded to TE results. The Ethics Committee at “Gregorio Marañón University General Hospital” approved the study protocol on July 29, 2010.

### **Liver stiffness by transient elastography**

Liver stiffness (LS) was evaluated by transient elastography (FibroScan<sup>®</sup>: Echosens, Paris, France) in the morning in a fasted state immediately before hemodynamic study. Measurements of LS were performed on the right lobe of the liver through intercostal spaces on patients lying in the dorsal decubitus position with the right arm in maximal abduction. The tip of the probe transducer was placed on the skin between the ribs at the level of the right hepatic lobe. TE consists of a 5-MHz ultrasound transducer probe mounted on the axis of a vibrator. A physician with a prior experience of over 500 exams obtained measurements. With TE mild

amplitude and low-frequency vibrations (50Hz) are transmitted to the liver tissue, inducing an elastic shear wave that propagates through the underlying liver tissue. The velocity of the wave is directly related to tissue stiffness. Quality criteria were used as recommended by the manufacturer: at least 10 valid measurements, a valid-to-total ratio above 60%, and an interquartile range (IQR) below 30% of the median value (R), that is, with an IQR/R ratio below 0.3.

### **Hepatic venous pressure gradient measurement**

In the morning after fasting overnight and immediately after TE examination, patients were transferred to the hepatic hemodynamic laboratory. The procedure was carried out under local anesthesia or sedation with midazolam according to patient tolerance. With the patient in the supine position a catheter introducer was introduced into the right jugular (or right femoral) vein using Seldinger's technique, and then a multipurpose catheter was advanced to the right or middle suprahepatic vein. Later, through the catheter introducer, a guidewire was introduced (0.035-inch, Medtronic, Danvers, MA, USA) to withdraw the multipurpose catheter and to guide a 7 French balloon-tipped catheter (Medi-Tech, Boston Scientific Cork Ltd, Ireland) toward the suprahepatic vein. HVPG was obtained as the difference between free hepatic venous pressure (FHVP) and wedged hepatic venous pressure (WHVP). For subjects with a difference between FSHP and inferior vena cava (IVC) pressure greater than 1 mmHg, the latter was used as reference in portocaval pressure gradient estimations.

### **Cardiopulmonary pressures measurement**

Following the hepatic hemodynamic study, cardiopulmonary pressures were measured by introducing a Swan-Ganz catheter (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA) into the pulmonary artery through an introducer. The following measurements were obtained: cardiac output (CO: L/min), systemic vascular resistance (SVR: dyn/seg/cm<sup>-5</sup>), pulmonary artery systolic pressure (PAP: mmHg), pulmonary capillary pressure (PCP: mmHg), and right atrial pressure (RAP: mmHg). CO was measured using the thermodilution approach. Mean arterial pressure (MAP: mmHg) was measured every 5 minutes with an automatic sphygmomanometer (Hewlett-Packard®), and heart rate was obtained with continuous ECG monitoring. PVR (dyn/s/cm<sup>-5</sup>) was estimated with the following formula:  $PVR = 80 (MAP - RAP)/CO$ .

### **Indocyanine green technique**

Indocyanine green (IG) clearance is an indirect method for the measurement of hepatic blood flow (HBF). This technique was performed by administering a single bolus of 0.2 mg/kg of IG, followed by the infusion of saline solution (32 ml) with albumin (4 ml, 20%) and IG (24mg) at a rate of 0.2 mg/min. A steady state was reached at 40 minutes after infusion onset, and then four samples were simultaneously collected from the right jugular (or femoral, as appropriate) vein and a suprahepatic vein. The fact that the sample from the jugular vein theoretically represents arterial blood, which will then be equal to venous blood once the infusion-related steady state is reached, must be highlighted. All samples were centrifuged for 20 minutes at a speed of 3000 rpm twice, and the supernatant from

each sample was used to determine IG concentration by spectrophotometry at a wave length of 808 and 900 nanometers to correct for turbidity of plasma. Finally, the results obtained were used to automatically estimate HBF and ICG disappearance rate.

### **STATISTICAL ANALYSIS**

Quantitative variables were expressed as median (range) values, and categorical variables as frequencies (percentages). Quantitative variables with normal distribution were compared using the Student-Fisher t test for independent samples, whereas the non-parametric U-Mann Whitney test for unpaired samples was used for non-normality variables and quantitative variables in the validation set ( $n < 40$ ). Categorical variables in the training set were analyzed with Pearson's chi-square test, whereas those in the validation set were analyzed using Fisher's exact test. The relationship between elastography and HVPG was analyzed with a simple linear regression model using the minimum square method. The relationship between potential elastography-modifying factors (HVPG, transaminases, RAP, cardiac index [CI], and HBF) and liver stiffness was analyzed with a univariate and multivariate linear regression model, also using the minimum square method. In order to select the best subset of predictor variables from the multivariate model all possible model subsets were estimated by combining maximum model terms using the statistical technique known as "*Best model selection from all equations*", and the model with the highest adjusted coefficient of determination was eventually chosen ( $R^2_a$ ). Furthermore, a univariate and multivariate logistic regression

analysis was used to identify variables with an influence in the presence of CSPH in order to subsequently design the CDT analysis model, selecting the variables that remained statistically significant in 5 models developed later (to avoid overfitting of results in view of the relatively low number of events).

CDT analysis is a type of non-parametric discriminant analysis that repeatedly stratifies the study population (root) into smaller and smaller subgroups (leaf) based on characteristics that predict the desired end point. The goal of stratification is to construct subgroups that ideally consist entirely of patients from one end point category or the other. The analysis was constructed using a gini algorithm to split sample and maximized purity of the leaf. TE was included in the model as a categorical variable using previous cut-off points proposed ( $< 13.6$  kPa,  $\geq 13.6$  kPa -  $< 21$  kPa,  $\geq 21$  kPa). Cut-off points for continuous variables were generated automatically by the model. Finally, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), and likelihood ratios for positive (+ LR) and negative (- LR) tests were estimated using both the conventional (using only elastography) and CDT-based models, both in the training and in the validation series.

Statistical analysis was carried out using SPSS® 15.0 package (SPSS Inc, Chicago IL) and the STATA® Statistical Software Release 12.0 for Windows (STATA Corp., College Station, TX). CDT analysis was carried out using DTREG® (Predictive Modeling Software, 10.7.18).

Statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

## **RESULTS**

A total of 84 patients with compensated liver cirrhosis of various origins were studied, most of them males (79%) with a median age of 53 years. The most common etiology for cirrhosis was the hepatitis C virus (77%). There were 32 patients with hepatocellular carcinoma and 19 patients were receiving beta-blockers as primary prophylaxis.

### **Relationship between HVPG and transient elastography**

A moderate, statistically significant correlation was obtained in the training set ( $r^2=0.50$ ,  $p<0.001$ ), similar for patients with and without hepatocellular carcinoma. When the correlation was analyzed according to portal hypertension level no major differences were found:

- Patients with HVPG < 10 mmHg,  $r^2=0.34$  ( $p < 0.007$ )
- Patients with HVPG  $\geq$  10 mmHg,  $r^2=0.38$  ( $p < 0.001$ ).
- Patients with HVPG < 12 mmHg,  $r^2=0.47$  ( $p < 0.001$ ).
- Patients with HVPG  $\geq$  12 mmHg,  $r^2=0.39$  ( $p < 0.001$ ).

### **Modifiers factors for transient elastography values in the cirrhotic liver**

Independent variables selected included: HVPG, HBF, ALT, CI, and RAP. **Table 1** shows the results from the univariate and multivariate models. It may be seen that the only statistically significant variable in both models was HVPG, but HBF nearly reached statistical significance in the multivariate model.

**Table 1: Modifier factors for liver transient elastography.**

Independent variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	b-Coefficient	95% CI	p-Value	b-Coefficient	95% CI	p-Value
HVPG	2.65	2.08 - 3.23	<b>&lt;0.001</b>	1.84	1.03 - 2.66	<b>&lt;0.001</b>
HBF	3.63	-5.41 - 12.68	0.423	6.99	-0.82 - 14.80	0.078
CI	11.72	5.99 - 17.45	<b>&lt;0.001</b>			
RAP	1.54	-0.28 - 3.36	0.097			
ALT	0.01	-0.03 - 0.06	0.580			

### **Performance of the elastography cut-off values of 13.6 kPa and 21 kPa to rule out and confirm the presence of CSPH**

From the total 84 patients in the training set: 65 (77.8%) had CSPH and 19 (22.4%) had not. In turn, 21 patients had TE values  $\leq 13.6$  kPa, of which 16 were correctly classified (without CSPH) and 5 were wrongly classified. Forty-one patients had elastography values  $\geq 21$  kPa, all of which had CSPH. The uncertainty area (TE  $\geq 13.6$  kPa and  $< 21$  kPa) included 22 patients (26%). Of these, 19 had CSPH and 3 had not. Overall, 57 (68%) patients were correctly classified, 5 (6%) were wrongly classified, and 22 (26%) were uncertainly classified.

### **Classification and decision tree analysis modeling for the diagnosis of CSPH**

An algorithm-like, CDT analysis-based diagnostic model was developed to predict the presence of CSPH by combining elastography, albumin, and platelet count values. This diagnostic tool substantially improved TE's predictive power, and also allowed a categorization of the study's population in three risk groups:

- High probability (100%):
  - Patients with TE values  $\geq 21$  kPa, or
  - Patients with intermediate TE values ( $\geq 13.6 - < 21$  kPa) and platelet count  $\leq 144,000/\mu\text{l}$ .
- Intermediate probability (40-56%):
  - Patients with TE values  $< 13.6$  kPa and albumin  $\leq 4$  g/dL or
  - Patients with intermediate TE values ( $\geq 13.6 - < 21$  kPa) and platelet count  $> 144,000/\mu\text{l}$ .
- Low probability (0%):
  - Patients with TE values  $< 13.6$  kPa and albumin  $> 4$  g/dl.

**Table 2** shows the sensitivity, specificity, PPV, NPV, positive likelihood ratio (LR+) and negative likelihood ratio (LR-) values of the CDT analysis-based strategy for the prediction of CSPH.

**Table 2: Sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios for the prediction of CSPH with CART analysis.**

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR +	LR -
<b>CDT</b>	96.9% (88.3-99.6%)	78.9% (54.4-93.9%)	94% (85.4-98.3%)	88.2% (63.6-98.5%)	4.60 (1.93-11.01)	0.04 (0.01-0.16)

### **Results applied to the validation set**

The validation set included 20 patients with compensated liver cirrhosis and baseline characteristics similar to those in the training series, except for fewer patients with hepatocellular carcinoma (15% Vs. 38% of patients).

**Conventional strategy (using only elastography):** Fourteen patients (70%) were correctly classified, no patients were wrongly classified, and 6 patients (30%) fell within the indeterminate area, of which 4 had CSPH.

**CDT analysis-based strategy:** Eighteen patients (90%) were correctly classified, and 2 patients (10%) were wrongly classified. Four patients (80%) were correctly diagnosed in the group with  $TE < 13.6$  kPa, as were 5 patients (83%) in the group with intermediate values ( $TE \geq 13.6 - < 21$  kPa) and 9 patients (100%) in the group with  $TE \geq 21$  kPa. **Table 3** summarizes the strategy's diagnostic reliability.

**Table 3: sensitivity, specificity, predictive values, and likelihood ratios for the prediction of CSPH in the validation set with CART analysis.**

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR +	LR -
<b>CDT</b>	92.3% (64-99.8%)	85.7% (42.1-99.6%)	92.3% (64-99.8%)	85.7% (42.1-99.6%)	6.46 (1.05-39.9)	0.09 (0.01-0.60)

In summary, in the validation set are reproduced with great accuracy the results found in the training set. With solely based on the value of TE strategy properly classified 70% of patients (versus 68% in the training set). By implementing the model based on CDT analysis, it correctly classified 90% of patients (versus 93% in the training set). This improvement is mainly due to the ability of the model to classify patients in the "gray zone" of elastography (13.6 - 21 kPa).

## **CONCLUSIONS**

1. There is a moderate and statistically significant correlation between liver stiffness values determined by transient elastography and hepatic venous pressure gradient.
2. Unlike other studies this correlation is similar in patients with and without clinically significant portal hypertension.
3. The hepatic venous pressure gradient and hepatic blood flow are variables with significant influence on the elastographic index.
4. Combining the value of liver stiffness with platelet count and albumin through a Clinical Decision Tree analysis model, it is possible to confirm or exclude the presence of clinically significant portal hypertension in a high proportion of compensated cirrhotic patients, clearly superior to the isolated mode elastography.

## **X. BIBLIOGRAFÍA.**

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *Journal of Clinical Pathology*. 1978;31(5):395-414.
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371(9615):838-51.
3. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(4):1445-9.
4. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *Journal of Hepatology*. 2004;40(5):860-7.
5. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S82-8.
6. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *The Medical Clinics of North America*. 2009;93(4):787-99, vii.
7. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, Buti M, Carballo M, Cavaleri M, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011;18 Suppl 1:1-16.
8. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2011;25(2):195-206.
9. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-69.
10. Bari K, Garcia-Tsao G. Treatment of portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18(11):1166-75.
11. Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, Bosch J. [Functional component of portal hypertension]. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2004;27(6):377-87.
12. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2000;32(1 Suppl):141-56.
13. Saunders JB WJ, Davies P, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J*. 1981;282:263-6.
14. Realdi G FG, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sánchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. *Journal of Hepatology*. 1994;21:656-66.

15. Gines P QE, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
16. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006;44(1):217-31.
17. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2005;43(1):167-76.
18. D'Amico G VC, Burroughs AK, et al. Clinical stages of cirrhosis a multicenter study of 1858 patients. *Hepatology*. 2010(52(S1)):329A.
19. Benvegnu L GM, Boccato S, et al. Natural history of compensated liver cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut*. 2004;53:744-9.
20. Sangiovanni A PG, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006;43:1303-10.
21. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *Journal of Hepatology*. 2004;40(5):823-30.
22. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Problems in Clinical Surgery*. 1964;1:1-85.
23. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British Journal of Surgery*. 1973;60(8):646-9.
24. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-70.
25. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
26. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;133(2):481-8.

27. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Morillas R, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2011;54(2):555-61.
28. Botta F GE, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut*. 2003;52:134-9.
29. Huo TI WJ, Lin HC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DeltaMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child-Turcotte-Pugh score. *Journal of Hepatology*. 2005;42:826-32.
30. Kamath PS WR, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464-70.
31. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44(6):1535-42.
32. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(1):32-9.
33. Londono MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut*. 2007;56(9):1283-90.
34. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(11):1385-94.
35. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology*. 1985;5(3):419-24.
36. Ratti L, Pozzi M, Bosch J. Pathophysiology of portal hypertension in HCV-related cirrhosis. Putative role of assessment of portal pressure gradient in Peginterferon-treated patients. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of The Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(11):886-93.
37. Varices. TNIECftsatoe. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *The New England Journal of Medicine*. 1988(318):983-9.

38. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, Salmeron JM, Garcia-Pagan JC, Rodes J, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 1999;117(3):626-31.
39. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, Aracil C, Catalina MV, Garci APJC, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *Journal of Hepatology*. 2008;48(2):229-36.
40. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. *Gastroenterology*. 2014;146(2):412-19 e3.
41. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122-8.
42. Romero-Gomez M, Jover M, Del Campo JA, Royo JL, Hoyas E, Galan JJ, et al. Variations in the promoter region of the glutaminase gene and the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a cohort study. *Annals of Internal Medicine*. 2010;153(5):281-8.
43. Bhathal PS, Grossman HJ. Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat liver by vasodilators. *Journal of Hepatology*. 1985;1(4):325-37.
44. Rodriguez-Vilarrupla A, Fernandez M, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Annals of Hepatology*. 2007;6(1):28-36.
45. Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Seminars in Liver Disease*. 1999;19(4):397-410.
46. Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Groszmann RJ. Deficit in nitric oxide production in cirrhotic rat livers is located in the sinusoidal and postsinusoidal areas. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2003;284(4):G567-74.
47. Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Groszmann RJ. Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology*. 1998;28(4):926-31.
48. Rockey DC, Chung JJ. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension. *Gastroenterology*. 1998;114(2):344-51.

49. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Abrales JG, Peralta C, Bragulat M, Corominola H, et al. Cyclooxygenase-derived products modulate the increased intrahepatic resistance of cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2003;37(1):172-81.
50. Graupera M, Garcia-Pagan JC, Titos E, Claria J, Massaguer A, Bosch J, et al. 5-lipoxygenase inhibition reduces intrahepatic vascular resistance of cirrhotic rat livers: a possible role of cysteinyl-leukotrienes. *Gastroenterology*. 2002;122(2):387-93.
51. Pinzani M, Milani S, De Franco R, Grappone C, Caligiuri A, Gentilini A, et al. Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells. *Gastroenterology*. 1996;110(2):534-48.
52. Asbert M, Gines A, Gines P, Jimenez W, Claria J, Salo J, et al. Circulating levels of endothelin in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1485-91.
53. Thimman MS, Yee HF, Jr. Quantitation of rat hepatic stellate cell contraction: stellate cells' contribution to sinusoidal resistance. *The American Journal of Physiology*. 1999;277(1 Pt 1):G137-43.
54. Zhang JX, Pegoli W, Jr., Clemens MG. Endothelin-1 induces direct constriction of hepatic sinusoids. *The American Journal of Physiology*. 1994;266(4 Pt 1):G624-32.
55. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997;100(11):2923-30.
56. Greenway CV, Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiological reviews*. 1971;51(1):23-65.
57. Garcia-Cardena G, Martasek P, Masters BS, Skidd PM, Couet J, Li S, et al. Dissecting the interaction between nitric oxide synthase (NOS) and caveolin. Functional significance of the nos caveolin binding domain in vivo. *The Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(41):25437-40.
58. Dudenhofer AA, Loureiro-Silva MR, Cadelina GW, Gupta T, Groszmann RJ. Bioactivation of nitroglycerin and vasomotor response to nitric oxide are impaired in cirrhotic rat livers. *Hepatology*. 2002;36(2):381-5.
59. Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I, Genesca J. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World Journal of Hepatology*. 2010;2(6):208-20.
60. Fernandez M, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Anti-VEGF receptor-2 monoclonal antibody prevents portal-systemic collateral vessel formation in portal hypertensive mice. *Gastroenterology*. 2004;126(3):886-94.

61. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *Journal of Hepatology*. 2005;43(1):98-103.
62. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
63. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2007;46(5):927-34.
64. Wiest R. Splanchnic and systemic vasodilation: the experimental models. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2007;41 Suppl 3:S272-87.
65. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. *The American Journal of Physiology*. 1983;244(1):G52-7.
66. Vorobioff J, Bredfeldt JE, Groszmann RJ. Increased blood flow through the portal system in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 1984;87(5):1120-6.
67. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology*. 2001;33(2):333-8.
68. D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. 1997;11(2):243-56.
69. Bosch J, Navasa M, Kravetz D, Pizcueta MP, Garcia-Pagan JC, De Lacy AM, et al. Diagnosis and evaluation of portal hypertension. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 1988;26 Suppl 2:8-14.
70. Groszmann RJ, Bosch J, Grace ND, Conn HO, Garcia-Tsao G, Navasa M, et al. Hemodynamic events in a prospective randomized trial of propranolol versus placebo in the prevention of a first variceal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1990;99(5):1401-7.
71. Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007;102(5):1116-26.
72. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1611-24.

73. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology*. 1996;111(4):1018-22.
74. Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007;25(7):841-8.
75. Ripoll C, Bañares R, Rincon D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology*. 2005;42(4):793-801.
76. Blasco A, Forns X, Carrion JA, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, Rimola A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43(3):492-9.
77. Yepes-Barreto I, Rincon-Rodriguez D, de la Vega Catalina-Rodriguez M, Ripoll-Noiseux C, Banares-Canizares R. [Technical features of liver hemodynamics and transjugular liver biopsy]. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2011;34(2):116-23.
78. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet*. 2010;375(9724):1419-20.
79. Carrion JA, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, et al. [Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2011;34(7):504-10.
80. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*. 2003;29(12):1705-13.
81. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of hepatology*. 2008;48(5):835-47. Epub 2008/03/13.
82. Castera L, Pawlotsky JM. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *MedGenMed: Medscape General Medicine*. 2005;7(4):39.
83. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*. 2007;56(7):968-73.
84. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.

85. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M, Haussinger D. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology*. 2008;47(2):592-5.
86. Cobbold JF, Taylor-Robinson SD. Transient elastography in acute hepatitis: All that's stiff is not fibrosis. *Hepatology*. 2008;47(2):370-2.
87. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology*. 2008;47(2):380-4.
88. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology*. 2008;48(6):2089.
89. Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, et al. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *Journal of Hepatology*. 2010;52(2):206-10.
90. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, Fonouni H, Mehrabi A, Buchler MW, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology*. 2008;48(5):1718-23.
91. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *Journal of Hepatology*. 2011;54(1):64-71.
92. Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006;44(6):1511-7.
93. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
94. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(6):1449-57.
95. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT, Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology*. 1980;135(2):273-83.
96. Aube C, Oberti F, Koralı N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1999;30(3):472-8.

97. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
98. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
99. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986-92.
100. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poinard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357(9262):1069-75.
101. Lim JK, Groszmann RJ. Transient elastography for diagnosis of portal hypertension in liver cirrhosis: is there still a role for hepatic venous pressure gradient measurement? *Hepatology*. 2007;45(5):1087-90.
102. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(4):960-74.
103. de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2008;32(6 Suppl 1):58-67.
104. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41(1):48-54.
105. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128(2):343-50.
106. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver International: Official Journal of The International Association for The Study of the Liver*. 2009;29(2):242-7.
107. Chan HL, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis*. 2009;16(1):36-44.

108. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, Ziol M, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology*. 2006;43(5):1118-24.
109. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, Nahon P, Ganne-Carrie N, Kazemi F, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;28(9):1102-10.
110. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454-62.
111. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2008;40(5):371-8.
112. Castiella A, Zapata E, Alustiza JM. Non-invasive methods for liver fibrosis prediction in hemochromatosis: One step beyond. *World Journal of Hepatology*. 2010;2(7):251-5.
113. Adhoute X, Foucher J, Laharie D, Terrebonne E, Vergniol J, Castera L, et al. Diagnosis of liver fibrosis using FibroScan and other noninvasive methods in patients with hemochromatosis: a prospective study. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2008;32(2):180-7.
114. Sini M, Sorbello O, Civolani A, Liggi M, Demelia L. Non-invasive assessment of hepatic fibrosis in a series of patients with Wilson's Disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2012;44(6):487-91.
115. Carrion JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(12):1791-8.
116. de Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;41(2):175-9.

117. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403-8.
118. Oliveri F, Coco B, Ciccorossi P, Colombatto P, Romagnoli V, Cherubini B, et al. Liver stiffness in the hepatitis B virus carrier: a non-invasive marker of liver disease influenced by the pattern of transaminases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2008;14(40):6154-62.
119. FR d. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2010;53:762-8.
120. Waterman M, Gralnek IM. Capsule endoscopy of the esophagus. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009;43(7):605-12.
121. Castera L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of Hepatology*. 2009;50(1):59-68.
122. Kazemi F, Kettaneh A, N'Kontchou G, Pinto E, Ganne-Carrie N, Trinchet JC, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *Journal of Hepatology*. 2006;45(2):230-5.
123. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(5):1290-7.
124. Bureau C, Metivier S, Peron JM, Selves J, Robic MA, Gourraud PA, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008;27(12):1261-8.
125. Jung HS, Kim YS, Kwon OS, Ku YS, Kim YK, Choi DJ, et al. [Usefulness of liver stiffness measurement for predicting the presence of esophageal varices in patients with liver cirrhosis]. *The Korean Journal of Hepatology*. 2008;14(3):342-50.
126. Kim BK, Han KH, Park JY, Ahn SH, Kim JK, Paik YH, et al. A liver stiffness measurement-based, noninvasive prediction model for high-risk esophageal varices in B-viral liver cirrhosis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(6):1382-90.
127. Kim BK, Kim do Y, Han KH, Park JY, Kim JK, Paik YH, et al. Risk assessment of esophageal variceal bleeding in B-viral liver cirrhosis by a liver stiffness measurement-based model. *The American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(9):1654-62,730.

128. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, Garcia-Pagan JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(1):102-11.
129. Colecchia A, Montrone L, Scaiola E, Bacchi-Reggiani ML, Colli A, Casazza G, et al. Measurement of spleen stiffness to evaluate portal hypertension and the presence of esophageal varices in patients with HCV-related cirrhosis. *Gastroenterology*. 2012;143(3):646-54.
130. Groszmann RJ, Wongcharatrawee S. The hepatic venous pressure gradient: anything worth doing should be done right. *Hepatology*. 2004;39(2):280-2.
131. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *Journal of Hepatology*. 2012;56(1):103-8.
132. Berzigotti A, De Gottardi A, Vukotic R, Siramolpiwat S, Abraldes JG, Garcia-Pagan JC, et al. Effect of meal ingestion on liver stiffness in patients with cirrhosis and portal hypertension. *PloS One*. 2013;8(3):e58742.
133. Colli A, Pozzoni P, Berzuini A, Gerosa A, Canovi C, Molteni EE, et al. Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. *Radiology*. 2010;257(3):872-8.
134. Steinlauf AF, Garcia-Tsao G, Zakko MF, Dickey K, Gupta T, Groszmann RJ. Low-dose midazolam sedation: an option for patients undergoing serial hepatic venous pressure measurements. *Hepatology*. 1999;29(4):1070-3.
135. Lebrec D HP, Munoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology*. 1982;2:523-7.
136. Uusaro A, Ruokonen E, Takala J. Estimation of splanchnic blood flow by the Fick principle in man and problems in the use of indocyanine green. *Cardiovascular Research*. 1995;30(1):106-12.
137. Rincon D, Lo Iacono O, Tejedor M, Hernando A, Ripoll C, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient in patients with compensated chronic hepatitis C-related cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013;48(4):487-95.
138. Abraldes JG, Albillos A, Banares R, Turnes J, Gonzalez R, Garcia-Pagan JC, et al. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1651-8.

139. Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Pastor O, Gonzalez R, et al. The extent of the collateral circulation influences the postprandial increase in portal pressure in patients with cirrhosis. *Gut*. 2007;56(2):259-64.
140. Coco B, Oliveri F, Maina AM, Ciccorossi P, Sacco R, Colombatto P, et al. Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *Journal of Viral Hepatitis*. 2007;14(5):360-9.
141. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace N, Burroughs A, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2009;50(5):923-8.
142. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Prolonging survival in patients with cirrhosis: old drugs with new indications. *Gastroenterology*. 2010;139(6):1813-5.