

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración del volumen hepático mediante Tomografía  
Computarizada en la predicción de la hipertensión portal  
clínicamente significativa en pacientes con cirrosis  
compensada**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Enrique Ramón Botella**

Directores

**Rafael Bañares Cañizares**  
**Diego Rincón Rodríguez**

Madrid

© Enrique Ramón Botella, 2021

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

Valoración del volumen hepático mediante Tomografía Computarizada en la predicción de la hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Enrique Ramón Botella

DIRECTOR

Prof. Rafael Bañares Cañizares

Dr. Diego Rincón Rodríguez

# AGRADECIMIENTOS

---

Me gustaría comenzar el capítulo de agradecimientos con una reflexión. Se puede recurrir a una fórmula estándar y emitir un enunciado correcto recurriendo a los tópicos más habituales o bien aprovechar la oportunidad para hacer referencia con la máxima sinceridad a aquellas personas que de una manera u otra han sido protagonistas en este trabajo.

En primer lugar quiero dedicar el proyecto a mi amigo y director Diego Rincón. Gracias por darme la oportunidad de realizar el trabajo, por tu supervisión y paciencia.

A Rafael Bañares, mi otro director de tesis. Gracias por tu confianza.

A Mario Romero y Ana Clemente, adjuntos del servicio del aparato digestivo, por compartir el proyecto. La labor de Mario en el tratamiento estadístico de la muestra ha sido fundamental.

A Natalia, mi mujer, por su paciencia, cariño y protagonismo en la edición del trabajo.

A Andrés Cano, técnico de aplicaciones de Philips. La enseñanza recibida en el manejo del programa de segmentación hepática supera el interés comercial.

A Jesús de la Torre, amigo y jefe. Gracias por compartir la visión de especialidad.

También quiero agradecer el apoyo y amor de mis padres. Me habéis dado tantas cosas que vosotros nunca habéis tenido.

**A mi madre**



# ÍNDICE

---

# Índice

<b>ABREVIATURAS</b> .....	10
<b>RESUMEN</b> .....	14
<b>SUMMARY</b> .....	22
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	30
1. Definición de la cirrosis. Epidemiología.....	30
2. Historia natural de la cirrosis.....	31
2.1 Perspectiva clínica .....	31
2.2 Perspectiva anatomopatológica.....	35
2.3 Fisiopatología de la hipertensión portal.....	36
3. Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática avanzada.....	39
3.1 Estratificación del riesgo en la cirrosis descompensada .....	40
3.2 Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática compensada. Determinación del grado de hipertensión portal. Puntuaciones no invasivas. ....	40
4. Volumetría hepática por tomografía computarizada (TC).....	43
4.1 Descripción, reproducibilidad y fiabilidad de la técnica .....	43
4.2 Aplicaciones clínicas .....	45
<b>HIPÓTESIS</b> .....	52
<b>OBJETIVOS</b> .....	52
1. Objetivo principal:.....	52
2. Objetivos secundarios:.....	52
<b>PACIENTES Y MÉTODO</b> .....	56
1. Población de estudio. ....	56
1.1 Criterios de inclusión. ....	56
1.2 Criterios de exclusión. ....	56
2. Recogida de variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas.....	57
3. Volumetría hepatoesplénica por TC.....	59
4. Análisis estadístico. ....	61
5. Consideraciones éticas.....	62
<b>RESULTADOS</b> .....	64
1. Estadística descriptiva .....	64
2. Objetivo principal .....	66
3. Objetivos secundarios .....	70
3.1 <b>Objetivo secundario:</b> comparación del área bajo la curva del modelo con respecto a la de las diferentes puntuaciones no invasivas para la determinación de HPCS ya comunicados en la literatura.....	70
3.2 <b>Objetivo secundario:</b> Desarrollar un modelo específicamente dirigido a la predicción de HPCS en pacientes con cirrosis compensada y hepatocarcinoma. ....	75

<b>3.3</b>	<b>Objetivo secundario:</b> Estimación de la proporción de cateterismos de venas suprahepáticas que se podrían evitar con la aplicación del modelo, en función del grado de error que se acepte (pacientes con hepatocarcinoma).....	83
<b>3.4</b>	<b>Objetivo secundario:</b> Evaluar la capacidad de la volumetría visceral para detectar la existencia de diferentes dinteles de hipertensión portal (pacientes con hepatocarcinoma).....	86
<b>3.5</b>	<b>Objetivo secundario:</b> Analizar la concordancia entre las mediciones volumétricas de dos observadores independientes.....	88
	<b>DISCUSIÓN</b> .....	90
	<b>CONCLUSIONES</b> .....	108
	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	110



# GLOSARIO DE ABREVIATURAS

---

## ABREVIATURAS

**ABC:** área bajo la curva

**ACLF:** acute on chronic liver failure

**cACLD:** compensated advanced chronic liver diseases

**CEH:** células estrelladas hepáticas

**CHC:** carcinoma hepatocelular

**COX:** ciclooxigenasa

**EHGNA:** enfermedad por hígado graso no alcohólico

**ET:** elastografía de transición

**FS:** fibroscan

**GPVH:** gradiente de presión venosa hepática

**HPCS:** hipertensión portal clínicamente significativa

**IC:** intervalo de confianza

**ICG 15:** test de aclaramiento de verde de indocianina

**IE:** índice elastográfico

**InV:** índice volumen

**IPE:** etanolización

**LHD:** lóbulo hepático derecho

**LHI:** lóbulo hepático izquierdo

**LOE:** lesión ocupante de espacio

**LSPS:** liver stiffness to spleen/platelet score

**LSVR:** liver segmental volume ratio

**MELD:** Model for End Stage Liver Disease

**ON:** óxido nítrico

**PSHE:** presión suprahepática enclavada

**PSHL:** presión suprahepática libre

**PSR:** Platelet to Spleen Ratio

**RF:** radiofrecuencia

**RIC:** rango intercuartílico

**RM:** resonancia magnética

**TXA2:** tromboxano A2

**TIPS:** shunt portosistémico transyugular intrahepático

**TC:** tomografía computarizada

**TACE:** quimioembolización transarterial

**TFN:** tasa de falsos negativos

**TFP:** tasa de falsos positivos

**VB:** volumen del bazo

**VPN:** valor predictivo negativo

**VPP:** valor predictivo positivo



# RESUMEN

---

## RESUMEN

### JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El grado de hipertensión portal es el factor pronóstico más importante en la enfermedad hepática avanzada compensada. Clasifica los pacientes entre aquéllos que presentan o no riesgo de descompensación en función de la existencia o ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa (HPCS). Del mismo modo, aunque no existe una relación tan inequívoca, los pacientes con hipertensión portal podrían presentar un riesgo superior de desarrollar carcinoma hepatocelular independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad y de la gravedad de la cirrosis. En la práctica clínica, el método para el diagnóstico y la cuantificación del grado de hipertensión portal es el cateterismo de las venas suprahepáticas para medir el gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Es bien conocido, en resumen, que los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa presentan riesgo de desarrollar varices esofágicas y descompensación de la enfermedad, tanto más probable cuanto mayor sea el gradiente de presión venosa hepática.

La medición del GPVH es inequívocamente el método más preciso y reproducible de estimación del gradiente de presión portal. Sin embargo, presenta como limitaciones:

- 1) Aunque con un riesgo muy bajo de complicaciones relevantes, se trata de un procedimiento invasivo que en ocasiones no resulta bien aceptado por los pacientes.
- 2) La historia natural de la cirrosis es prolongada, de modo que podría suceder que el paciente necesitara monitorización de la presión portal en varios momentos a lo largo de la enfermedad, lo que resulta limitante tratándose de una técnica invasiva.

3) La mayor limitación es que se trata de una técnica no disponible, pese a su sencillez, en la mayor parte de los centros hospitalarios donde se atienden pacientes con cirrosis.

En consecuencia, existe un creciente interés por el desarrollo de métodos no invasivos de predicción de la existencia de HPCS o varices esofágicas.

Los volúmenes hepático y esplénico se asocian de modo independiente a la existencia de hipertensión portal. En consecuencia, su estimación mediante Tomografía Computarizada (TC) podría ser una herramienta precisa para el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada.

## OBJETIVOS

### 1. Objetivo principal:

Desarrollar un modelo basado exclusivamente en determinaciones de volumetría visceral, para diagnosticar la existencia de HPCS en pacientes con cirrosis compensada.

### 2. Objetivos secundarios:

2.1. Comparar la capacidad predictiva de la estimación del volumen hepático por TC con respecto a la de las diferentes puntuaciones no invasivas para la determinación de HPCS ya comunicados en la literatura (cohorte de derivación completa).

2.2. Desarrollar un modelo específicamente dirigido a la predicción de HPCS en pacientes con cirrosis compensada y hepatocarcinoma realizando una validación interna del modelo y una validación prospectiva del modelo en una cohorte independiente de pacientes de idénticas características.

2.3. Estimar la proporción de cateterismos de venas suprahepáticas que se podrían evitar con la aplicación del modelo, en función del grado de error aceptable en pacientes con hepatocarcinoma.

2.4. Evaluar la capacidad de la volumetría visceral para detectar la existencia de diferentes dinteles de hipertensión portal en pacientes con hepatocarcinoma.

2.5. Analizar la concordancia entre las mediciones volumétricas de dos observadores independientes.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se trata de un estudio realizado en práctica clínica habitual, con la inclusión de todos los pacientes consecutivos con cirrosis compensada (diagnosticada a partir de datos clínicos y morfológicos) que han sido remitidos al departamento de Hepatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón para cateterismo hepático, desde enero 2012 hasta abril 2019, y en los que se disponía de un TC abdominal reciente. Los pacientes con similares características que fueron remitidos a nuestra unidad de modo consecutivo desde abril de 2019 hasta octubre de 2019 se emplearon como cohorte de validación.

Las variables clínicas y demográficas y aquellas referidas a las determinaciones de laboratorio y la elastografía de transición se obtuvieron a partir de las bases de datos hospitalarias.

El método comercializado que se utilizó para medir la rigidez del hígado se denomina Fibroscan® (FS) (Echosens, París, Francia). El FS está formado por una sonda emisora y receptora y un ordenador que procesa la información y genera una imagen de la onda elástica y el valor de la rigidez hepática en kPa.

Los cateterismos hepáticos se realizaron en la unidad de hemodinámica hepática del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Se calcularon otros índices predictivos de HPCS validados en la literatura previamente. El PSR (Platelet to Spleen Ratio) se calculó como el recuento plaquetario

$[\text{num}/\text{mm}^3]/\text{Diámetro del bazo} [\text{mm}]$ , según se ha descrito previamente. El LSPS (liverstiffness to spleen/platelet score) se obtuvo como Índice elastográfico [kPa] x Diámetro del Bazo [mm] / Recuento plaquetario [num/mm<sup>3</sup>]. La medición del diámetro del bazo necesaria para el cálculo de estos índices se realizó a partir del mismo TC empleado para la volumetría. El diámetro utilizado fue el eje craneocaudal esplénico.

Las mediciones del volumen hepático y esplénico se realizaron con el software de segmentación hepática disponible en nuestro centro (Philips Intellispace V8). Para ello se siguió un método semiautomático mediante la selección de diferentes puntos anatómicos de referencia en los cortes axiales y permitiéndose la corrección manual posterior a criterio del radiólogo. El volumen esplénico se obtuvo mediante segmentación manual con la herramienta de expansión de la región de interés.

Para cada paciente se obtuvieron datos referentes al volumen hepático total, el volumen de cada uno de los segmentos hepáticos y el volumen del bazo, expresados en cm<sup>3</sup>. Se calculó el índice LSVR (liver segmental volume ratio) como el volumen del sector lateral izquierdo y caudado (segmentos de Couinaud 1-3) entre el volumen del lóbulo derecho y el sector medial izquierdo (segmentos de Couinaud 4-8). Este cociente refleja el grado de hipertrofia de los segmentos izquierdos característico de la enfermedad hepática avanzada y ha demostrado en estudios previos su relación con el grado de fibrosis y con el diagnóstico radiológico de cirrosis.

Las variables cuantitativas se expresan como medias (DE) o como medianas (rango). Las variables cualitativas se expresan como proporciones (porcentaje).

Las comparaciones de la distribución de variables cuantitativas entre diferentes clases se realizaron mediante el test de t-Student o el test de ANOVA, en función del número de clases. Las relaciones entre variables cualitativas se

exploraron mediante el test de X<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Se utilizó la regresión logística uni y multivariante para la detección de las variables de volumen independientemente relacionadas con la presencia de HPCS. Una vez construido el modelo predictivo final basado en el índice de volumen para el total de la muestra, se determinó su capacidad discriminativa con la construcción de la curva ROC y el cálculo del área bajo la curva (ABC). Se comparó este ABC con las obtenidas por las otras herramientas predictivas validadas en la literatura (elastografía, elastografía y plaquetas, PSR y LSPS)

Se construyó de la misma manera el modelo predictivo basado en el índice de volumen en el subgrupo de pacientes con CHC, al suponer éste un contexto clínico en el que la predicción de HPCS mediante TC es de especial interés.

## RESULTADOS

La muestra quedó constituida por un total de 223 pacientes en los que dispuso de datos volumétricos.

La edad media del total de la población fue de  $60.83 \pm 10.6$  años; la proporción de hombres fue de 81 %. La etiología predominante de la enfermedad hepática fue la viral (70.4%), siendo el VHC el principal agente implicado. La etiología etílica significó el 17.04% de los casos. La EHGNA significó el 6.28 % y el resto de las causas también representaba conjuntamente el 6.28 % de los casos.

180 pacientes (80.72%) tenían hepatocarcinoma y 141 (78.33%) estaban dentro de los criterios de Milán.

Los pacientes sin varices esofágicas fueron 127 (56.95 %) mientras que los que presentaron varices pequeñas y grandes o gástricas fueron respectivamente 66 (29.60%) y 30 (13.45%). Cincuenta y tres pacientes recibían tratamiento con betabloqueantes (23.77%).

Se realizó elastografía en 130 pacientes siendo el índice elastográfico medio de  $20.13 \pm 13.84$  kPa.

La media de plaquetas, bilirrubina, INR y albúmina fue, respectivamente de  $130.32 \pm 71.31$  (103/microl),  $1.05 \pm 1.25$  (mg/dl),  $1.16 \pm 0.36$   $4.01 \pm 0.50$  (g/dl).

El 81.5% de los pacientes fue Child-Pugh A5, el 11.7 % A6 y el 8.83% B7.

El GPVH medio fue de  $10.79 \pm 5.12$  mm Hg.

En lo referente al estudio volumétrico por TC las determinaciones medias obtenidas para el VH, la relación LHI/LHD y el volumen esplénico fueron respectivamente  $1631.15 \text{ cm}^3$  ( $\pm 479.10$ ), 0.44 (0.20) y  $540.23 \pm 431.19 \text{ cm}^3$ .

En el estudio de regresión logística, ninguna de las variables asociadas al deterioro de la enfermedad hepática, ni su etiología se relacionó con la presencia de HPCS. Con respecto a las variables de volumen, el VHT no mostró asociación. Sí lo hizo el LSVR (grado de hipertrofia de los segmentos izquierdos), así como el VB tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

El área bajo la curva del índice desarrollado a partir de dichos volúmenes para la predicción de la existencia de HPCS en la serie completa de derivación, es similar a la obtenida en esa misma serie por otros test no invasivos para su detección: índice elastográfico aislado (n=127), combinación de índice elastográfico y recuento de plaquetas (n=127), combinación de diámetro esplénico y recuento plaquetario (PSR; n=213) y el más ampliamente aceptado en la literatura: combinación de índice elastográfico (IE), diámetro esplénico y recuento plaquetario (LSPS; n=127).

El subgrupo de hepatocarcinoma quedó constituido por 172 pacientes, con una prevalencia de HPCS del 50 %. El rendimiento aparente del modelo fue de un ABC de 0.833, superior a la de la serie completa (0.808).

## CONCLUSIONES

1. El Índice Volumen, obtenido exclusivamente mediante determinaciones del volumen hepático y esplénico hechas por Tomografía Computarizada, es una herramienta validada y robusta que permite el diagnóstico de la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada.
- 2.- El Índice Volumen permite específicamente predecir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada y carcinoma hepatocelular.
- 3.- El rendimiento diagnóstico del Índice Volumen es similar al de los procedimientos no invasivos más precisos, con la ventaja de que el Índice Volumen puede derivarse de una única exploración, a diferencia de los restantes.
- 4.- Asumiendo un riesgo de error aceptable desde el punto de vista de la práctica clínica, la utilización del Índice Volumen permitiría evitar la realización de una importante proporción de los cateterismos hepáticos realizados en pacientes con cirrosis compensada.
- 5.- La estimación de los volúmenes hepático y esplénico mediante tomografía computarizada permite, igualmente, predecir con una adecuada capacidad diagnóstica la presencia de diferentes grados de hipertensión portal más allá de la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa.
- 6.- El Índice Volumen debería considerarse en la valoración de los pacientes con hepatocarcinoma, puesto que un único test permitiría el diagnóstico de cirrosis, de hepatocarcinoma y su estadificación, así como la estimación del riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa.

# SUMMARY

---

## SUMMARY

### JUSTIFICATION AND OBJECTIVES

The degree of portal hypertension is the most important prognostic factor in compensated advanced liver disease. It classifies patients among those with or without risk of decompensation based on the existence or absence of clinically significant portal hypertension. Alike, although such an unequivocal relationship does not exist, patients with portal hypertension could present a higher risk of developing hepatocellular carcinoma regardless of the evolution time of the disease as well as the severity of cirrhosis. In clinical practice, the method to diagnose and determine the degree of portal hypertension is the catheterization of the suprahepatic veins to measure the hepatic venous pressure gradient. To summarize, it is well known that patients with clinically significant portal hypertension are at risk of developing esophageal varices and decompensation of the disease.

Measurement of the hepatic venous pressure gradient is unequivocally the most accurate and reproducible method of estimating the portal pressure gradient. However, its limitations are:

- 1) Although there is very low risk of relevant complications, it is an invasive procedure that sometimes is not well accepted by patients.
- 2) Natural history of cirrhosis is lengthy, meaning that the patient could need portal pressure monitoring at various times throughout the disease, which is limiting in the case of an invasive technique.
- 3) The major limitation is that the technique is not available in most hospitals (despite its simplicity).

Consequently, there is a growing interest in developing non-invasive methods to predict the existence of clinically significant portal hypertension or esophageal varices.

Liver and splenic volumes are independently associated to portal hypertension existence. Consequently, their estimation by means of computed tomography could be an accurate diagnostic tool for portal hypertension in patients with clinically significant compensated cirrhosis.

## OBJECTIVES

### 1. Main objective:

To develop a model based exclusively on visceral volumetric determinations to diagnose the existence of clinically significant portal hypertension in patients with compensated cirrhosis.

### 2. Secondary objectives:

2.1. To compare the predictive capacity of the estimation of liver volume by computed tomography in relation to the different non-invasive scores for the determination of clinically significant portal hypertension, already reported in literature (complete derivation cohort).

2.2. To develop a specific model aimed to predict clinically significant portal hypertension in patients with compensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma performing an internal validation of the model and a validation prospective model in an independent cohort of patients with identical characteristics.

2.3. To estimate the proportion of suprahepatic vein catheterizations that could be avoided with the application of the model, based on the degree of acceptable error in patients with hepatocellular carcinoma.

2.4. To evaluate the capacity of visceral volumetry to detect the existence of different types of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma.

2.5. To analyze the concordance between the volumetric measurements of two independent observers.

## PATIENTS AND METHOD

This is a study carried out in routine clinical practice, with the inclusion of all consecutive patients with compensated cirrhosis (diagnosed from clinical and morphological data) who have been referred to the Hepatology department of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón for liver catheterization from January 2012 to April 2019, and in which a recent abdominal CT scan was available. Patients with similar characteristics who were referred to our unit consecutively from April 2019 to October 2019 were employed as a validation cohort.

The clinical and demographic variables and those related to laboratory determinations and transition elastography, were obtained from hospital databases.

The commercialized method used to measure liver stiffness is called Fibroscan<sup>®</sup> (FS) (Echosens, Paris, France). The FS is made of an emitting and receiving probe and a computer that processes the information and generates an image of the elastic wave and the value of liver stiffness in kPa.

Hepatic catheterizations were performed in the hepatic hemodynamics unit of the Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Other predictive indices of clinically significant portal hypertension were calculated, previously validated in the literature. The PSR (Platelet to Spleen Ratio) was calculated as the platelet count [num / mm<sup>3</sup>] / Spleen diameter [mm], as previously described. The LSPS (liver stiffness to spleen / platelet score) was obtained as Elastographic Index [kPa] x Spleen Diameter [mm] / Platelet Count [num / mm<sup>3</sup>]. The diameter

measurement of the spleen necessary for the calculation of these indices was made from the same computed tomography used for volumetry. The diameter used was the splenic craniocaudal axis.

Volume measurements of liver and spleen were performed with the liver segmentation software available at our center (Philips Intellispace V8). To do this, a semiautomatic method was followed by selecting different anatomical reference points in the axial cuts and allowing subsequent manual correction at the radiologist discretion. Splenic volume was obtained by manual segmentation with an expansion tool of the considered region.

For each patient, data were obtained regarding the total liver volume, the volume of each of the liver segments and the volume of the spleen, expressed in cm<sup>3</sup>. The LSVR index (liver segmental volume ratio) was calculated as the volume of the left lateral and caudate sector (Couinaud segments 1-3) between the volume of the right lobe and the left medial sector (Couinaud segments 4-8). This ratio reflects the degree of hypertrophy of the left segments, characteristic of advanced liver disease and its relationship, as shown in previous studies, with the degree of fibrosis and with the radiological diagnosis of cirrhosis.

Quantitative variables are expressed as means (SD) or as medians (range). Qualitative variables are expressed as proportions (percentage).

Comparisons of the distribution of quantitative variables between different classes were made using the Student's t- test or the ANOVA test, depending on the number of classes. The relationships between qualitative variables were explored using the X<sup>2</sup> test or Fisher's exact test, as needed.

Univariate and multivariate logistic regression was used to detect volume variables independently related to the presence of clinically significant portal hypertension. Once the final predictive model was built based on the volume index for the total sample, its discriminative capacity was determined with the

construction of the Receiver Operating Characteristic curve and the calculation of the area under the curve. This area was compared with those obtained by the other predictive tools that are validated in the literature (elastography, elastography and platelets, PSR and LSPS).

The predictive model based on the volume index was constructed in the same way in the subgroup of patients with hepatocellular carcinoma, as this is taken as a clinical context in which the prediction of clinically significant portal hypertension by computed tomography is of special interest.

## RESULTS

The sample consisted of a total of 223 patients which their volumetric data was available.

The average age of the total population was  $60.83 \pm 10.6$  years; the percentage of men was 81%. The predominant etiology of liver disease was viral (70.4%). Alcohol etiology accounted for 17.04% of the cases. The nonalcoholic fatty liver disease accounted for 6.28% and the rest of the causes also jointly represented 6.28% of the cases.

180 patients (80.72%) had hepatocellular carcinoma and 141 (78.33%) were within the Milan criteria.

Patients without esophageal varices were 127 (56.95%) while those with small and large or gastric varices were respectively 66 (29.60%) and 30 (13.45%). Fifty-three patients received treatment with beta-blockers (23.77%).

Elastography was performed in 130 patients and the average elastographic index was  $20.13 \pm 13.84$  kPa.

The average of platelets, bilirubin, INR and albumin were, respectively,  $130.32 \pm 71.31$  (10<sup>3</sup> / microl),  $1.05 \pm 1.25$  (mg/dl),  $1.16 \pm 0.36$   $4.01 \pm 0.50$  (g / dl).

81.5% of the patients was Child -Pugh A5, 11.7 % A6 and 8.83 % B7.

The average hepatic venous pressure gradient was  $10.79 \pm 5.12$  mmHg.

As for the volumetric study by computed tomography, the average determinations obtained for the liver volume, the left lobe / right lobe ratio and the splenic volume were  $1631.15 \text{ cm}^3 (\pm 479.10)$ ,  $0.44 (0.20)$  and  $540.23 \pm 431.19 \text{ cm}^3$  respectively .

In the logistic regression study, none of the variables associated with the deterioration of liver disease, nor its etiology were related to the presence of clinically significant portal hypertension. Regarding the volume variables, the VHT did not show any association. The LSVR (degree of hypertrophy of the left segments) did show association, as well as the spleen volume in both the univariate and multivariate analysis.

The Index Volume area under the curve for predicting the existence of clinically significant portal hypertension in the complete derivation series is similar to what is obtained in that same series by other non-invasive tests for its detection: isolated elastographic index ( $n=127$ ), combination of elastographic index and platelet count ( $n = 127$ ), combination of splenic diameter and platelet count (PSR;  $n = 213$ ) and the most widely accepted in the literature: combination of elastographic index (EI), splenic diameter and platelet count ( LSPS;  $n = 127$ ) .

The hepatocellular carcinoma subgroup was established by 172 patients, with a 50% prevalence of clinically significant portal hypertension. The apparent performance of the model was an area under curve of 0.833, higher than that of the complete series (0.808).

## CONCLUSIONS

1. The Volume Index, obtained exclusively by determinations of hepatic and splenic volume made by computed tomography scan, is a validated and solid tool that allows the diagnosis of the existence of clinically significant portal hypertension in patients with compensated cirrhosis.

2. The Volume Index allows to predict the presence of clinically significant portal hypertension in patients with compensated cirrhosis and hepatocellular carcinoma.
3. Unlike the others, the diagnostic performance of the Volume Index is similar to the most accurate non - invasive procedures, with the advantage that the volume index may be derived from a single scan.
4. Assuming an acceptable risk of error from the clinical practice's point of view, the use of the Volume Index would allow avoiding the performance of a significant proportion of liver catheterizations performed in patients with compensated cirrhosis.
5. The estimation of liver and spleen volumes using computed tomography also allows to predict the presence of different degrees of portal hypertension beyond the existence of clinically significant portal hypertension.
6. The inclusion of the Volume Index and its interpretation should be considered in the evaluation of patients with hepatocellular carcinoma by computed tomography.

# INTRODUCCIÓN

---

# INTRODUCCIÓN

## 1. Definición de la cirrosis. Epidemiología

La cirrosis es el resultado final de diferentes enfermedades hepáticas que ocasionan necroinflamación y fibrosis. Histológicamente está caracterizada por regeneración nodular difusa rodeada por septos fibróticos densos que conducen a la extinción parenquimatosa y al colapso de la arquitectura hepática. Ambas producen distorsión de la arquitectura vascular hepática, incrementándose la resistencia al flujo portal cuya consecuencia es el desarrollo de hipertensión portal, elemento clave en la aparición de complicaciones de la cirrosis.

La cirrosis es una causa creciente de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. Es la decimocuarta causa de muerte en el mundo pero la cuarta en Europa central. Se producen 1.03 millones de muertes por año en el mundo, 170000 en Europa y 33539 en USA(1)En España es la responsable de aproximadamente 9000 muertes al año (2).

La cirrosis es la indicación de 5500 trasplantes hepáticos cada año en Europa. El trasplante hepático, además de suponer un gasto económico elevado, representa una opción terapéutica limitada por la escasez de órganos. Según la Organización Nacional de Trasplantes, en España la oferta de órganos no satisface la demanda progresiva existente con lo que se incrementan las listas de espera y se disminuye la probabilidad de recibir finalmente el trasplante(3).

Las principales causas de cirrosis en países desarrollados son la infección crónica por el virus de la hepatitis C (con tendencia decreciente desde el desarrollo de fármacos antivirales directos), el abuso del alcohol y cada vez con mayor frecuencia la enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (MAFLD según la nomenclatura sajona recientemente propuesta) (4). La

infección por el virus de la hepatitis B es la causa más frecuente en el África subsahariana y en la mayor parte de Asia.

## 2. Historia natural de la cirrosis

De forma clásica, se ha considerado que la cirrosis tiene un carácter irreversible. No obstante, en las dos últimas décadas se ha comunicado abundante información que sugiere que cuando existe un tratamiento etiológico eficaz (como por ejemplo los fármacos antivirales de la hepatitis B o C) existe la posibilidad de una regresión al menos parcial de las lesiones del hígado. En este sentido, se considera a día de hoy que la cirrosis es una enfermedad parcialmente reversible, de modo que es posible clasificar a los pacientes en estadios con un diferente pronóstico (5). Los estadios quedan definidos en función de la circunstancia clínica en primera instancia, así como por parámetros biológicos, histológicos y hemodinámicos que determinan la probabilidad de regresión o progresión en la enfermedad, y en último término su pronóstico. Por otra parte, se ha propuesto recientemente el término enfermedad hepática crónica avanzada (cACLD, en su acrónimo inglés) para unificar al grupo de pacientes con cirrosis compensada o enfermedad en transición a la cirrosis que, aún en fases diferentes de la enfermedad, tienen un riesgo incrementado de carcinoma hepatocelular (CHC) (6).

### 2.1 Perspectiva clínica

La cirrosis se caracteriza por una fase de estabilidad clínica (fase compensada), que presenta una mortalidad similar a la de la población general, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 12 años, mientras la enfermedad hepática persista compensada. Cuando la descompensación ocurre (hemorragia por varices, ictericia, encefalopatía hepática o ascitis), cambia de modo drástico el pronóstico de la cirrosis, con una mediana esperada de supervivencia de aproximadamente 2 años(7).

En las fases tempranas de la cirrosis, la evolución del estado compensado al descompensado tiene una tasa de incidencia entre el 5 y el 7 % anual(8).

En función de la existencia o no de varices esofágicas (que comporta necesariamente la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa) y de descompensaciones previas, se puede clasificar a los pacientes cirróticos en cuatro diferentes estadios con distinto pronóstico y posibilidad de migrar de uno a otro (1).

**Estadio 1:** enfermedad compensada sin varices esofágicas. Mortalidad estimada del 1 % por año.

**Estadio 2:** enfermedad compensada con varices. Tasa de mortalidad del 3-4 % al año.

**Estadio 3:** enfermedad descompensada con ascitis. Tasa anual de mortalidad del 20 %.

**Estadio 4:** enfermedad descompensada con sangrado por varices. Mortalidad del 57%.

La presencia de infecciones con o sin fallo renal han sido considerados como el **estadio 5** con una mortalidad anual estimada del 67%(9).

El tratamiento y la profilaxis del sangrado producido por varices ha incrementado la supervivencia de los pacientes que sufren un primer episodio de hemorragia secundaria a hipertensión portal (10). Estos pacientes tienen una esperanza de vida como mínimo igual a los que presentan una descompensación con ascitis (11). Por ello se ha propuesto una redefinición de los estadios clínicos de la cirrosis compensada: **estadio 3** cuando existe una primera hemorragia por varices, **estadio 4** en la primera descompensación no hemorrágica, principalmente ascitis y **estadio 5** cuando existe cualquier segunda descompensación(12). La tasa de mortalidad en esta nueva estratificación fue, del 1 al 5, del 1,5 %, 10%, 20%, 30% y 88%.

Recientemente ha sido introducido el concepto de ACLF (*acute on chronic liver failure*), que define un tipo de descompensación de la cirrosis en la que se asocian diferentes fracasos de órganos y una elevada mortalidad. A mayor número de órganos disfuncionales mayor será la mortalidad a corto plazo, de tal modo que se pueden diferenciar tres tipos de ACLF: grado 1 (mortalidad del 22% a las 4 semanas), grado 2 (32%) y grado 3 (77%). Por el contrario, los pacientes descompensados en ausencia de ACLF tienen una mortalidad precoz inferior al 5%. En el 40 a 50% de las ocasiones, el origen del ACLF no se consigue filiar. Paradójicamente la mortalidad es superior en los enfermos previamente compensados, es decir, cuando el ACLF es su primer evento de descompensación, probablemente por la menor tolerancia que presentan dichos enfermos a la respuesta inflamatoria (13).

### ***2.1.1. Carcinoma hepatocelular (CHC)***

El CHC es el tumor hepático primario más frecuente(14). Es el 5º cáncer mundial en frecuencia representando el 7% de todas las neoplasias y la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer. El desarrollo del CHC se relaciona con la presencia de enfermedad crónica hepática. La mayoría de los casos (80%) ocurren en el África subsahariana y en el este asiático donde los principales riesgos son la hepatitis B crónica y la exposición a aflatoxina B1. En Norteamérica, Europa y Japón la hepatitis C es el principal riesgo (15) junto con la ingesta excesiva de alcohol (16). La enfermedad por hígado graso de origen no alcohólico (MAFLD) se está convirtiendo en una causa emergente de CHC en regiones desarrolladas, de modo que una proporción importante de casos es debida a esta causa (17).

El desarrollo del CHC es un complejo proceso de pasos progresivos que involucra entre otros mecanismos al daño inflamatorio persistente y a la regeneración asociada a la fibrosis. El riesgo aparece fundamentalmente cuando el paciente desarrolla cirrosis, aunque existe, en menor medida, el CHC sobre enfermedad hepática no cirrótica (que podría ser especialmente frecuente en

MAFLD)(14). La mortalidad asociada al CHC se puede prevenir mediante el tratamiento etiológico de las enfermedades hepáticas, por ejemplo la erradicación de la infección crónica por virus C de la hepatitis. La eliminación de la replicación viral mediante los agentes antivirales previene la progresión de la enfermedad hepática y probablemente el desarrollo del CHC. Sin embargo, si la cirrosis ya se ha establecido el riesgo permanece a pesar del éxito del tratamiento antiviral (18).

Los pacientes incluidos en programas de seguimiento o vigilancia se diagnostican en un estadio más temprano y reciben terapias curativas más frecuentemente y su supervivencia es mejor que en aquellos pacientes que se encuentran fuera de dichos programas (19). La ecografía es la exploración preferida en los programas de cribado. Este procedimiento es bien tolerado y tiene una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% cuando es realizada por expertos(20). Con base en los tiempos de duplicación del tumor, se recomienda un intervalo entre exploraciones de 6 meses. Un nódulo se considera como sospechoso cuando supera los 10 milímetros de diámetro mayor. En estos casos el diagnóstico de CHC se puede establecer de forma específica, en el contexto de cirrosis, cuando experimenta un determinado patrón de imagen. Este patrón se define por una captación de contraste durante la fase arterial seguido por un lavado durante las fases venosas en las exploraciones dinámicas con tomografía computarizada o resonancia magnética. En nódulos entre 10 y 20 mm estos hallazgos típicos tienen una especificidad y un valor predictivo positivo próximos al 100% y una sensibilidad que puede alcanzar el 71%(14).

Estos criterios no invasivos sólo son válidos en pacientes con cirrosis. En otros escenarios clínicos o cuando el comportamiento no es el específico está indicada la biopsia. Un resultado negativo no excluye la posibilidad de CHC porque los falsos negativos alcanzan hasta el 30%.

El trasplante hepático, las técnicas de ablación y la cirugía son las opciones terapéuticas potencialmente curativas. El trasplante hepático permite el tratamiento del tumor y de la enfermedad hepática (21). Las técnicas ablativas (radiofrecuencia y microondas principalmente) permiten el control local del tumor y son tan eficaces como la resección quirúrgica en tumores de hasta 30 mm y un máximo de 3 lesiones (22,23). Los principales condicionantes de la resección quirúrgica son el grado de hipertensión portal y la reserva funcional hepática. En este sentido, resulta especialmente relevante en la definición de la estrategia terapéutica el conocimiento del grado de hipertensión portal estimado mediante el gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Cuando existe hipertensión portal clínicamente significativa (esto es,  $GPVH \geq 10$  mmHg), el riesgo de descompensación de la cirrosis tras la resección quirúrgica es elevado (24,25).

## 2.2 Perspectiva anatomopatológica

La cirrosis se define histológicamente por la sustitución del parénquima hepático por nódulos de regeneración separados por tejido fibrótico. La enfermedad hepática avanzada alcanza esta situación final evolucionando desde la presencia de necrosis e inflamación hasta el depósito de un tejido fibrociatrical que sustituye el parénquima normal. A medida que progresa la enfermedad, los tractos fibrosos alcanzan un mayor grosor y los nódulos son más pequeños. La escala METAVIR es la más utilizada en la clasificación de la fibrosis hepática. En la fase 0 no existe fibrosis; en la fase 1 la fibrosis se encuentra en el espacio portal; existe extensión periportal en la fase 2; la fibrosis adopta una morfología en puentes en la fase 3 y en la fase 4 la cirrosis está establecida (26). A su vez, la fase 4 se divide, según la clasificación de Laennec, en tres diferentes categorías: estadio 4a con septos estrechos, 4b con septos gruesos y menos del 50% de los nódulos de regeneración son micronódulos y 4c con al menos un septo muy grueso y más del 50% de micronódulos(27).

La clasificación histológica de la cirrosis, además de morfológica tiene implicaciones clínicas y hemodinámicas. Así, la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa, varices esofágicas o descompensación es más frecuente en cada estadio de Laennec con respecto al anterior (28).

### 2.3 Fisiopatología de la hipertensión portal.

La causa primaria de la hipertensión portal en la cirrosis es el incremento de la resistencia vascular intrahepática como consecuencia de los cambios estructurales asociados a la alteración arquitectural (componente estructural) y a la vasoconstricción intrahepática (disfunción endotelial, componente dinámico) (29). Ésta última es la responsable de al menos el 25% de la resistencia vascular intrahepática (30). Cambios fenotípicos en las células hepáticas, como las células estrelladas y las células endoteliales sinusoidales juegan un papel fundamental en el incremento de dicha resistencia vascular. Su disfunción puede afectar al control vasomotor y condicionan además la inflamación, la fibrosis y la regeneración hepática.

El óxido nítrico (ON) probablemente es la molécula vasodilatadora más potente. En los hígados cirróticos la producción y biodisponibilidad del ON está disminuida contribuyendo al incremento de la resistencia vascular intrahepática (29,31,32). La disminución de la producción de ON se explica por dos mecanismos. Primero, la enzima endotelial ON-sintasa está inhibida por reguladores negativos como la caveolina-1 cuyo resultado es la disminución en la producción de ON. Segundo, el estrés oxidativo está incrementado en la cirrosis. Las células endoteliales sinusoidales experimentan un mayor estrés oxidativo en respuesta a una amplia variedad de agentes como los productos bacterianos, virus, drogas y etanol. Los radicales superóxido espontáneamente reaccionan con el ON y forman peroxinitrito, un tóxico endógeno; decrece así la disponibilidad del ON como vasodilatador. De hecho, moléculas antioxidantes como las vitaminas C y E, la dismutasa superóxido y la N-

acetilcisteína disminuyen la resistencia vascular intrahepática y la hipertensión portal(33–37).

En la cirrosis no sólo los agentes vasodilatadores están disminuidos, sino que están incrementados agentes vasoconstrictores como el tromboxano A2 (TXA2). El TXA2 está producido por la acción de la ciclooxigenasa 1 (COX1) en las células endoteliales sinusoidales. La actividad de la COX1 está incrementada en los hígados cirróticos resultando en mayores cantidades de TXA2 y en un incremento de la resistencia vascular intrahepática. Los inhibidores del receptor de la prostaglandina H2/TXA2 (SQ-29548) y de la actividad de la COX1 (SC-560) atenúan el incremento de la resistencia vascular intrahepática(38,39).

Las células estrelladas hepáticas (CEH) están en el espacio perisinusoidal, entre los hepatocitos y las células endoteliales. En respuesta a la agresión hepática las CEH se activan y se transforman en miofibroblastos que comienzan a expresar genes proinflamatorios y fibróticos y se convierten en células activas contráctiles. El reclutamiento de estas células alrededor de vasos sinusoidales formados incrementa la resistencia vascular intrahepática. Por lo tanto las CEH juegan un papel crucial en el desarrollo de la hipertensión portal debido a su fenotipo contráctil. Además, las CEH activadas muestran una respuesta disminuida a los vasodilatadores como el ON e interactúan con el factor endotélico-1, incrementado en la cirrosis, estimulando la contracción celular(40–42).

En la hipertensión portal, la angiogénesis juega también un papel importante en la circulación intrahepática. En los hígados cirróticos se ha observado un incremento del número de vasos en los septos fibróticos y en los nódulos de regeneración. Las CEH y otros miofibroblastos promueven la angiogénesis en el hígado cirrótico. Por otra parte, las CEH y las células endoteliales liberan factores angiogénicos como la angiopoietina y el factor de crecimiento

endotelial vascular. El flujo irregular generado contribuye al incremento de la resistencia vascular intrahepática (43–46).

Una vez que la hipertensión portal se ha instaurado se desarrollan progresivamente vasos colaterales porto-sistémicos. Se incrementa el flujo portal en un intento de compensar el flujo derivado a esa circulación colateral y se exacerba la hipertensión portal. La hipertensión portal activa la ON-sintasa en el territorio arterial esplácnico y se incrementa la producción de ON produciéndose vasodilatación arterial(47).

La vasodilatación arterial observada en los sistemas esplácnico y sistémico también ayuda a incrementar el flujo hacia la vena porta por lo que la reducción aislada de la formación de vasos colaterales no disminuye la hipertensión portal. La inhibición de la vasodilatación arterial en la circulación esplácnica es importante en la reducción de la hipertensión portal(48–50). La hipocontractilidad es una característica del territorio arterial en la hipertensión portal. Este fenómeno ocurre por la presencia de moléculas vasodilatadoras como el ON y la disminución de moléculas vasoconstrictoras: endocannabinoides, neuropéptido Y, urotensina II, angiotensina y bradiquinina(51–58).

Los vasos colaterales portosistémicos se desarrollan como respuesta a un incremento de la presión portal y son el resultado tanto de la apertura de vasos obliterados preexistentes como por la formación de neo-vasos asociados a un incremento de la angiogénesis(59,60). La presencia de los vasos colaterales portosistémicos son los responsables de complicaciones graves como el sangrado por varices y la encefalopatía hepática. El cambio en la presión portal es detectado primero por el lecho vascular microcirculatorio y luego por las arterias de la circulación esplácnica. Estos lechos vasculares generan varios factores pro-angiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial y el factor de crecimiento placentario que promueven la formación de vasos porto-sistémicos(48,61–63).

Estudios en modelos experimentales de hipertensión portal y cirrosis han mostrado una reducción entre el 18% y el 78% de los vasos colaterales con diferentes tratamientos: inhibidores del factor de crecimiento endotelial y del factor de crecimiento placentario, sorafenib y agonistas del receptor cannabinoide(50,64–66). Sin embargo, la reducción de estas colaterales no ocasiona un cambio sustancial en el flujo de la vena porta.

La importancia de la vasodilatación del lecho esplácnico es corroborada por el marcado impacto de su reducción mediante tratamiento beta-bloqueante, pieza fundamental del tratamiento de la hipertensión portal.

### **3. Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática avanzada**

Las dos escalas más utilizadas en el cálculo del riesgo en pacientes con enfermedad hepática avanzada son la clasificación de Child-Pugh y la puntuación MELD.

La escala de Child-Pugh clasifica a los pacientes en 3 grados (A, B y C) teniendo en cuenta variables clínicas como la presencia de ascitis y encefalopatía y variables de laboratorio (albúmina, bilirrubina e INR). Es un marcador pronóstico fiable ante la presencia de eventos clínicos como ascitis o hemorragia(67,68).

La puntuación MELD (Model for End Stage Liver Disease) estimaba en su descripción original la supervivencia a los tres meses de aquellos pacientes a los que se realizaba un shunt portosistémico transyugular intrahepático (TIPS). Se trata de una escala que incluye la bilirrubina, la creatinina y el INR. Posteriormente, tanto el MELD como su modificación añadiendo el sodio se han constituido como el mecanismo fundamental de priorización de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático (69–71).

Las enfermedades compensada y descompensada tienen un pronóstico muy distinto. En la enfermedad hepática compensada el incremento de la presión portal es el principal factor fisiopatológico en la progresión de la enfermedad.

En tanto el paciente se mantiene compensado, su mortalidad a medio plazo es similar a la de la población general. Una vez tiene lugar la primera descompensación, el pronóstico es mucho más sombrío, con una mortalidad cercana al 40-50% en los dos primeros años. La insuficiencia hepática, la inflamación sistémica y el trastorno hemodinámico son los principales elementos fisiopatológicos implicados en la progresión de la enfermedad descompensada.

### 3.1 Estratificación del riesgo en la cirrosis descompensada

El gradiente de presión venosa hepática discrimina peor el riesgo en los pacientes con enfermedad descompensada que la escala MELD, utilizada en la priorización de pacientes en el trasplante hepático.

Otras escalas basadas en el concepto de fallo agudo sobre crónico (ACLF) demostraron una mejor capacidad predictiva de mortalidad a 1 y 3 meses comparadas con el MELD, MELD-sodio y el Child-Pugh. Se establecen 3 grados de ACLF en función de la cantidad y tipo de fallos orgánicos acumulados que asociaban una mortalidad progresiva a 1 y 3 meses desde el ingreso. Se desarrollaron otras dos escalas en pacientes con ACLF que incluyó además la edad y los leucocitos y en pacientes sin ACLF que incluía la edad, el recuento de leucocitos y el sodio(13,72,73).

### 3.2 Estratificación del riesgo en la enfermedad hepática compensada. Determinación del grado de hipertensión portal. Puntuaciones no invasivas.

El grado de hipertensión portal es el factor pronóstico más importante en la enfermedad hepática avanzada compensada (cirrosis o enfermedad en transición a la cirrosis, cACLD) (74). Clasifica los pacientes entre aquéllos que presentan o no riesgo de descompensación en función de la existencia o ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa. Del mismo modo, aunque no existe una relación tan inequívoca, los pacientes con hipertensión portal podrían presentar un riesgo superior de desarrollar carcinoma

hepatocelular independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad y de la gravedad de la cirrosis(75). En la práctica clínica, el método para el diagnóstico y la cuantificación del grado de hipertensión portal es el cateterismo de las venas suprahepáticas para medir el gradiente de presión venosa hepática (GPVH). Es bien conocido, en resumen, que los pacientes con hipertensión portal clínicamente significativa presentan riesgo de desarrollar varices esofágicas y descompensación de la enfermedad, tanto más probable cuanto mayor sea el gradiente de presión venosa hepática (8).

La medición del GPVH es inequívocamente el método más preciso y reproducible de estimación del gradiente de presión portal. Sin embargo, presenta como limitaciones:

- 1) Aunque con un riesgo muy bajo de complicaciones relevantes, se trata de un procedimiento invasivo que en ocasiones no resulta bien aceptado por los pacientes.
- 2) La historia natural de la cirrosis es prolongada, de modo que podría suceder que el paciente necesitara monitorización de la presión portal en varios momentos a lo largo de la enfermedad, lo que resulta limitante tratándose de una técnica invasiva.
- 3) La mayor limitación es que se trata de una técnica no disponible, pese a su sencillez, en la mayor parte de los centros hospitalarios donde se atienden pacientes con cirrosis.

En consecuencia, existe un creciente interés por el desarrollo de métodos no invasivos de predicción de la existencia de HPCS o varices esofágicas (7). La rigidez hepática medida con elastografía es un método robusto y objetivo para el diagnóstico de cACLD y resulta útil también para la detección de HPCS en pacientes con enfermedad hepática avanzada compensada(76). La elastografía de transición fue validada inicialmente para la estimación del grado de fibrosis en pacientes con hepatitis C, demostrando una alta capacidad discriminativa para los grados de fibrosis de la escala METAVIR (áreas bajo la curva de 0.79,

0.91 y 0.97 respectivamente para estadios F2 o mayor, F3 o mayor y F4) (77). La rigidez hepática determinada mediante elastografía se relaciona con el GPVH, siendo esta correlación especialmente fuerte en valores menores de 10-12 mmHg (78).

Datos recientes sugieren que la rigidez hepática combinada con el recuento de plaquetas y el tamaño del bazo pueden identificar con precisión a los pacientes con HPCS. El modelo basado en la rigidez hepática junto con el recuento plaquetario/tamaño del bazo muestra el área bajo la curva más elevada (0.88). Así, valores del 0.75, 1.70 y 2.65 se asociaron con un riesgo de HPCS del 20, 50 y 80% respectivamente. La elastografía hepática aislada también mostró un área bajo la curva excelente (0.82), mientras que la ratio recuento plaquetario/tamaño esplénico mostró la ROC más baja (0.77). (7,79).

En la predicción de varices el modelo de rigidez hepática junto con el recuento plaquetario/tamaño del bazo mostró la mejor capacidad para la predicción de varices con un ABC de 0.79. Este modelo también predijo la presencia de varices con necesidad de tratamiento con una ROC de 0.79. El segundo mejor modelo fue la determinación de la rigidez hepática con elastografía y el recuento plaquetario. La ratio recuento plaquetario/tamaño esplénico predijo el evento con un ABC de 0.74(80).

Hay un acuerdo general sobre que la prevalencia de varices en pacientes con enfermedad avanzada descompensada es suficientemente alto para justificar el cribado general con endoscopia. Además, la HPCS está siempre presente en estos pacientes. Por lo tanto, el nicho para la predicción no invasiva de HPCS y la presencia de varices debería ser los pacientes con enfermedad hepática avanzada compensada. En esta población la prevalencia de HPCS es del 50%-60%, la de varices del 30% y la de varices con necesidad de tratamiento del 10%-20%.

La presencia de HPCS se asocia con un incremento de 6 veces el riesgo de descompensación y debe servir para priorizar los pacientes hacia nuevos tratamientos, para la selección y estratificación en ensayos destinados a la prevención de la descompensación y para la selección de pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico del CHC.

#### **4. Volumetría hepática por tomografía computarizada (TC)**

##### 4.1 Descripción, reproducibilidad y fiabilidad de la técnica

El conocimiento creciente de las estructuras anatómicas y de la función hepática, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y las mejoras en los abordajes quimioterápicos y anestésicos han posibilitado un incremento en las resecciones hepáticas con escasa morbimortalidad(81). La volumetría hepática preoperatoria es una herramienta fundamental para la planificación de la resección hepática. Está aceptado que un volumen hepático remanente insuficiente es un factor importante en el desarrollo de complicaciones postoperatorias.

Muchos estudios han intentado validar diferentes técnicas de imagen para el cálculo del volumen hepático. Algunos autores(82,83) apuntan la posibilidad de realizar la volumetría con ultrasonografía convencional y ultrasonografía 3D. Aunque los volúmenes obtenidos muestran una buena correlación con los volúmenes reales, el principal inconveniente de estas técnicas es su reproducibilidad, principalmente porque están condicionadas por la habilidad del operador.

Las volumetrías calculadas con TC y Resonancia Magnética (RM) aportan mayor objetividad y resultan fundamentales para la planificación de las cirugías de resección y en la valoración del trasplante hepático de donante vivo. La TC y la RM son equivalentes en la estimación del volumen hepático. La mayor disponibilidad y el menor coste de la TC la convierten en la técnica de elección para la volumetría hepática.

La TC muestra una buena fiabilidad en la estimación de las dimensiones del injerto hepático antes del trasplante(84). Basado en sus análisis volumétricos, el 31% de los candidatos de dicha serie para trasplante de donante vivo fueron excluidos. Itoh et al (85) demostró que la evaluación meticulosa basada en los estudios volumétricos obtenidos de las exploraciones mediante TC junto a la mejora de las técnicas quirúrgicas fueron fundamentales para alcanzar la mortalidad cero y minimizar la pérdida de sangre intraoperatoria en 300 resecciones hepáticas.

Lee et al(86) utilizó las imágenes obtenidas con RM tras la administración de ácido gadoxético durante la fase de excreción biliar para la estimación del volumen hepático de donantes vivos potenciales. Los volúmenes obtenidos mediante un sistema semiautomático de segmentación mostraron un error del 2.35%.

Se han propuesto varios métodos para el cálculo del volumen hepático mediante TC y RM. El primer método propuesto se basó en el trazo manual del contorno hepático en todos los cortes obtenidos. Aunque este método tiene una alta precisión consume mucho tiempo(87).

Suzuki et al(88) desarrollaron un esquema automático de segmentación hepática que fue comparado con un software interactivo comercializado y con un sistema manual. La correlación de los volúmenes medidos por las tres técnicas fue alto, pero el tiempo de segmentación y cálculo de volumen fue menor en el sistema automático (1 minuto por caso frente a 40 y 30 minutos en los sistemas manual e interactivo, respectivamente).

Nakayama et al (89) propusieron un método automático para obtener la volumetría hepática a partir de TC obteniendo una buena correlación ( $r=0.792$ ) en donantes vivos.

Aunque la correlación entre la volumetría estimada y el volumen real es alta, no existe una correspondencia exacta. Existe una sobreestimación máxima del 10 %, probablemente debida al volumen sanguíneo.

Aunque la volumetría hepática puede realizarse con estudios mediante TC obtenidos sin la administración de contraste, es recomendable su utilización porque se delimitan mejor las estructuras vasculares y las lesiones parenquimatosas.

Los tomógrafos más utilizados para la volumetría son los aparatos multicorte que permiten la obtención de múltiples cortes en cada rotación del tubo de rayos X. La resolución temporal es alta y permiten la obtención de barridos multifase. La fase de realce portal o venosa (empíricamente, 60 segundos tras el inicio de la inyección del contraste endovenoso desde un acceso periférico) es la más utilizada en la segmentación y obtención de la volumetría hepática. Los cortes deben ser finos (<5 milímetros) para garantizar una reconstrucción 3D de calidad.

## 4.2 Aplicaciones clínicas

La volumetría hepática, realizada principalmente con las imágenes obtenidas con la TC multicorte tras la administración de contraste endovenoso, constituye una herramienta rutinaria en la valoración pre-quirúrgica del hígado, ya sea tanto en la resección de tumores hepáticos como en la valoración del trasplante hepático procedente de donante vivo.

### **4.2.1 Resecciones de tumores hepáticos**

En la planificación de las resecciones hepáticas hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones: función hepática, talla y peso del paciente, volumen hepático estandarizado y volumen hepático residual postoperatorio o volumen hepático remanente. La determinación del volumen hepático debe formar parte del abordaje multidisciplinar del proceso(90).

La resección hepática representa el tratamiento de primera elección para las neoplasias primarias y secundarias hepáticas. Los avances en la técnica quirúrgica, en el cuidado perioperatorio y en la mejora de la selección de pacientes han incrementado el número de casos en los que una resección hepática se realiza con intenciones curativas. En una revisión de 1803 pacientes consecutivos durante un periodo de 10 años se detectó una mortalidad postoperatoria del 1.3% a pesar del incremento de los procedimientos de resección extensa (91). Con las resecciones hepáticas extensas el riesgo de fallo hepático post-hepatectomía se incrementa asociándose con una mayor frecuencia de complicaciones postoperatorias, una mayor mortalidad y un incremento en la estancia hospitalaria. El fallo hepático postoperatorio está relacionado con el volumen y la función del hígado remanente. En pacientes con hígado sano un volumen hepático remanente menor puede ser adecuado para una buena recuperación tras la resección. Si existe una enfermedad hepática será necesario un remanente mayor.

El fallo hepático postquirúrgico ocurre después de una resección hepática extensa con una frecuencia que oscila entre el 0 y el 32 %. Jarnagin et al(91) evidenciaron una frecuencia de fallo hepático postquirúrgico del 5% en un grupo de pacientes que no mostraban enfermedad crónica hepática. La frecuencia de fallo hepático fue del 20% en pacientes con enfermedad crónica hepática o cirrosis(92,93). En esta situación, es más probable el desarrollo de alteraciones en las funciones sintéticas y excretoras con la posible aparición de hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina, elevación del lactato sérico, manifestaciones de hipertensión portal y encefalopatía de origen metabólico(94). La definición más utilizada de este trastorno en la práctica clínica incluye la combinación de un tiempo de protrombina prolongado y una elevación de la bilirrubina total asociados a encefalopatía hepática o ascitis durante el periodo postoperatorio.

El volumen crítico remanente para pacientes sin una enfermedad hepática subyacente debe ser del 20 al 30% dependiendo de los autores. Vauthey et al (95) describen un volumen mínimo del 25% en pacientes candidatos a hepatectomía derecha. Shoup et al (96) demuestran que en pacientes sin enfermedad hepática subyacente en los que se realizó una trisectomía, el límite puede estar también en torno al 25%. Abdalla et al (97) mostraron que la complicación postoperatoria aparece en el 50% de pacientes en los que se practicó una hepatectomía derecha extendida con un volumen remanente inferior al 20% frente al 13% de pacientes con un remanente superior al 20%. Este punto de corte más bajo fue confirmado en dos estudios de seguimiento (98,99).

Se ha sugerido (conferencia de consenso acerca de la reseccabilidad de metástasis hepáticas, 2006) la necesidad de disponer de un volumen mínimo de hígado remanente del 20% para la resección hepática segura en pacientes con hígado normal (97).

Sin embargo, el límite seguro de hígado remanente para la resección hepática en la enfermedad crónica y cirrosis no está bien establecido en la literatura. Shirabe et al (100) analizaron 80 pacientes con enfermedad hepática crónica sometidos a resección hepática extensa, identificando 7 muertes por fallo hepático en el postoperatorio; todos los pacientes que fallecieron tenían un remanente hepático inferior a 250 ml/m<sup>2</sup>.

Algunos autores proponen diferentes aproximaciones quirúrgicas dependiendo de la función hepática estimada mediante el test de aclaramiento de verde de indocianina a los 15 minutos (ICG 15), variando desde la enucleación simple hasta la hepatectomía extensa (101). Más recientemente la relación entre la ratio del volumen hepático remanente y el valor del test ICG 15 preoperatorio ha sido propuesta como una herramienta de decisión (102). Chen et al (103) identificaron una relación entre el volumen hepático remanente y el ICG 15 para pacientes con alto riesgo de fallo postoperatorio. Usando esta estrategia

observaron que el 83 % de los pacientes sin disfunción hepática estaban por encima de la línea de regresión. Con esta fórmula para calcular la resección previa a la cirugía se alcanzó una sensibilidad del 83% y una especificidad del 92% para el fallo hepático postoperatorio. Yamanaka et al (104) incorporaron al modelo la edad de los pacientes, observando una mortalidad del 33% en los pacientes intervenidos de hepatocarcinoma con alto riesgo mientras que la mortalidad fue del 7.3% en los de bajo riesgo.

Las complicaciones postoperatorias representan un problema grave en los pacientes con ictericia o colestasis sometidos a resección hepática. Los límites para una resección hepática segura en estos pacientes no están bien definidos. Ferrero et al (105) observaron en un grupo de 47 pacientes con ictericia postoperatoria una frecuencia de disfunción hepática del 40% en los pacientes con un remanente hepático entre 30% y 35% comparado con el grupo de hígado normal.

La esteatosis hepática (incluida la inducida por tratamientos quimioterápicos) es un problema frecuente y se asocia a un retraso en la regeneración hepática y a un mayor riesgo de isquemia y sangrado en la resección hepática. Un meta-análisis revela la asociación entre complicaciones postoperatorias y el grado de esteatosis(106). La presencia de una esteatosis moderada o menor del 30% se asocia con un riesgo alto de complicaciones postoperatorias superior al de pacientes sin esteatosis. Llamativamente, el riesgo es superior en pacientes con esteatosis superior al 30%. No existen límites aceptados para la resección segura en pacientes con esteatosis grave o enfermedad hepática postquimioterapia. De acuerdo con datos de la literatura el límite de remanente hepático debería ser del 30%-35% en pacientes con esteatosis inferior al 30% y del 40% si la esteatosis es mayor.

#### ***4.2.2. Valoración del donante vivo***

La estimación del volumen hepático es fundamental en el trasplante hepático de donante vivo para minimizar el riesgo para el donante y el receptor. En el

apartado de la valoración hepática de la resección de tumores se estableció un volumen crítico del 20% como remanente en los pacientes sin hepatopatía subyacente. Este puede ser el límite para el donante.

En el receptor el volumen mínimo debe asegurar una relación entre el peso del injerto y el peso total del paciente del 1%. Esta proporción está condicionada por la posible presencia de disfunción hepatocelular e hipertensión portal en el receptor en caso de trasplantes realizados con injertos de menor volumen(107).

#### ***4.2.3. Otras aplicaciones***

Se han sugerido otras aplicaciones de la volumetría hepática aunque no forman parte de la práctica clínica habitual.

El tratamiento con quimioterapia en los pacientes con metástasis de origen colo-rectal pueden atrofiar el parénquima hepático y condicionar la resección futura. Se ha sugerido que la atrofia producida por la quimioterapia es un predictor independiente de la insuficiencia hepática y de la mortalidad postoperatoria(108). La volumetría hepática permitiría la estratificación de los pacientes en riesgo para la resección de las metástasis hepáticas que han recibido quimioterapia.

Existen trabajos que relacionan el volumen hepático con el pronóstico en el fallo hepático fulminante. Los pacientes con resolución espontánea del cuadro mostraban mayores volúmenes de parénquima hepático(109), de modo que la volumetría hepática podría ser una variable pronóstica en estos pacientes.

Datos recientemente comunicados por nuestro grupo sugieren que determinados índices volumétricos muestran una asociación evidente con eventos clave en la historia natural de la cirrosis. De este modo, el incremento progresivo del volumen del lóbulo hepático izquierdo con respecto del derecho a lo largo de la fase compensada predice de modo independiente la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa. Del mismo modo, el desarrollo progresivo de atrofia del órgano se asocia al riesgo de

descompensación, independientemente de la cantidad de fibrosis hepática e incluso del gradiente de presión venosa hepática (*Mario Romero Cristóbal. Relación entre la volumetría esplénica abdominal medida por TAC y variables pronósticas en pacientes con cirrosis. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Madrid. 2019*). Sin embargo, pese a que en atención a estos datos es biológicamente plausible que la volumetría hepática y esplénica permitan aproximarse al diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa, no existen datos en la literatura al respecto.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

## HIPÓTESIS

Los volúmenes hepático y esplénico se asocian de modo independiente a la existencia de hipertensión portal. En consecuencia, su estimación mediante tomografía computarizada podría ser una herramienta precisa para el diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada.

## OBJETIVOS

### 1. Objetivo principal:

Desarrollar un modelo basado exclusivamente en determinaciones de volumetría visceral, para diagnosticar la existencia de HPCS en pacientes con cirrosis compensada.

### 2. Objetivos secundarios:

- 2.1. Comparar la capacidad predictiva de la estimación del volumen hepático por TC para la determinación de HPCS, con respecto a la de las diferentes puntuaciones no invasivas ya comunicadas en la literatura (cohorte de derivación completa).
- 2.2. Desarrollar un modelo específicamente dirigido a la predicción de HPCS en pacientes con cirrosis compensada y hepatocarcinoma.
  - 2.2.1. Validación interna del modelo (pacientes con hepatocarcinoma).
  - 2.2.2. Validación prospectiva del modelo en una cohorte independiente de pacientes de idénticas características (pacientes con hepatocarcinoma).
- 2.3. Estimar la proporción de cateterismos de venas suprahepáticas que se podrían evitar con la aplicación del modelo, en función del grado de error aceptable (pacientes con hepatocarcinoma).

- 2.4. Evaluar la capacidad de la volumetría visceral para detectar la existencia de diferentes dinteles de hipertensión portal (pacientes con hepatocarcinoma).
- 2.5. Analizar la concordancia entre las mediciones volumétricas de dos observadores independientes.



# PACIENTES Y MÉTODO

---

## PACIENTES Y MÉTODO

### 1. Población de estudio.

Se trata de un estudio realizado en práctica clínica habitual, con la inclusión de todos los pacientes consecutivos con cirrosis compensada (diagnosticada a partir de datos clínicos y morfológicos) que han sido remitidos al departamento de Hepatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón para cateterismo hepático, desde enero de 2012 hasta abril de 2019, y en los que se disponía de un TC abdominal reciente. Los pacientes con similares características que fueron remitidos a nuestra unidad de modo consecutivo desde abril de 2019 hasta octubre de 2019 se emplearon como cohorte de validación.

#### 1.1 Criterios de inclusión.

*1.1.1 Diagnóstico inequívoco de cirrosis compensada por histología, por la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa o por criterios clínicos, biológicos y radiológicos*

*1.1.2 Disponer de información de un estudio hemodinámico hepático.*

*1.1.3 Disponer de una TC abdominal realizada dentro de los 6 meses anteriores o posteriores al estudio hemodinámico.*

#### 1.2 Criterios de exclusión.

*1.2.1 Ausencia de diagnóstico de certeza de cirrosis.*

*1.2.2 Trasplante hepático previo.*

*1.2.3 Cirugía de resección hepática previa.*

*1.2.4 Imposibilidad técnica para el cálculo de los volúmenes viscerales en el TC.*

*1.2.5 Pacientes portadores de TIPS.*

## 2. Recogida de variables clínicas, bioquímicas y hemodinámicas.

Las variables clínicas y demográficas y aquellas referidas a las determinaciones de laboratorio y la elastografía de transición se obtuvieron a partir de las bases de datos hospitalarias.

La ET o «elastografía por pulso unidimensional» se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonido (110). Primero se emite el pulso mecánico que produce una onda elástica que se transmite a través del tejido. Segundo, la onda de ultrasonidos, que sigue la onda mecánica, mide la velocidad de propagación de la onda elástica en el interior del tejido. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido más rápido se propagará la onda). El resultado se expresa en kilopascales (kPa).

El método comercializado que se utilizó para medir la rigidez del hígado se denomina Fibroscan® (FS) (Echosens, París, Francia). El FS está formado por una sonda emisora y receptora y un ordenador que procesa la información y genera una imagen de la onda elástica y el valor de la rigidez hepática en kPa. La sonda contiene un mecanismo vibrador que produce la onda mecánica y un transductor que produce la onda de ultrasonidos. La exploración se inicia con el paciente en ayunas, en decúbito supino y con el brazo derecho detrás de la cabeza. La sonda se aplica sobre la silueta hepática, entre las costillas, en la línea media axilar derecha y perpendicular al plano de la piel. El explorador debe mantener la posición de la sonda con el mínimo movimiento posible y pulsar el botón para obtener 10 determinaciones válidas. La onda mecánica produce una vibración de amplitud media y de frecuencia baja (50 Hz) que se propaga hasta 65 mm de la superficie cutánea y el volumen de parénquima hepático evaluado es 100 veces superior al de la biopsia. En la pantalla del ordenador se genera una imagen de la onda elástica en 2 dimensiones y su morfología puede facilitar la obtención de registros válidos. Se deben realizar 10 determinaciones válidas

(el ordenador determinará si la medición es válida o debe repetirse). Además de la imagen, la pantalla mostrará 3 valores que deben tenerse en cuenta: la razón o relación entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones, el rango intercuartílico (RIC) o variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano y el valor final de rigidez o mediana de las 10 determinaciones válidas (expresado en kPa). La exploración con el FS es rápida (5 min), sencilla y su rango de detección es amplio, entre 2,5 y 75 kPa. El personal no médico (preferiblemente una enfermera) puede realizar la exploración tras completar un corto aprendizaje (de 50 a 100 exploraciones), pero la interpretación de los resultados la debe realizar un médico con conocimientos amplios sobre las características y limitaciones de la técnica. Los criterios de calidad considerados para la elastografía de transición fueron: 10 mediciones obtenidas con un ratio de éxito  $\geq 60\%$  y un rango intercuartílico (RIC)  $\leq 30\%$  de la mediana ( $\text{RIC}/\text{M} \leq 30\%$ ).

Los cateterismos hepáticos se realizaron en la unidad de hemodinámica hepática del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Este procedimiento se realiza de manera rutinaria con el paciente en ayunas desde la noche anterior, cateterizando con un introductor una de las venas yugulares internas o venas femorales. Posteriormente, se introduce un catéter balón hasta una de las venas suprahepáticas para calcular la presión suprahepática libre (PSHL) y enclavada (PSHE). La posición enclavada se confirma mediante la ausencia de reflujo de contraste tras la infusión de 2 ml, y la PSHL se calcula con la punta del catéter introducida menos de 5 cm en la vena hepática. El GPVH es la diferencia entre la PSHE y la PSHL. La diferencia de presiones entre la PSHL y la presión en la vena cava inferior debe ser menor a 1 mmHg, en caso contrario se toma esta última como referencia para el cálculo del GPVH. La determinación de las presiones se realiza tras mediciones que duran 15 segundos para la PSHL y 60 segundos para la PSHE. Todas las mediciones de presión se realizan por duplicado.

Se calcularon otros índices predictivos de HPCS validados en la literatura previamente. El PSR (Platelet to Spleen Ratio) se calculó como el recuento plaquetario [num/mm<sup>3</sup>] / Diámetro del bazo [mm], según se ha descrito previamente (111). El LSPS (liverstiffness to spleen/platelet score) se obtuvo como Índice elastográfico [kPa] x Diámetro del Bazo [mm] / Recuento plaquetario [num/mm<sup>3</sup>] (112). La medición del diámetro del bazo necesaria para el cálculo de estos índices se realizó a partir del mismo TC empleado para la volumetría. El diámetro utilizado fue el eje craneocaudal esplénico.

Se dispuso de una medición de elastografía de transición previa en 130 casos (58.3%). La mediana de tiempo entre el TC y el estudio hemodinámico y la elastografía fueron respectivamente 1.0 (0.5 – 2.2) y 1.1 (0.5 – 4.0) meses.

### **3. Volumetría hepatoesplénica por TC.**

Las exploraciones mediante TC se realizaron en dos tomógrafos Philips Brilliance de 16 y 64 cortes. El espesor de corte fue de 2 mm y el intervalo de reconstrucción de 1 mm. El protocolo utilizado para la exploración de la cirrosis incluye la utilización de contraste endovenoso a una dosis habitual de 1.5 cc/kg. La administración del contraste se realiza a través de una vía venosa periférica y se utilizan inyectores que infunden el contraste a una velocidad de flujo entre 3 y 4 cc/s. Se obtiene un estudio dinámico que incluye las fases de realce arterial, venosa y tardía. La fase arterial se individualiza utilizando un software de detección automática del bolo. El barrido comienza cuando se detecta la llegada del bolo al sistema arterial tras un retraso que garantice la obtención de la fase arterial tardía en la que el contraste ha alcanzado la vena porta pero no las venas suprahepáticas. Esta fase detecta mejor el hepatocarcinoma que la fase arterial temprana. La fase venosa se obtiene después de 60 o 70 segundos tras el inicio de la administración de contraste, dependiendo del retraso individualizado de la fase arterial. Por último, la fase tardía o intersticial se obtiene después de 240 o 300 segundos desde el inicio. La fase utilizada para la estimación de la

volumetría esplénica fue la venosa en la que tanto el parénquima como las estructuras venosas se encuentran opacificadas.

Las mediciones del volumen hepático y esplénico se realizaron con el software de segmentación hepática disponible en nuestro centro (Philips Intellispace V8). Para ello se siguió un método semiautomático mediante la selección de diferentes puntos anatómicos de referencia en los cortes axiales y permitiéndose la corrección manual posterior a criterio del radiólogo. El volumen del hepatocarcinoma queda incluido en el volumen hepático cuando no existe componente tumoral exofítico; en estos casos el componente exofítico se excluye del volumen hepático mediante segmentación manual. De esta manera el *software* permite calcular el volumen de cada uno de los segmentos hepáticos así como aislar los vasos sanguíneos principales. Este método para el cálculo del volumen hepático segmentario se ha empleado previamente en diversos estudios (113,114). Sus resultados son reproducibles independientemente de la experiencia del operador y ha demostrado su capacidad para proporcionar estimaciones exactas del volumen hepático en pacientes cirróticos sometidos a trasplante (115).

El volumen esplénico se obtuvo mediante segmentación manual con la herramienta de expansión de la región de interés.

Para cada paciente se obtuvieron datos referentes al volumen hepático total, el volumen de cada uno de los segmentos hepáticos y el volumen del bazo, expresados en  $\text{cm}^3$ . Se calculó el índice LSVR (liver segmental volume ratio) como el volumen del sector lateral izquierdo y caudado (segmentos de Couinaud1-3) entre el volumen del lóbulo derecho y el sector medial izquierdo (segmentos de Couinaud4-8). Este cociente refleja el grado de hipertrofia de los segmentos izquierdos característico de la enfermedad hepática avanzada y ha demostrado en estudios previos su relación con el grado de fibrosis y con el diagnóstico radiológico de cirrosis (114).

#### 4. Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresan como medias (DE) o como medianas (rango). Las variables cualitativas se expresan como proporciones (porcentaje).

Las comparaciones de la distribución de variables cuantitativas entre diferentes clases se realizaron mediante el test de t-Student o el test de ANOVA, en función del número de clases. Las relaciones entre variables cualitativas se exploraron mediante el test de  $X^2$  o el test exacto de Fisher, según correspondiera.

Se utilizó la regresión logística uni y multivariante para la detección de las variables de volumen independientemente relacionadas con la presencia de HPCS. Se exploró también la posible relación con variables generales que pudieran comportarse como variables de ajuste a incluir en el modelo (edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática). Se consideraron en el análisis multivariante aquellas variables que obtuvieron una significación  $<0.10$  en el univariante. Las variables de volumen seleccionadas mediante este análisis se combinaron en una fórmula como productos (si  $OR > 1$ ) o como cocientes (si  $OR < 1$ ) para obtener un único índice de volumen que será el utilizado para construir los modelos predictivos finales. Se optó por esta forma de combinar directamente las variables en un único índice de volumen con el objetivo de maximizar el posible efecto en la predicción de cada una de ellas y para simplificar la fórmula y la obtención de puntos de corte con relevancia clínica.

Una vez construido el modelo predictivo final basado en el índice de volumen para el total de la muestra, se determinó su capacidad discriminativa con la construcción de la curva ROC y el cálculo del área bajo la curva (ABC). Se comparó este ABC con las obtenidas por las otras herramientas predictivas validadas en la literatura (elastografía, elastografía y plaquetas, PSR y LSPS).

Se construyó de la misma manera el modelo predictivo basado en el índice de volumen en el subgrupo de pacientes con CHC, al suponer éste un contexto clínico en el que la predicción de HPCS mediante TC es de especial interés. Se calculó nuevamente el ABC y se comprobó su rendimiento mediante validación interna por *bootstrapping* (con 500 remuestreos aleatorios con reemplazamiento) y mediante validación externa en la cohorte de validación definida previamente. Se comprobó la adecuada calibración del modelo mediante test de bondad de ajuste de Hosmer – Lemeshow y el gráfico de probabilidades predichas frente a las observadas en los diferentes grupos de riesgo.

Se determinó la capacidad del índice de volumen para discriminar diferentes dinteles de hipertensión portal en pacientes con hepatocarcinoma: 12, 14, 16 y 18 mmHg. Globalmente, para estos test estadísticos se consideró como significativa una  $p < 0.05$  bilateral.

Finalmente, para examinar la reproducibilidad de la medición de las variables de volumen se realizó una doble medición en 15 casos por dos operadores de manera independiente, un radiólogo y un médico no especializado en radiología (tras un entrenamiento de este último con 5 casos no pertenecientes a la muestra del estudio). Se analizó la concordancia entre ambas mediciones mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase para el acuerdo absoluto (modelo de efectos mixtos). Todos los cálculos se realizaron con el programa STATA 14.0.

## **5. Consideraciones éticas.**

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Dictamen con fecha 24 de marzo de 2014).

# RESULTADOS

---

## RESULTADOS

### 1. Estadística descriptiva

La muestra quedó constituida por un total de 223 pacientes en los que se dispuso de datos volumétricos. (Tabla 1).

De todos los pacientes con hepatopatía que recibieron un estudio hemodinámico durante el periodo del estudio se excluyeron del mismo: 4 pacientes por ser portadores de trasplante, 8 pacientes por antecedentes quirúrgicos previos, 4 pacientes estudiados con RM, 13 pacientes que habían tenido descompensaciones previas (7 descompensaciones edemoascíticas en tratamiento diurético y 6 pacientes portadores de TIPS por hemorragia) y 7 pacientes por no presentar cirrosis.

**Tabla 1. Características basales en la muestra total (n=223). Los datos están expresados como media (SD) o como proporción (%).**

<b>Características</b>	<b>Media</b>	<b>Proporción</b>
<b>Edad</b> (a la fecha de la TC, en años)	60.83	(10.65)
<b>Varones</b>	181/223	(81.17)
<b>Etiología</b>		
Viral	157/223	(70.40)
Alcohol	38/223	(17.04)
EHGNA	14/223	(6.28)
Otras	14/223	(6.28)
<b>CHC</b>	180/223	(80.72)
Dentro de Milán	141/180	(78.33)
<b>Varices esofágicas</b>		
No	127/223	(56.95)
Pequeñas	66/223	(29.60)
Grandes	30/223	(13.45)
<b>Tratamiento con betabloqueantes</b>	53/223	(23.77)
<b>Rigidez hepática</b> (kPa) [n=127]	20.05	(13.89)
<b>Laboratorio.</b>		
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /microl)	130.32	(71.31)
Bilirrubina (mg/dl)	1.05	(1.25)
INR	1.16	(0.36)
Albumina (g/dl)	4.01	(0.50)
<b>Child-Pugh</b> (%) A5,A6, B7	81.5, 11.7, 6.83	
<b>GPVH</b> (mmHg) [n=220]	10.79	(5.12)
<b>HPCS</b>	116/220	(52.73)
<b>Determinaciones volumétricas con TC</b>		
Volumen hepático total (cc)	1631.15	(479.10)
LSVR	0.44	(0.24)
Diámetro esplénico (mm)	129.61	(25.59)
Volumen esplénico (cc)	540.23	(431.19)
TC: tomografía computarizada. EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico. CHC: carcinoma hepatocelular. GPVH: gradiente de presión venosa hepática. LSVR: liver segmental volumen ratio.		

La mediana del tiempo transcurrido entre la TC y la determinación del gradiente portal fue de 1 mes (0.5-2-2) y la del tiempo entre la TC y la elastografía de 1.1 meses (0.5-4.0).

El GPVH medio fue de  $10.79 \pm 5.12$  mm Hg. El 52.73% de los pacientes presentaba HPCS.

En lo referente al estudio volumétrico por TC las determinaciones medias obtenidas para el VH, la relación LHI/LHD y el volumen esplénico fueron respectivamente  $1631.15 \text{ cm}^3 (\pm 479.10)$ , 0.44 (0.20) y  $540.23 \pm 431.19 \text{ cm}^3$ .

## 2. Objetivo principal

Desarrollar un modelo basado exclusivamente en determinaciones de volumetría visceral, para diagnosticar la existencia de HPCS en pacientes con cirrosis compensada.

En el estudio de regresión logística, ninguna de las variables asociadas al deterioro de la enfermedad hepática, ni su etiología se relacionó con la presencia de HPCS. Con respecto a las variables de volumen, el VHT no mostró asociación. Sí lo hizo el LSVR (grado de hipertrofia de los segmentos izquierdos), así como el VB tanto en el análisis univariante como en el multivariante (Tabla 2).

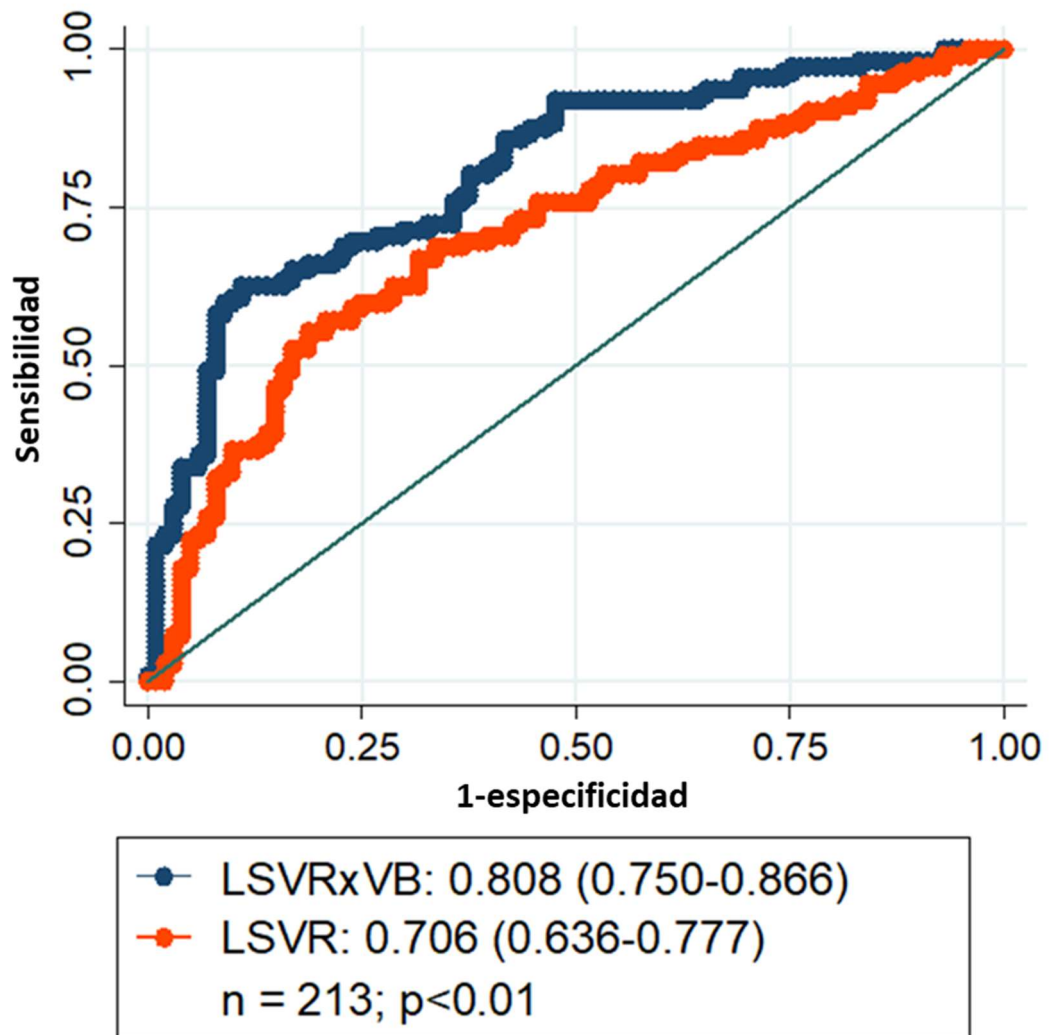
**Tabla 2. Regresión logística uni- y multivariante para la presencia de HPCS.**

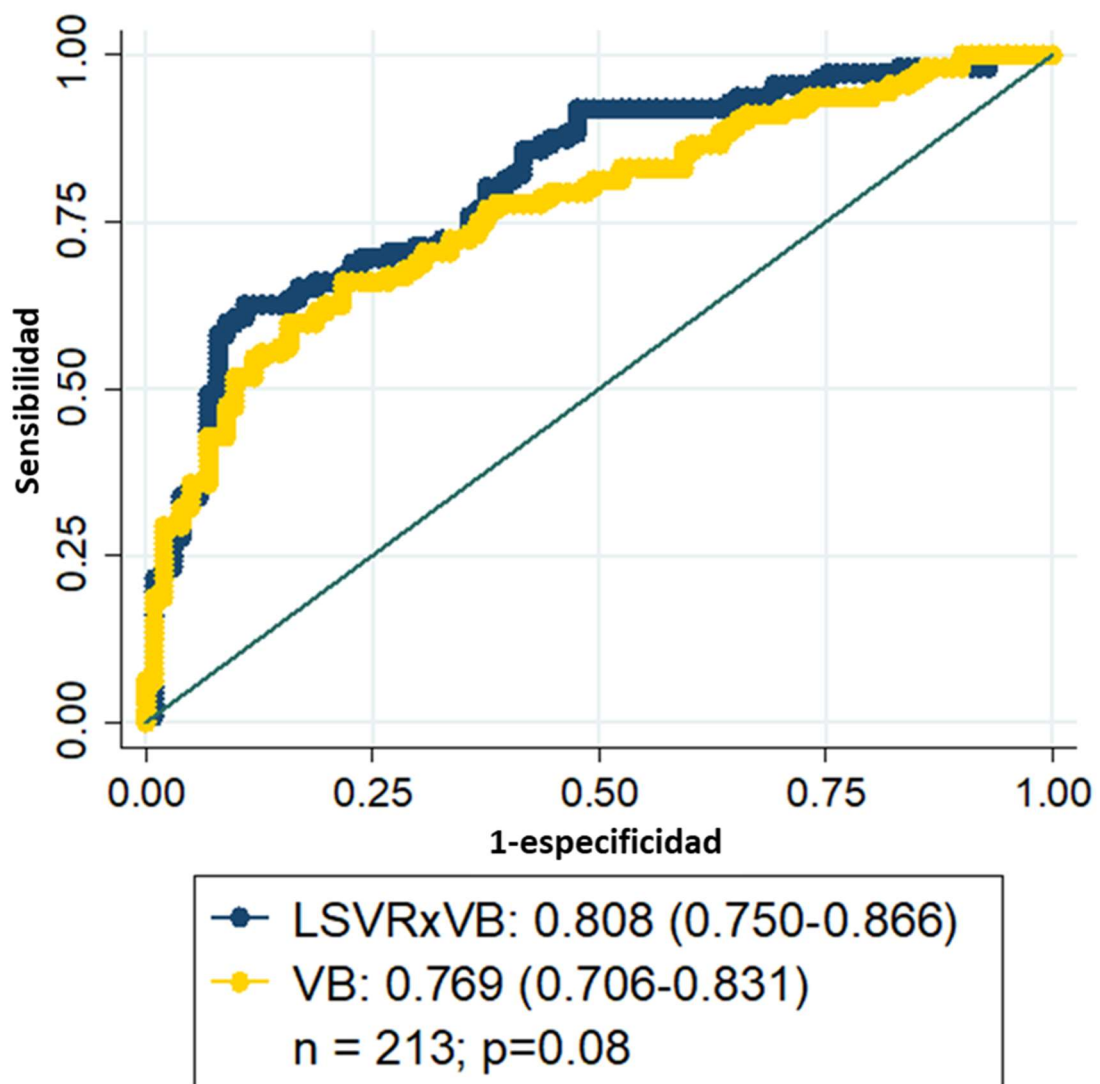
Variable	Univariante		Multivariante	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<b>Edad</b> (años cumplidos)	0.98 (0.96 – 1.01)	0,168		
<b>Sexo varón</b>	1.02 (0.52 – 2.00)	0,960		
<b>Etiología</b>				
Etílica	0.90 (0.44 – 1.85)	0,785		
EHGNA	1.54 (0.85 – 1.60)	0,440		
Otras	0.38 (0.11 – 1.29)	0,121		
<b>Volumen hepático (cc)</b>	1.00 (1.00 – 1.00)	0.119		
<b>LSVR</b>	13.14 (2.89 – 59.77)	0.001	6.38 (1.32 – 30.64)	0.018
<b>Volumen Bazo (cc)</b>	1.01 (1.00 – 1.01)	<0.001	1.01 (1.00 – 1.01)	<0.000
HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa. OR: odds ratio; EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; LSVR: liver segmental volumen ratio (segmentos 1-3/ 4-8).				

A partir de este resultado se definió el índice de volumen (InV) como el producto LSVR x VB, para estimar la probabilidad de que exista hipertensión portal clínicamente significativa.

El área bajo la curva (ABC) para estimar la presencia de HPCS del modelo de volumen obtenido en los 213 pacientes se muestra en la (Figura 1).

Figura 1. ABC para HPCS de los modelos de volumen (n=213).





VB: Volumen del bazo LSVR: *liversegmental volumen ratio* (segmentos I-III/ IV-VIII); InV: LSVRxVB, producto LSVR por volumen del bazo

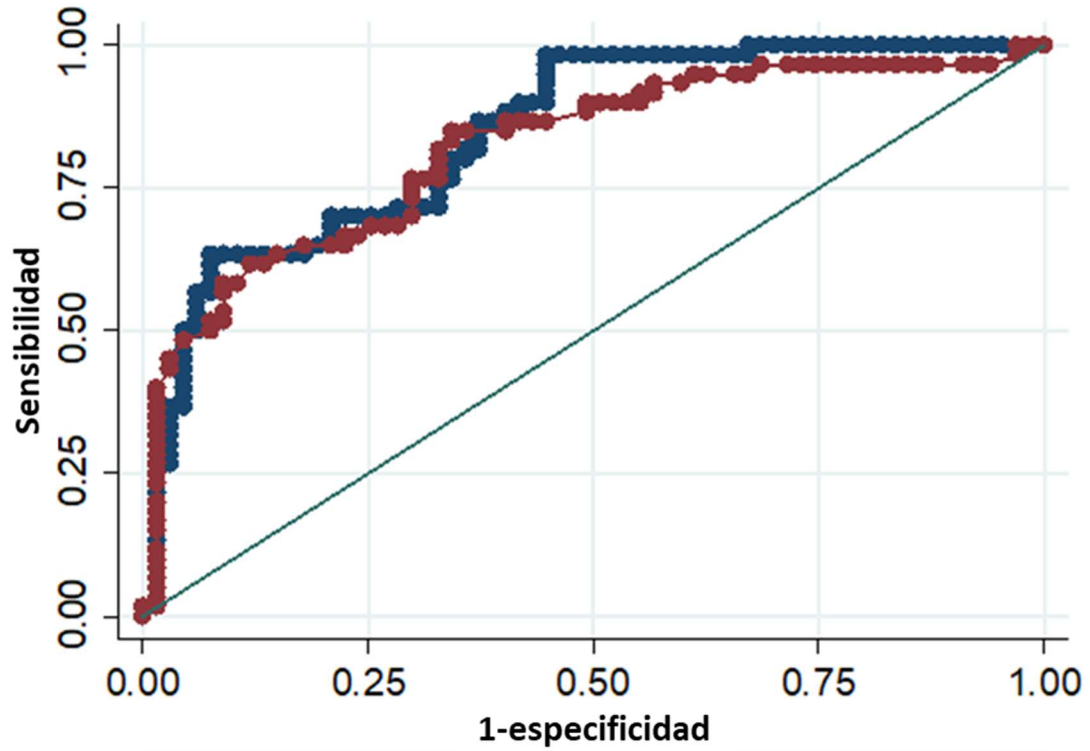
### 3. Objetivos secundarios

3.1 **Objetivo secundario:** comparación del área bajo la curva del modelo con respecto a la de las diferentes puntuaciones no invasivas para la determinación de HPCS ya comunicados en la literatura.

El área bajo la curva del InV para la predicción de la existencia de HPCS en la serie completa de derivación, es similar a la obtenida en esa misma serie por otros test no invasivos para su detección: índice elastográfico aislado (n=127), combinación de índice elastográfico y recuento de plaquetas (n=127), combinación de diámetro esplénico y recuento plaquetario (PSR; n=213) y el más ampliamente aceptado en la literatura: combinación de índice elastográfico (IE), diámetro esplénico y recuento plaquetario (LSPS; n=127) (Figura 2).

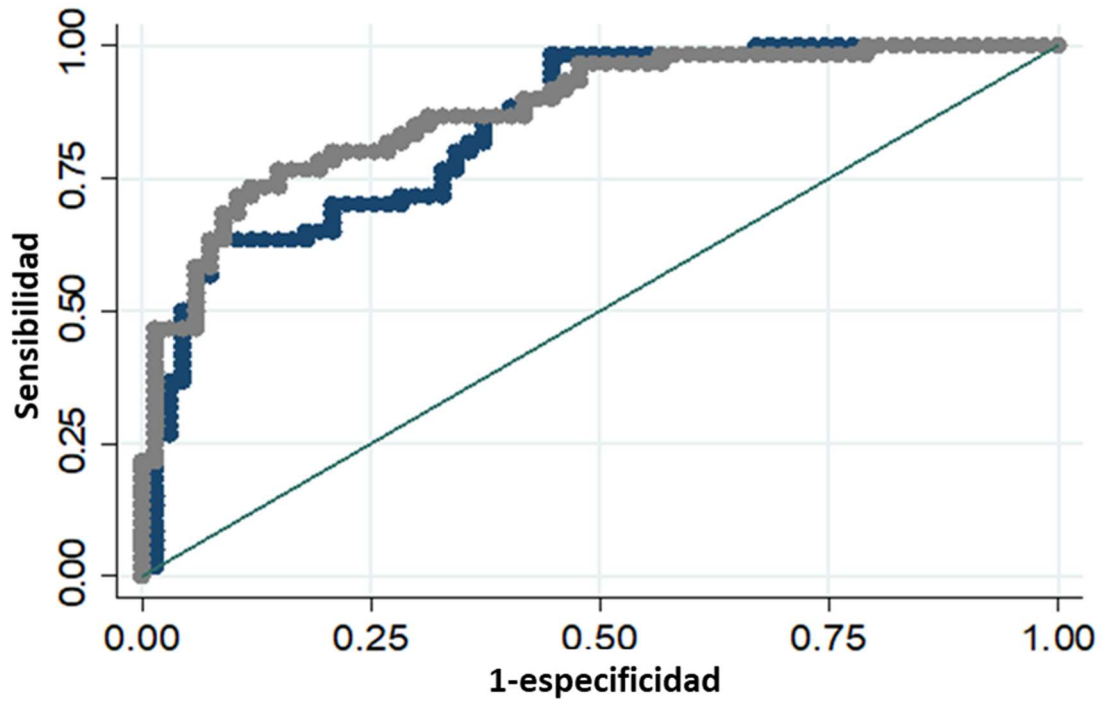
Figura 2: comparación del ABC del modelo con otros escores no invasivos

Índice volumen frente I.E.



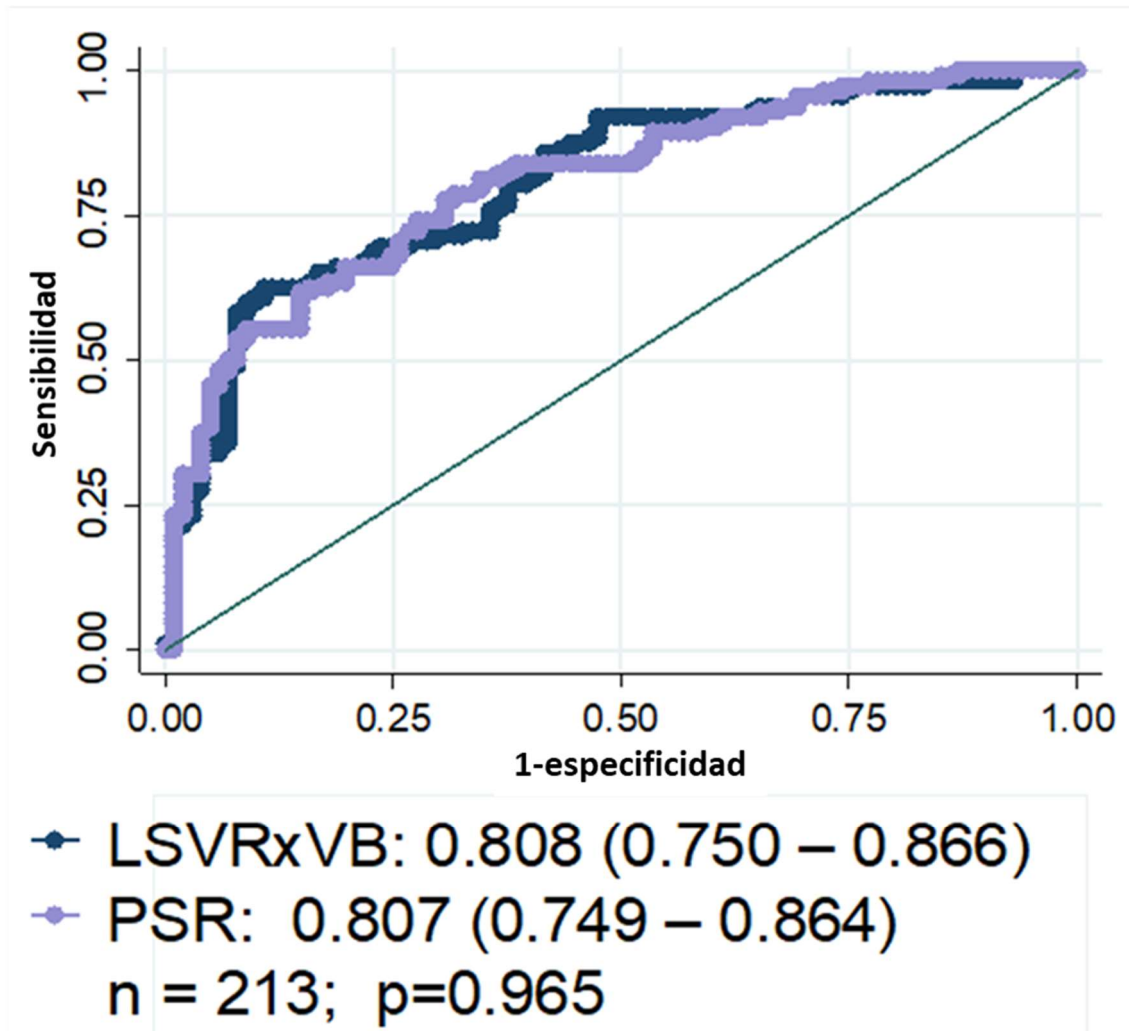
● LSVRxVB: 0.845 (0.780 – 0.912)  
● Elastografía: 0.820 (0.750 – 0.984)  
n = 127; p = 0.585

Índice volumen frente I.E.+Plq.

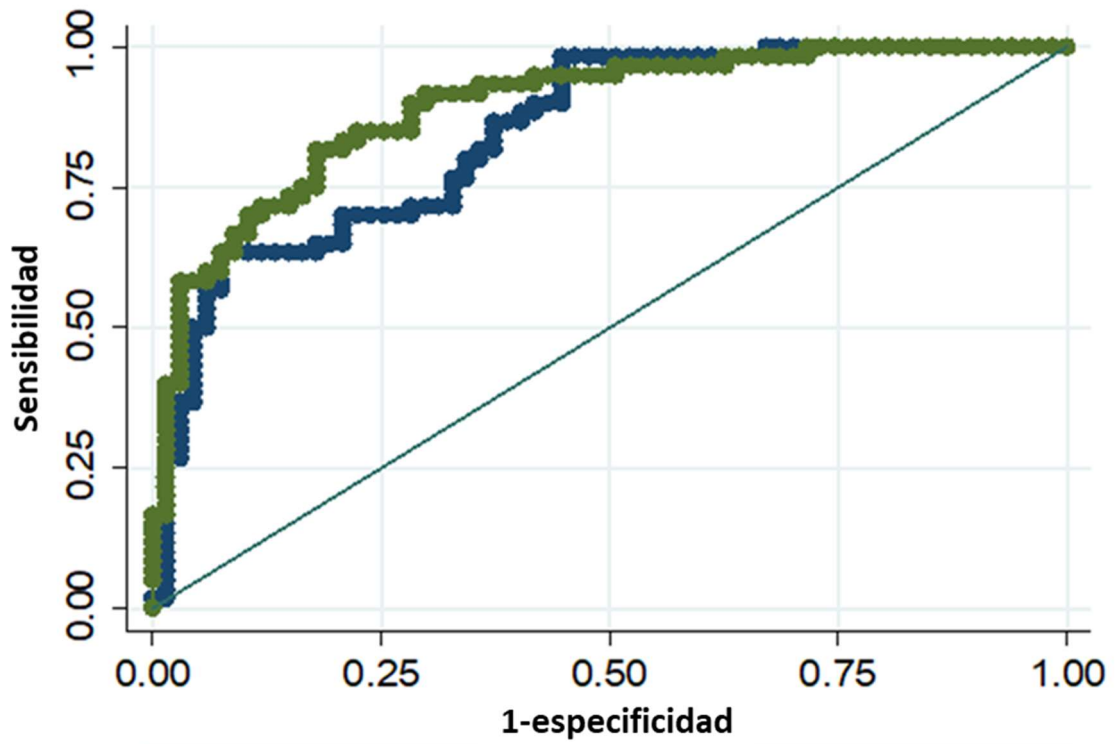


● LSVRxVB: 0.845 (0.780 – 0.912)  
● IE y Plaq: 0.877 (0.818 – 0.936)  
n = 127; p = 0.402

## Índice volumen frente PSR



## Índice volumen frente LSPS



● LSVRxVB: 0.845 (0.780 – 0.912)

● LSPS: 0.892 (0.837 – 0.947)

n = 127; p = 0.151

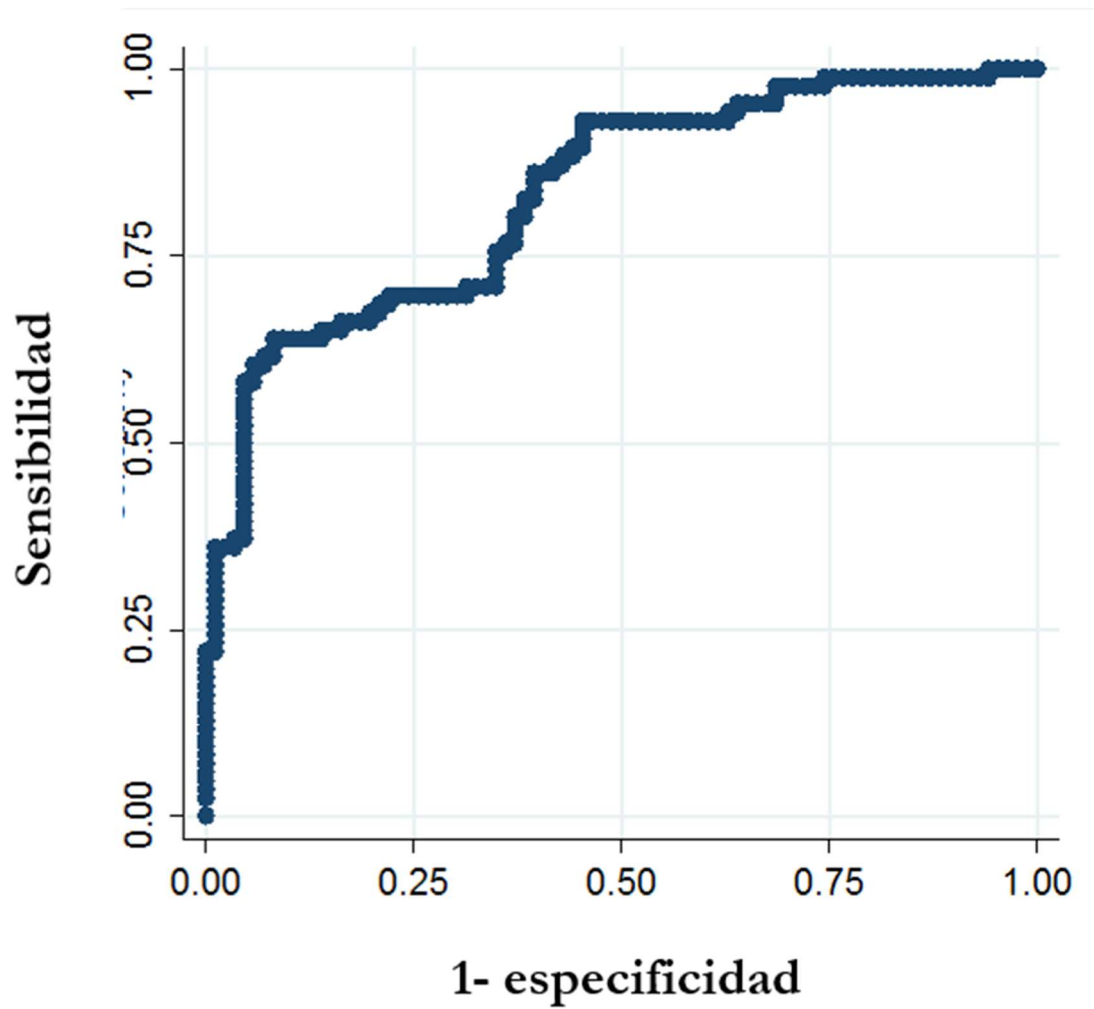
3.2 **Objetivo secundario:** Desarrollar un modelo específicamente dirigido a la predicción de HPCS en pacientes con cirrosis compensada y hepatocarcinoma.

El subgrupo de hepatocarcinoma quedó constituido por 172 pacientes, con una prevalencia de HPCS del 50 % (Tabla 3). El rendimiento aparente del modelo fue de un ABC de 0.833 (Figura 3), superior a la de la serie completa (0.808).

**Tabla 3. Pacientes con CHC (N=172).**

	Proporción	Porcentaje (%)
<b>HPCS</b>	86/172	(50)
<b>Clasificación de Milán</b>		
1 LOE <5cm	100/172	(58.14)
<3 LOE <3cm	34/172	(19.77)
Fuera de Milán	38/172	(22.09)
<b>Tratamiento previo</b>		
No	137/172	(79.65)
RF/IPE	13/172	(7.56)
TACE	22/172	(12.79)
HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa LOE: lesión ocupante de espacio. cm: centímetros. RF: radiofrecuencia. IPE: etanolización. TACE: quimioembolización		

Figura 3. Área bajo la curva del InV para la predicción de HPCS en el subgrupo de pacientes con cirrosis compensada y hepatocarcinoma (n=172): 0.833 (IC95%, 0.773 – 0.892).



La fórmula final derivada del modelo que permite estimar la probabilidad de existencia de HPCS en este grupo de pacientes es:

$$P(\text{HPCS}) = 1 / (1 + e^{-(-2.2814 + 0.0125 * \ln V)})$$

Con dicha fórmula se ha desarrollado una calculadora online (Figura 4) para la predicción individual del riesgo de HPCS a partir del índice LSVRxVB obtenido en el estudio volumétrico de un paciente concreto (Figura 5) (pueden introducirse de manera independiente los valores para LSVR y para VB o bien de manera conjunta el valor de LSVRxVB, como se prefiera).

**Figura 4. Calculadora online de probabilidad para la predicción individual del riesgo de HPCS a partir del índice LSVRxVB.**

Enlace directo a calculadora:

<https://www.dropbox.com/sh/uhkdyk4n7g7dqa8/AAD8vtePIRjUYfmct8Q-322Ma?dl=0>

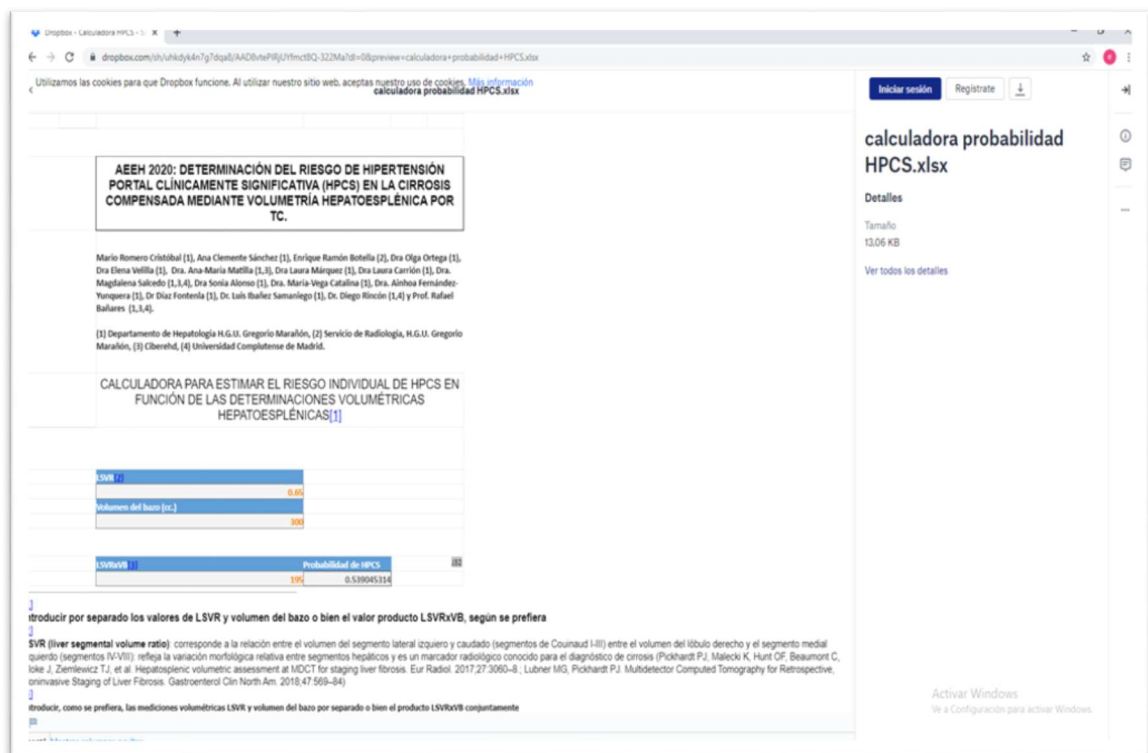
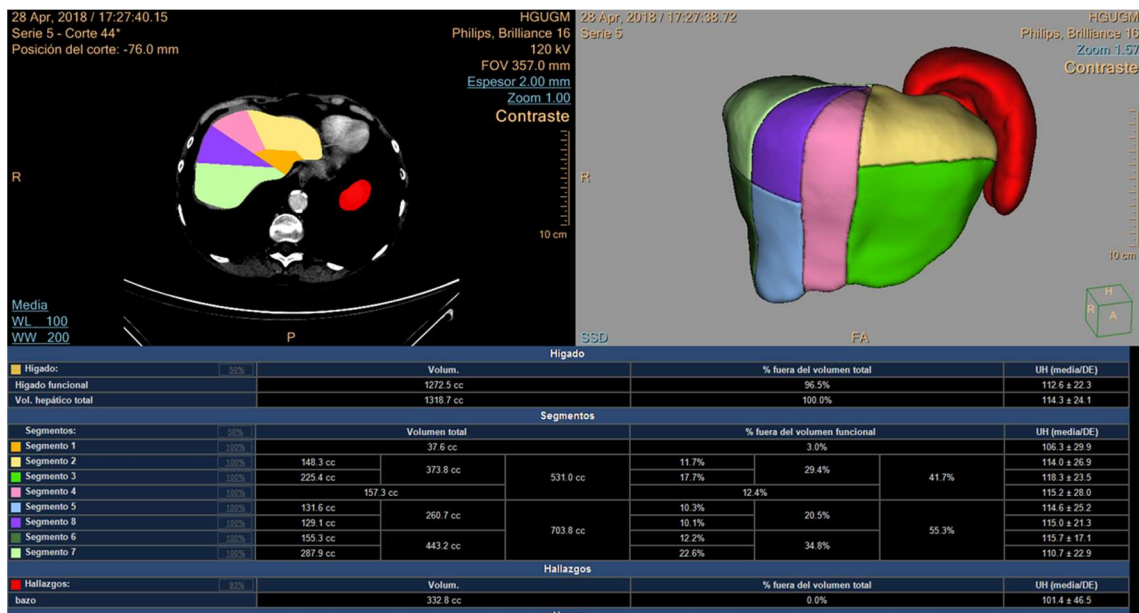
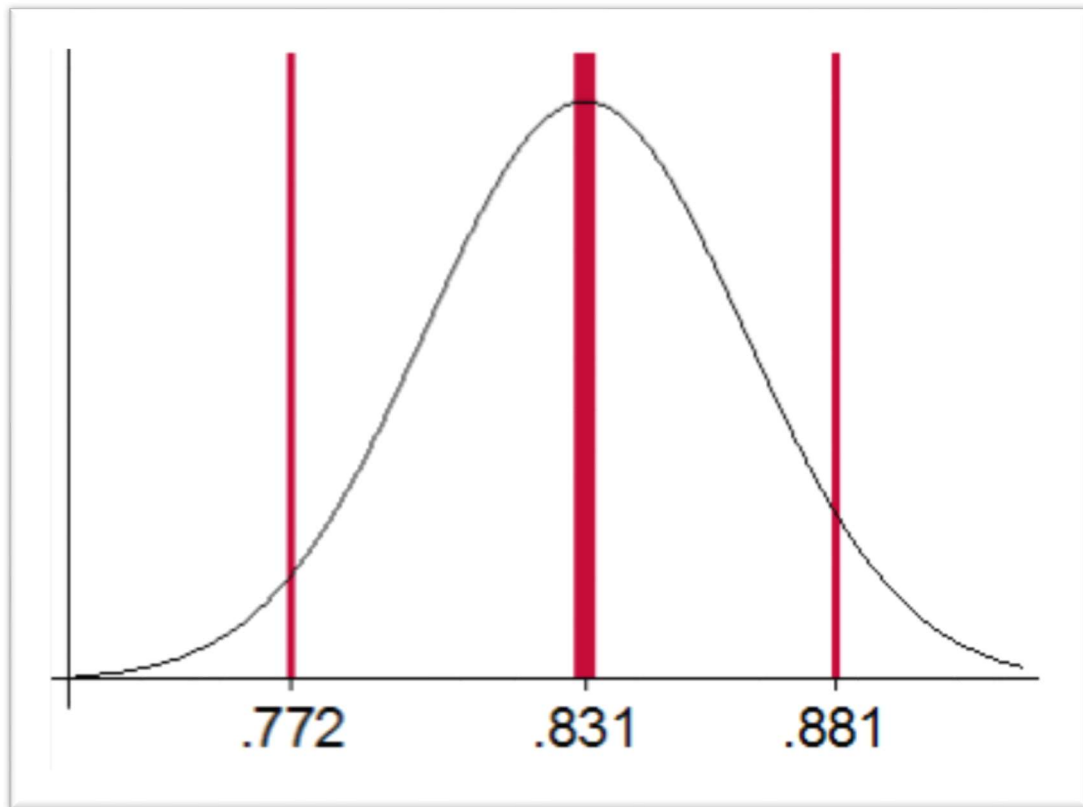


Figura 5. Modelo obtenido mediante segmentación semiautomática de una TC con contraste endovenosa. Después de la segmentación la aplicación muestra el modelo 3D y una tabla con los volúmenes de cada segmento hepático. Mediante segmentación manual se obtiene el volumen del bazo.



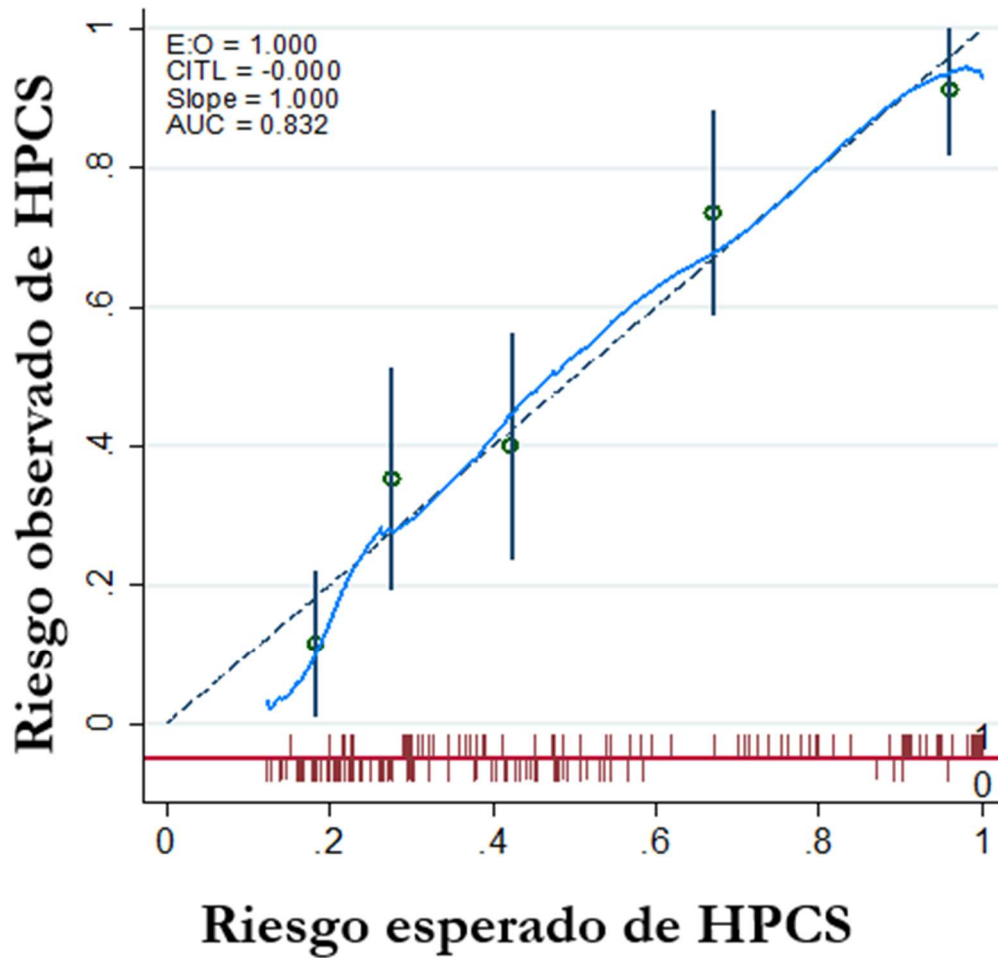
La capacidad discriminativa del modelo en la cohorte de derivación fue excelente, como se ha mostrado previamente: ABC 0.833 (IC95%, 0.773 – 0.892). El análisis mediante *bootstrapping* confirma que existe una adecuada validación interna del modelo, sin que muestre sobreajuste (*overfitting*): ABC 0.831 (IC95%, 0.772 – 0.881), (Figura 6).

**Figura 6. Validación interna del modelo. Área bajo la curva media e IC 95%. Bootstrapping (500 remuestreos aleatorios)**



En cuanto a la calibración del modelo, la prueba de bondad del ajuste no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las probabilidades esperadas y observadas en los diferentes grupos de riesgo (Test de Hosmer – Lemeshow:  $\chi^2 = 4.9$ ;  $\text{prob.} > \chi^2 = 0.1766$  (Figura 7), lo que indica que el modelo también es apropiado para evaluar el riesgo absoluto individual. Como sugiere el gráfico, la precisión del modelo parece ser menor para las probabilidades de CSPH inferiores a 0.2.

Figura 7. Calibración del modelo



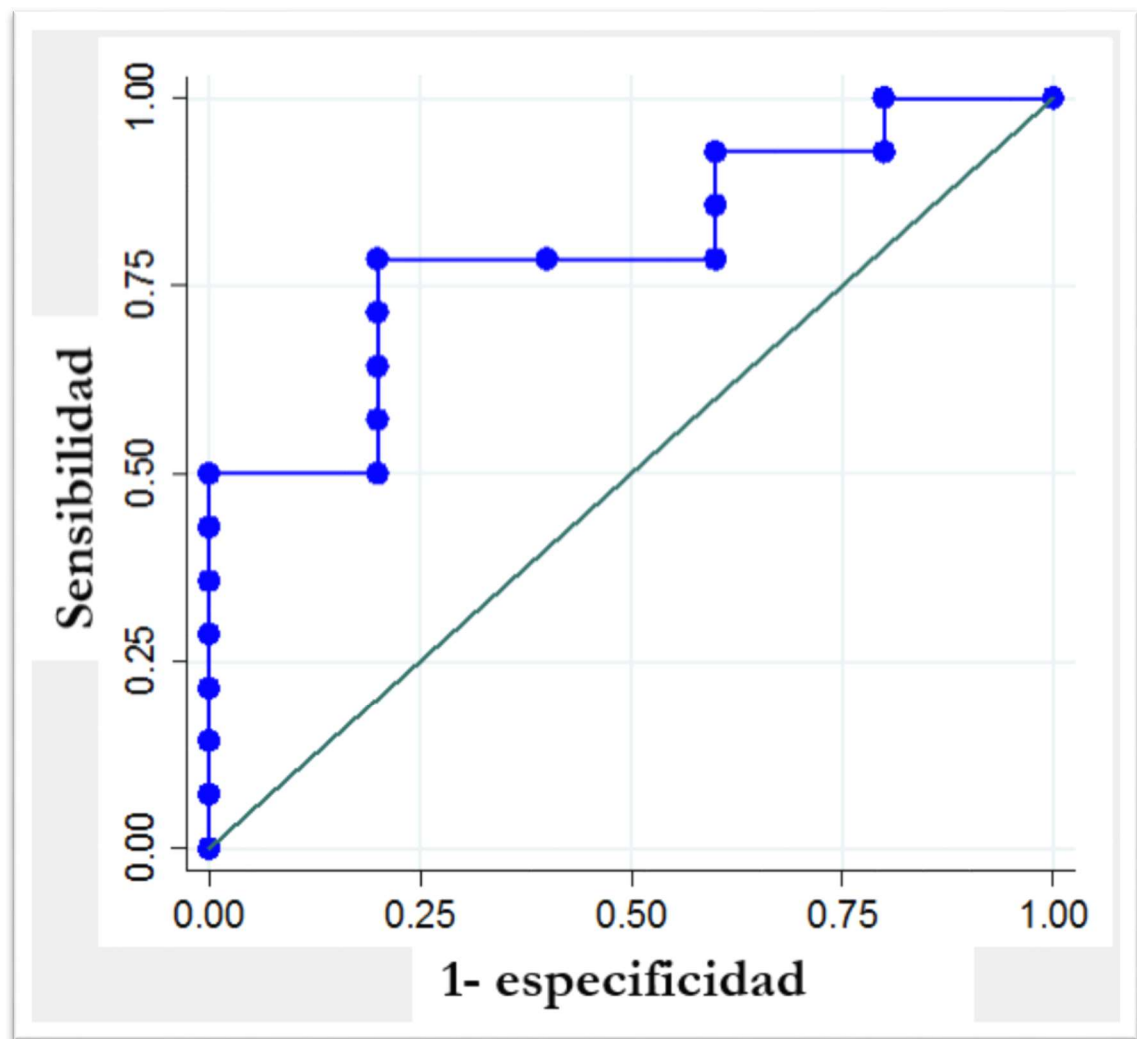
Se incluyó una cohorte de validación prospectiva, compuesta por 33 pacientes con cirrosis compensada y carcinoma hepatocelular. Las características fundamentales de los pacientes fueron estadísticamente similares a las de los pacientes de la cohorte de derivación. (Tabla 4).

**Tabla 4. Características generales en las cohortes de derivación y validación.**

	Cohorte de derivación (n=172)	Cohorte de validación (n=33)	p
<b>Edad</b> (años)	62.50 (10.12)	63.97 (9.15)	0.439
<b>Sexo</b> (varones)	140/172 (81.40)	28/33 (84.85)	0.806
<b>Etiología</b>			0.403
Viral	122/172 (70.93)	21/33 (63.64)	
Alcohólica	30/172 (17.44)	9/33 (27.27)	
EHGNA	13/172 (7.56)	3/33 (9.09)	
Otras	7/172 (4.07)	0/33 (0)	
<b>Varices esofágicas</b>	71/172 (41.28)	17/33 (51.52)	0.277
<b>Betabloqueantes</b>	36/172 (20.93)	10/33 (30.30)	0.244
<b>Rigidez hepática</b> (kPa)	18.30 (12.80) (n=103)	20.91 (16.02) (n=24)	0.395
<b>Plaquetas</b> (10 <sup>3</sup> /ml)	129.85 (56.17)	148.88 (60.15)	0.080
<b>HVPG</b> (mmHg)	10.60 (5.07)	9.65 (5.10)	0.327
<b>HPCS</b>	86/172 (50)	14/33 (42.42)	0.425
<b>Criterios de Milan</b>			
1 tumor<5cm	100/172 (58.14)	20/33 (60.61)	
3 tumores<3cm	34/172 (19.77)	4/33 (12.12)	
Fuera de Milan	38/172 (22.09)	9/33 (27.27)	0.586
<b>Volumen hepático</b> (cc.)	1603.56 (406.56)	1511.31 (369.31)	0.227
<b>LSVR</b>	0.43 (0.23)	0.36 (0.16)	0.100
<b>Volumen esplénico</b>	513.28 (423.58)	520.38 (777.61)	0.940
EHGNA: enfermedad por hígado graso no alcohólico; GPVH: gradiente de presión venosa hepática; HPCS: hipertensión portal clínicamente significativa; LSVR: <i>liver segmental volume ratio</i> (segmentos I-III/segmentos IV-VIII).			

El área bajo la curva del InV en este grupo de validación prospectiva fue de 0.84 (IC95%, 0.69 – 0.98), similar a la obtenida en la cohorte de derivación: ABC 0.83 (IC95%, 0.77 – 0.88), lo que confirma la adecuada capacidad discriminativa del modelo (Figura 8).

**Figura 8. El ÁBC del InV en la cohorte de validación prospectiva (n=33) fue de 0.84:**



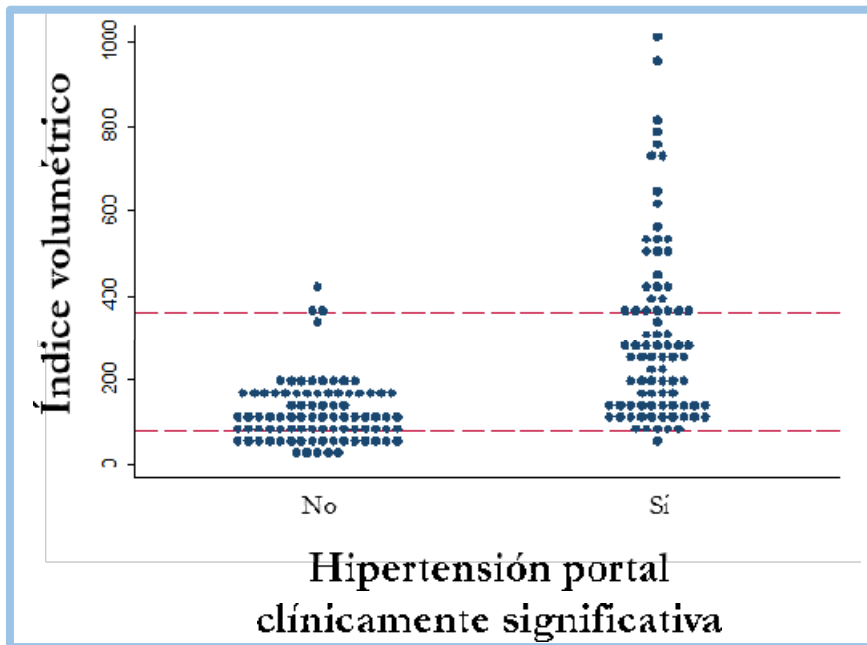
**3.3 Objetivo secundario:** Estimación de la proporción de cateterismos de venas suprahepáticas que se podrían evitar con la aplicación del modelo, en función del grado de error que se acepte (pacientes con hepatocarcinoma).

Se muestra el rendimiento diagnóstico del InV en nuestra muestra para diferentes puntos de cortes de sensibilidad y especificidad (Tabla 5). Como puede verse, para una sensibilidad y especificidad del 98% (y aceptando una tasa de falsos negativos y una tasa de falsos positivos del 2,3% respectivamente), con unos puntos de corte de InV de 79.14 cc y 359.48 cc, podríamos evitar el 36% de los cateterismos en nuestra cohorte. Los datos individuales se muestran en la figura 9. Es importante tener en cuenta que nuestra muestra presenta un 50% de pacientes con HPCCS y refleja condiciones de práctica clínica habitual (pacientes consecutivos con CHC y cirrosis compensada para cateterismo previo a decisión de tratamiento).

Tabla 5: Comportamiento del modelo de volumen de predicción de HPSCS en la muestra de derivación (con CHC, n=172).

S y E (%)	P. corte	Riesgo HPSCS	S	E	VPP	VPN	TFP	TFN	Cateterismos Evitables
<b>98</b>	79.14	0.2155	97.7	31.4	58.7	93.1	68.6	2.3	(29+33)/172= <b>36.0%</b>
	359.48	0.9013	36.1	97.7	93.9	60.4	2.3	64.0	
<b>95</b>	83.72	0.2254	95.4	36.1	59.9	88.6	64.0	4.7	(35+54)/172= <b>51.7%</b>
	212.82	0.5937	58.1	95.4	92.6	69.5	4.7	41.9	
<b>90</b>	111.93	0.2928	90.7	54.7	66.7	85.5	45.4	9.3	(55+63)/172= <b>68.6%</b>
	194.02	0.5360	64.0	90.7	87.3	71.6	9.3	36.1	
HPSCS: hipertensión portal clínicamente significativa; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; TFP: tasa de falsos positivos; TFN: tasa de falsos negativos.									

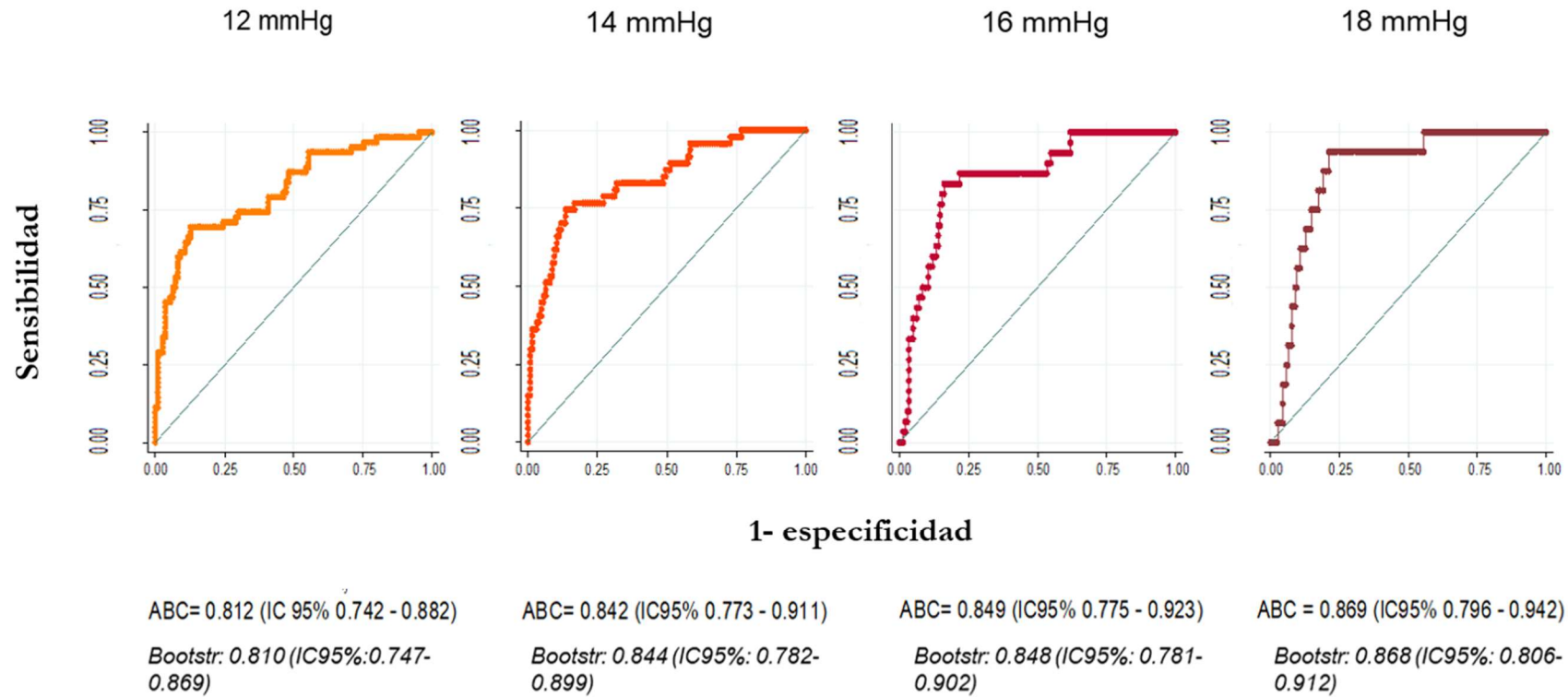
Figura 9. Datos individuales. Las líneas rojas señalan los puntos de corte de 359.48 y 79.14. Se puede observar como sólo 3/86 pacientes con InV superior a 395.48 estaban libres de presentar HPCS; del mismo modo, sólo 1/86 con InV inferior a 79.14 mostraba HPCS. N=172.



**3.4 Objetivo secundario:** Evaluar la capacidad de la volumetría visceral para detectar la existencia de diferentes dinteles de hipertensión portal (pacientes con hepatocarcinoma).

Teniendo en cuenta diversos estudios que sugieren la posibilidad de ampliar el grado de hipertensión aceptable para la realización de cirugía de resección de forma segura, se calculó la capacidad predictiva del InV para identificar diferentes dinteles de hipertensión portal en pacientes con HPCS (12, 14, 16 y 18 milímetros de mercurio; (Figura 10). En el subgrupo de pacientes con CHC, había 62 casos con GPVH  $\geq$  12 mmHg (36% de la muestra), 47 casos con GPVH  $\geq$  14 mmHg (27.5%), 30 casos con GPVH  $\geq$  16 mmHg (17.5%) y 16 casos con GPVH  $\geq$  18 mmHg (9.5%). Es importante reseñar que para todos los dinteles de presión portal estudiados, el **InV** presentó un ABC superior a 0.8.

Figura 10. ABC del InV para la predicción de GPVH superior a 12, 14, 16 y 18 mm Hg. Se muestra el área bajo la curva y el resultado del análisis mediante *bootstrapping*.



**3.5 Objetivo secundario:** Analizar la concordancia entre las mediciones volumétricas de dos observadores independientes.

Con respecto a la reproducibilidad en la obtención de las variables de volumen, se observó una concordancia excelente en los 15 casos en los que el análisis volumétrico fue realizado por dos operadores independientes, con un coeficiente de correlación intraclase para acuerdo absoluto (IC 95%) de **0.9993** (0.9977-0.9998), **0.9981** (0.9937-0.9994), **0.9824** (0.9437-0.9946) y **0.9893** (0.9663-0.9967), para los valores del volumen hepático total, el volumen del bazo, el LSVR (o ratio LHI/LHD) y el producto LSVR\*Volumen del bazo, respectivamente.

# DISCUSIÓN

---

## DISCUSIÓN

En este estudio realizado en la práctica clínica demostramos que el análisis de los volúmenes hepático y esplénico realizado por TC es un método preciso para la predicción de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada, con una eficacia similar a la de otros métodos no invasivos. Adicionalmente, en los pacientes con hepatocarcinoma asociado a la cirrosis a los que se realiza una TC para el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad tumoral, este análisis volumétrico permitiría estimar el grado de hipertensión portal capaz de seleccionar aquellos casos que requerirían un cateterismo para la planificación de una eventual resección quirúrgica.

Los resultados de esta tesis indican que el índice de volumen (calculado como el volumen de los segmentos 1-3 / 4-8 multiplicado por el volumen del bazo) es un predictor fiable, robusto y preciso con relevancia pronóstica y utilidad clínica en la valoración de la presencia de HPCS. Este índice puede calcularse de una manera sencilla y rápida a partir de una TC convencional gracias a la disponibilidad actual de software que realiza estos cálculos de manera semiautomática. Adicionalmente hemos podido comprobar que se trata de un método fácilmente reproducible; así, la concordancia observada en los cálculos volumétricos realizados por un miembro del equipo investigador sin formación como radiólogo, fue muy elevada después de un breve entrenamiento. Es además un método barato, casi gratuito (se podría en todo caso imputar el tiempo de las operaciones realizadas por el radiólogo, pero este es escaso teniendo en cuenta una vez más la rapidez del método), para el que se utiliza una exploración radiológica habitualmente realizada por otras indicaciones, como es el caso de los pacientes con CHC. De validarse nuestros resultados en otras series, el índice de volumen podría evitar la realización de estudios hemodinámicos invasivos y aportaría información que bien podría incorporarse de manera rutinaria a los informes radiológicos.

Por tanto, la TC permitiría, con una sola exploración, hacer el diagnóstico de cirrosis, detectar la existencia de hepatocarcinoma y su posible extensión torácica y abdominal, realizar el diagnóstico de trombosis portal y su clasificación en benigna o maligna y realizar una estimación razonablemente precisa del grado de hipertensión portal en pacientes compensados.

Todas las guías internacionales indican claramente que los estudios dinámicos con TC tras la administración de contraste endovenoso con volúmenes de 1.5 cc/kg, una concentración de 300 mg/ml y flujos de inyección de 4 ml/s permiten la detección del hepatocarcinoma de forma similar a las exploraciones mediante RM cuando el diámetro es mayor de 2 cm. Los estudios dinámicos mediante TC o RM están indicados cuando se detecta un nódulo en una exploración de cribado mediante ecografía. Así, el diagnóstico de hepatocarcinoma se realiza cuando se detecta un nódulo que capta contraste durante la fase arterial del estudio y muestra lavado en la fase portal y/o intersticial. Este comportamiento tiene una especificidad tan alta que se acepta como diagnóstico de hepatocarcinoma en el seno de la cirrosis. Mientras que muchos estudios han demostrado una ligera superioridad de la RM frente a la TC en la detección del hepatocarcinoma, las diferencias son pequeñas(116). La sensibilidad global de la RM para el diagnóstico de tumores de cualquier tamaño es del 77-100% frente al 68-91% de la TC. Estos valores adquieren rangos diferentes cuando se considera el tamaño de las lesiones de modo que la sensibilidad es del 100% para ambos métodos cuando el tamaño es superior a 20 mm, 44-47% para la RM y 40-44% para la TC en lesiones entre 10 y 20 mm y 29-43% en RM y 10 al 33% en TC para la detección de lesiones inferiores a 10 mm. Por lo tanto, no está plenamente demostrada la superioridad de una técnica sobre la otra.

La trombosis venosa es una complicación de la cirrosis, si bien en pacientes con CHC puede igualmente existir trombosis maligna por lo que su distinción es fundamental. Con respecto al diagnóstico de trombosis maligna, fenómeno que

representa un estadio avanzado de la enfermedad tumoral, los criterios TC son: dilatación del vaso, contigüidad con el tumor parenquimatoso y, el más específico, la captación de contraste en el trombo.

Finalmente, esta tesis postula que la TC, a través de la medición del volumen del hígado y del bazo es útil para el diagnóstico de HTPCS.

Debe señalarse que el cálculo de los volúmenes de los órganos abdominales se puede realizar con ecografía, TC o RM. Sin embargo, la ecografía es operador dependiente y por tanto es poco reproducible, mientras que la TC y la RM aportan mayor objetividad y reproducibilidad (82, 83, 87) y pueden considerarse equivalentes en la estimación del volumen hepático. Los métodos para el cálculo volumétrico han evolucionado desde los iniciales métodos manuales hasta los cálculos automáticos actuales. El método más sencillo para la estimación del volumen de un órgano consiste en la delimitación manual del contorno del órgano, en este caso el hígado, el cálculo del área de cada corte, la suma de las áreas y la multiplicación por el intervalo de separación de cada corte. Con este método Henderson et al (87) calcularon el volumen hepático y esplénico de 11 sujetos normales y 12 pacientes con cirrosis. Se trata de un método fiable y con alta precisión pero consume mucho tiempo, por lo que la aparición de procedimientos informáticos que permiten la automatización del cálculo ha mejorado de forma significativa la eficiencia del procedimiento.

Los algoritmos automáticos de segmentación del hígado utilizan varias aproximaciones, la mayoría de las cuales están basadas en mallas guiadas por unidades de densidad (Hounsfield). Utilizando los datos obtenidos con las exploraciones mediante TC con contraste, el hígado es delineado automáticamente usando un modelo 3D de superficie deformable. Las estructuras anatómicas alrededor del hígado como por ejemplo los pulmones, el diafragma y las costillas son delineadas con baja resolución y proporcionan un contexto espacial para la localización hepática. Después de la localización

del hígado se muestrea un área pequeña y una malla evoluciona desde la superficie cutánea en función de la densidad determinada en dicha área. Después de la delineación del tejido hepático los vasos son automáticamente sustraídos.

Suzuki et al.(88) compararon un método de cálculo automático con un método de volumetría interactiva y un método manual, considerado el referente estándar. El método de volumetría interactiva utilizó una herramienta de “pintado” de volúmenes formados por varios cortes axiales mediante la expansión manual asistida por un software de un área que progresivamente crece hasta adaptarse al contorno del corte. El procedimiento debe repetirse a intervalos entre 5 y 20 cortes hasta que visualmente todo el volumen hepático está cubierto. Por su parte, el método automático utilizó un algoritmo de segmentación. En este estudio, el método interactivo y la volumetría automática alcanzaron una excelente correlación con la volumetría manual. Llamativamente, el tiempo medio de usuario para la volumetría automática fue de 0.57 minuto/caso mientras que para el método interactivo fue de 27.3 minutos/caso y de 39.4 minutos/caso para el método manual.

Nakayama et al(89) propusieron un método automático para obtener la volumetría hepática a partir de TC y obtuvo una buena correlación ( $r=0.792$ ) en donantes vivos. Además, en el estudio también se comparó un método automático con uno manual que tuvieron resultados similares. Así, la volumetría obtenida con el método manual estimó un volumen medio de 982.9 cc y la obtenida mediante el método automático de 937,10 cc (ns). Sin embargo, el tiempo requerido para las segmentaciones manual y automática fue de 32,8 y 4,4 minutos respectivamente.

En la presente tesis se utilizó un método automático y semiautomático de segmentación hepática. El algoritmo automático segmenta el hígado y los vasos (venas suprahepáticas y porta) y de forma semiautomática se realiza la

clasificación en segmentos utilizando múltiples puntos de siembra en aquellas estructuras que delimitan los diferentes segmentos. Para la segmentación de los 8 segmentos de Coinaud deben marcarse las siguientes referencias anatómicas: vena cava, bifurcación de la porta derecha, vena hepática derecha, vena hepática media, fisura umbilical, bifurcación de la vena porta izquierda, punta del lóbulo izquierdo y ligamento venoso.

En un trabajo previo de nuestro grupo (*Mario Moreno Cristóbal. Relación entre la volumetría esplácnica abdominal medida por TAC y variables pronósticas en pacientes con cirrosis. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, 2019*) se analizó una serie de 185 pacientes que recibieron trasplante hepático en nuestro centro y en los cuales se disponía del gradiente de presión venosa hepática, de datos histológicos del órgano explantado, así como de su peso real, y de determinaciones de volumetría hepática total (estandarizada tanto por la superficie corporal como por el diámetro torácico), relativa (LSVR, segmentos 1-3 / 4-8) y del bazo. El 34% de los pacientes de esta serie (n=63) eran pacientes con cirrosis compensada. Las conclusiones fundamentales de dicho estudio, base para la planificación del actual, fueron que el volumen hepático medido por TC era sencillo, rápido y accesible mostrando una excelente correlación con el peso del hígado. Además, existía una asociación entre los cambios de volumen del hígado y el bazo y los diferentes estadios de la cirrosis; finalmente existía una asociación entre determinados cambios de volumen y la presencia de HPCS. En su conjunto estos datos sugerían la conveniencia de analizar la capacidad diagnóstica de la presencia de HPCS de la valoración volumétrica de los órganos esplácnicos.

En nuestro estudio, el volumen hepático total no mostró capacidad para la estimación de la HPCS. Este fenómeno es comprensible, puesto que los pacientes incluidos en la presente tesis estaban compensados, y, de acuerdo con los datos previos, la pérdida de volumen hepático se asoció fundamentalmente a los eventos característicos de la cirrosis descompensada. Sí lo hicieron por el

contrario, el volumen hepático regional y el volumen esplénico. A partir de estos resultados y con la intención de maximizar la capacidad diagnóstica, se definió el índice volumen (InV) como el producto LSVR x VB. La fórmula que estima la probabilidad de tener HPCS en el grupo de pacientes con hepatocarcinoma es la siguiente:  $P(\text{HPCS}) = 1 / (1 + e^{-( - 2.2814 + 0.0125 * VI)})$ . Utilizando esta aproximación, se obtuvo un ABC de 0,808 (0,808-0,866) para la estimación de la existencia de HPCS.

Existen otros estudios con menor número de pacientes que han explorado la capacidad predictiva de las determinaciones de volumen (117–119), comunicando áreas bajo la curva para HPCS similares, que oscilan entre 0.81 y 0.91. Yan et al (117) obtuvieron dos modelos combinando la razón entre el volumen hepático/volumen esplénico estimado mediante TC, el recuento plaquetario y la presencia de ascitis incluyendo o excluyendo la clasificación endoscópica de varices. El volumen hepático y el volumen esplénico se obtuvieron mediante segmentación manual delimitando los bordes de hígado y del bazo en los cortes axiales. La primera puntuación para la estimación de hipertensión portal (no incluyendo la presencia de varices) se obtuvo con la fórmula:  $18.893 - 7.052 \times \ln(\text{hígado}/\text{bazo volumen})$ . El segundo score incluyó la presencia y clasificación endoscópica de varices esofágicas:  $13.651 - 6.187 \times \ln(\text{hígado}/\text{bazo volumen}) + 2.755 \times [\text{clasificación de varices: pequeñas, 1; grandes, 2}]$ . La ecuación que mejor predijo la HPCS es la que incluye la clasificación de las varices esofágicas estimando una ABC de 0.91. Iranmanesh et al (118) seleccionaron una cohorte de pacientes con hepatocarcinoma tratados con resección o trasplante. La presencia de HPCS se correlacionó con un modelo que incluyó la ratio de volumen hepático/esplénico, el recuento de plaquetas y la presencia de ascitis. El volumen del hígado y bazo se obtuvo con segmentación automática, de estudios obtenidos con TC, mediante el *software* Osirix (The Osirix Foundation, Geneva, Switzerland). Se construyó un modelo que estimó la HPCS con la fórmula:

$17.37-4.91 \times \ln(\text{hígado/bazo volumen})+3.8$  [si existe ascitis, con un ABC de 0,91. Tseng et al (119) obtuvieron un modelo que estimó la HPCS mediante la combinación de variables bioquímicas y volumétricas de acuerdo con la siguiente fórmula:  $18.726-0.324 (\text{albúmina})+1.57 (\text{ratio aminotransferasa-plaquetas})+0.004 (\text{volumen esplénico})$ . El cálculo de los volúmenes hepático y esplénico se realizó mediante segmentación manual utilizando el software IQQA-Liver (versión 1.2.5; EDDA technology, Inc., Princeton, NJ, USA). Se trazó manualmente el contorno del hígado y el del bazo en los planos sagital, axial y coronal y después el *software* generó el modelo 3D de los órganos. Este estudio comunicó una ABC de 0.82 en el grupo de pacientes con cirrosis no viral y de 0.798 en los pacientes con cirrosis viral. En todos estos estudios, las variables de volumen que mejor se correlacionan con el grado de HTP son las compuestas por el volumen hepático y el volumen del bazo. Sin embargo, debe destacarse que a diferencia de nuestro estudio, los modelos propuestos añaden otras variables no relacionadas con el volumen (endoscópicas, de laboratorio, clínicas o radiológicas) lo que sin duda contribuye a mejorar modestamente la capacidad predictiva, pero a expensas de una mayor dificultad en la construcción de las fórmulas. Además, este aspecto sobreestima la capacidad predictiva de los volúmenes por imagen al introducir variables casi exclusivas de pacientes con HPCS (como la presencia de varices o de ascitis radiológica). Adicionalmente, en dos de estos estudios (117,119) puede contemplarse un sesgo de selección, al incluir únicamente pacientes con varices esofágicas. Nuestro estudio se ha realizado en condiciones de práctica clínica rutinaria, y en efecto, la proporción de pacientes con HPCS de la muestra es similar a la comunicada previamente en pacientes con cirrosis compensada (120,121).

Una novedad importante introducida en nuestro estudio es el uso de los cambios morfológicos regionales como variable predictora. Pickhardt et al (114) definieron el índice LSVR, que representa el grado de hipertrofia relativa de los segmentos izquierdos, como el cociente entre el volumen de los

segmentos 1-3 y los segmentos 4-8. Investigaron si los cambios regionales definidos con dicho índice podían predecir el grado de fibrosis hepática. La segmentación hepática, al igual que en nuestro estudio, se realizó con el software Philips Intellispace. Para la distinción de la fibrosis avanzada (F3-F4 vs F0-F2) el valor del ABC para LSVR fue de 0.880. Para distinguir fibrosis significativa (F2-F4 vs F0-F1) el valor del ABC fue de 0.854. Cuando el índice LSVR se combinó con el volumen esplénico los valores del ABC se incrementaron: 0,908 para la determinación de fibrosis significativa y 0.947 para la fibrosis avanzada. No se conocen bien las causas de estas alteraciones regionales propias de la cirrosis, sin embargo es concordante que se relacionen con el grado de HTP en pacientes compensados.

Otra fortaleza de los resultados presentados es la validación prospectiva de su capacidad diagnóstica. Para ello se eligió una cohorte independiente de pacientes compuesta por 33 pacientes con cirrosis compensada y carcinoma hepatocelular con características similares a las de los pacientes de la cohorte de derivación. En la cohorte de validación, el ABC fue similar a la obtenida en la de derivación, en ambos casos por encima de 0,80. Se confirma así la adecuada capacidad discriminativa del modelo. Otro aspecto de interés de la presente tesis es que el índice de volumen mantenga su utilidad para predecir diferentes grados de HTP en pacientes compensados con CHC. En la actualidad, el desarrollo de la técnica quirúrgica y una mejor selección de los pacientes, permite operar de manera segura algunos casos con GPVH superior a 10 mmHg. Cuchetti et al (121) demostraron que una cuarta parte de los pacientes intervenidos de CHC experimentaron un curso postoperatorio normal y sin complicaciones a pesar de tener un gradiente de presión mayor o igual a 10 mmHg que, según los protocolos habituales no hubieran sido candidatos para la resección. Para estos candidatos, que no eran “ideales” para la resección, la cirugía se asoció con una mejor supervivencia en comparación con la embolización y otros, pero fue inferior al trasplante. La complicación

postoperatoria más frecuente fue la aparición de ascitis que requirió la eliminación tardía de los drenajes abdominales, la infusión de albúmina y el uso de diuréticos, pero la descompensación clínica fue transitoria y la función hepática volvió a los niveles basales sólo tres meses después de la cirugía. Los autores creen que la medición del grado de hipertensión portal es útil en la evaluación preoperatoria de los pacientes candidatos a resección hepática pero no debe conducir a una contraindicación absoluta para la cirugía. Debería usarse para estimar mejor los riesgos y los beneficios cuando se considera la cirugía frente a terapias locorreregionales y para planificar la extensión de la resección que se realizará. Un gradiente alto no debería contraindicar la resección hepática a priori si el tumor se puede extirpar con una resección relativamente limitada. La estimación del grado de hipertensión portal debe utilizarse para modular la planificación de una hepatectomía evitando la reducción del parénquima en pacientes con hipertensión portal significativa con el fin de proporcionar un buen resultado postoperatorio. En este contexto, el estudio de volumen permitiría una aproximación sencilla y rápida (la determinación puede realizarse sin mucho esfuerzo a partir de la propia TC de estadificación tumoral), además de no invasiva, para la individualización de los casos. En la misma línea, nuestros datos muestran una adecuada calibración del modelo basado en el índice de volumen, lo que sugiere que permite realizar predicciones precisas sobre el riesgo individual de presentar HPCS. Interpretar esta información en el contexto específico de cada paciente puede ayudarnos a un mejor ajuste de las decisiones clínicas. Así, la capacidad diagnóstica se mantuvo cuando se evaluaron diferentes valores de gradiente de presión venosa hepática (de 12, 14, 16 y 18 mmHg)

Reverter et al (122) establecieron una relación entre varios grados de hipertensión portal y el riesgo de desarrollar complicaciones en un grupo formado por 140 pacientes con cirrosis sometidos a cirugía extrahepática electiva. La cirugía en los pacientes con cirrosis se ha asociado tradicionalmente

con una alta morbilidad perioperatoria, de modo que hasta el 30% de los pacientes cirróticos sometidos a cirugía experimentarían infecciones, fallo renal, descompensación, necesidad de transfusiones y reintervenciones, etc. La mortalidad también está incrementada variando entre el 10 y 30 % dependiendo de las series. Los principales factores relacionados con este pronóstico son la función hepática y la presencia de hipertensión portal. El mencionado estudio estableció una serie de umbrales de hipertensión portal y estableció el riesgo de desarrollar complicaciones después de una cirugía extrahepática electiva. Los umbrales o puntos de corte más relevantes fueron 16 y 20 mm Hg. Estos valores se asociaron a un riesgo alto y muy alto de mortalidad respectivamente. Todos los pacientes con descompensación tuvieron valores de hipertensión portal igual o superiores a 10 mmHg. Este estudio aporta valores concretos de hipertensión portal que podrían ser útiles en la planificación prequirúrgica. Los valores superiores a 16 mmHg son factores pronósticos independientes y los superiores a 20 mmHg identificarían una población con riesgo muy alto.

La estimación del volumen hepático para el cálculo del Índice Volumen también complementaría la indicación de la resección quirúrgica al aproximar el volumen de reserva hepática. Estos datos son bien conocidos en pacientes sin enfermedad hepática previa. Así, Vauthey et al (95) en una serie prospectiva de 20 pacientes sin enfermedad hepática crónica calcularon el volumen hepático remanente después de la resección mediante segmentación de exploraciones obtenidas con TC. El volumen hepático se estandarizó con el área de superficie corporal. Los pacientes fueron sometidos a una lobectomía derecha extendida (trisectomía derecha). En todos los pacientes el volumen de resección hepática fue superior al 60%. El volumen remanente fue igual o inferior al 25% en el 40% de los pacientes. No hubo complicaciones biliares o sépticas ni mortalidad perioperatoria en los tres meses que siguieron a la resección. Tres pacientes tuvieron complicaciones graves que resultaron en un incremento en los días de hospitalización. Estas complicaciones ocurrieron en 3 de los 5

pacientes que tuvieron volúmenes remanentes igual o inferiores al 25%. No ocurrieron complicaciones mayores en el grupo de pacientes con volúmenes remanentes superiores o iguales al 25%. Shoup et al (96) identificaron también que en pacientes sin enfermedad hepática subyacente en los que se realizó una trisectorectomía el límite de seguridad del volumen residual fue igualmente del 25%. Abdalla et al (97) mostraron que la complicación postoperatoria apareció en el 50% de pacientes en los que se practicó una hepatectomía derecha extendida con un volumen remanente inferior al 20% frente al 13% de pacientes con un remanente superior al 20%. Este punto de corte más bajo para determinar la seguridad de la resección fue confirmado en dos estudios de seguimiento (98,99). Por lo tanto, el volumen mínimo de hígado remanente para la resección hepática segura con hígado normal parece ser del 20%, lo que fue comunicado en 2006 en la conferencia de consenso acerca de la resecabilidad de metástasis hepáticas (97).

Sin embargo, el volumen del remanente hepático necesario para la resección hepática segura en pacientes con enfermedad crónica y cirrosis no está bien establecido en la literatura. Shirabe et al (100) seleccionaron 80 pacientes con enfermedad hepática crónica sometidos a resección hepática por hepatocarcinoma y estudiaron las complicaciones postquirúrgicas. Todos los pacientes fueron sometidos a hepatectomías mayores (no inferiores a bisegmentectomías). El fallo hepático postquirúrgico fue definido como la aparición de encefalopatía, el incremento progresivo de la bilirrubina, el descenso del tiempo de protrombina y la deficiencia de lecitina-colesterol aciltransferasa. Siete de los 80 pacientes (8,8%) experimentaron fallo hepático postoperatorio siendo el volumen hepático remanente el factor de riesgo más importante para desarrollar el evento. Los autores consideraron un volumen remanente de 250 ml/m<sup>2</sup> como volumen seguro para la resección hepática en pacientes con enfermedad crónica subyacente.

Más recientemente otros autores proponen la combinación del volumen hepático remanente y el valor del test de aclaramiento de verde de indocianina como valoración prequirúrgica en los pacientes que van a ser sometidos a una resección hepática por hepatocarcinoma. Chen et al (103) en un grupo de 117 pacientes sometidos a hepatectomía por hepatocarcinoma estimaron el valor de la ratio del volumen remanente con la fórmula  $RR=1.98 \times ICG + 0.3672$ , donde ICG representaba el porcentaje de verde de indocianina retenido a los 15 minutos después de la inyección. Concluyeron que la resección es segura y evita el fallo hepático postquirúrgico si el volumen del remanente hepático es mayor que la ratio calculada con la fórmula en la que el aclaramiento del verde de indocianina modifica dicho remanente. Se estimó un corte de ICG del 14 % para identificar los pacientes que desarrollarían morbilidad postoperatoria secundaria a una gran resección hepática. La probabilidad de desarrollar una complicación postoperatoria se incrementó de forma significativa con valores de ICG superiores al 32%.

Yamanaka et al (104) incorporaron también la edad de los pacientes en el modelo pronóstico observando una mortalidad del 33% en los pacientes de alto riesgo intervenidos de hepatocarcinoma frente a un 7.3% en los de bajo riesgo.

El patrón de oro para la valoración de HPCS y para la presencia de varices esofágicas son la medida del gradiente de presión venosa hepática a través del cateterismo de las venas suprahepáticas y la endoscopia respectivamente. Un gradiente de presión igual o superior a 10 mm de Hg es necesario para el desarrollo de varices esofágicas. Entre el 50% y el 70% de los pacientes con cirrosis compensada muestran HPCS que constituye un factor predictivo independiente de descompensación clínica. La presencia de varices esofágicas también es un factor independiente en la predicción de mortalidad. Estos hechos conducen a la recomendación de que todos los pacientes con cirrosis compensada deben ser investigados para detectar la presencia de varices esofágicas y la HPCS debería ser confirmada o descartada. Sin embargo estas

pruebas, son relativamente invasivas y no son prácticas para el seguimiento frecuente de estos pacientes, lo que ha condicionado el interés creciente por el uso de métodos no invasivos para el manejo de pacientes con cirrosis compensada.

En la actualidad, el método no invasivo que de manera aislada ha demostrado mejor capacidad predictiva para HPCS en pacientes compensados ha sido la elastografía hepática. La medida de la rigidez hepática se realiza en el lóbulo hepático derecho a través de un espacio intercostal. El operador localiza una porción de hígado de al menos 6 cm. de espesor libre de estructuras vasculares de gran calibre. Los resultados son expresados en kilopascales (kPa). Ziolkowski et al (77) encontraron una correlación positiva entre la elastografía hepática y los diferentes estadios de fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica por virus C. Los valores estimados de fibrosis con la elastografía fueron correlacionados con los diferentes estadios de fibrosis de acuerdo con el sistema de clasificación histológica METAVIR según la siguiente escala: F0, sin fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal y pocos septos; F3, numerosos septos sin fibrosis y F4, cirrosis. Se obtuvieron valores de corte de 8.8, 9.6 y 14.6 kPa para F mayor o igual a 2, mayor o igual a 3 e igual a 4 con ABC de 0.79, 0.91 y 0.97 respectivamente. La elastografía hepática no puede ser aplicada en pacientes con ascitis y su determinación es ineficaz en pacientes con espacios intercostales estrechos y en pacientes obesos.

Berzigotti et al (79) demostraron que, de todos los medios no invasivos disponibles y de uso rutinario, la elastografía hepática fue el mejor único test para estimar la presencia de HPCS con un ABC de 0.883.

Los modelos de rigidez hepática también han sido valorados en la predicción de varices esofágicas. En la predicción de varices el modelo que contenía la rigidez hepática y el cociente recuento plaquetario/tamaño del bazo mostró la mejor capacidad predictiva, con una ABC de 0.79. Este modelo también predijo

la presencia de varices con necesidad de tratamiento con una ABC de 0.79. El segundo mejor modelo fue la determinación de la rigidez hepática con elastografía y el recuento plaquetario. La ratio recuento plaquetario/tamaño esplénico predijo el evento con un ABC de 0.74 (80).

En definitiva, la capacidad de estimación de HPCS mediante elastografía hepática aumenta si añadimos determinaciones de laboratorio como el recuento plaquetario o variables radiológicas como el diámetro esplénico. En un estudio multicéntrico reciente con más de 500 pacientes compensados, las áreas bajo la curva resultantes fueron respectivamente de 0.82, 0.85 y 0.88 para la elastografía aislada, la elastografía asociada al recuento plaquetario y el LSPS (7). El score LSPS (“*LSM-spleen diameter to platelet ratio score*”) se obtiene con la fórmula: LSM x diámetro esplénico/recuento de plaquetas. La esplenomegalia en los pacientes cirróticos probablemente es el resultado de las alteraciones vasculares generadas con la hipertensión portal y la trombocitopenia podría ser causa tanto por el secuestro esplénico producido por la hipertensión portal como por otros mecanismos como el descenso de la síntesis de trombopoyetina, el acortamiento de la vida media de las plaquetas o los efectos mielotóxicos de las drogas o los virus de la hepatitis. No es de extrañar por tanto que el índice LSPS tenga mejores resultados diagnósticos cuando se compara con otras pruebas no invasivas como la ratio aspartatoaminotransferasa/ALT (ABC: 0.694), el índice edad-plaquetas (ABC:0.616), el índice aspartatoaminotransferasa-recuento plaquetario (ABC:0.856), la ratio bazo-recuento plaquetario (ABC:0.870) y la ratio edad-bazo-recuento plaquetario (0.864)(112).

Estos resultados son concordantes con los obtenidos en nuestro estudio (0.82, 0.88, 0.89 respectivamente para elastografía, elastografía y plaquetas y LSPS). De modo muy relevante pudimos comprobar en una serie amplia de casos (127 y 213, respectivamente) que el índice de volumen mostró en nuestra serie una eficacia diagnóstica similar a la de otros métodos no invasivos. Especialmente reseñable es el hecho de que el índice LSVR/VB presenta un área bajo la curva

para la predicción de HPCS en cirrosis compensada estadísticamente comparable a la del LSPS, esto es, la combinación de la rigidez hepática obtenida mediante Fibroscan, el recuento plaquetario y el diámetro bipolar del bazo (0.845 vs 0.892,  $p= 0.151$ ). LSPS es el índice mejor validado y más ampliamente utilizado hasta ahora para la predicción de HPCS, y a diferencia del nuestro índice volumétrico, requiere de datos procedentes de tres tipos de exploraciones distintas (Fibroscan, ecografía abdominal y hemograma) para su cálculo. Adicionalmente, su obtención se presume más sencilla. A diferencia de otros métodos no invasivos, la fórmula contiene un solo predictor, lo que facilita su cálculo y la obtención de diferentes puntos de corte con utilidad clínica. Además se requiere una única exploración, lo que aumenta su aplicabilidad.

Berzigotti et al (80) desarrollaron un modelo para la predicción de HPCS y la existencia de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada. En este estudio se incluyeron 60 pacientes con cirrosis compensada con diagnóstico histológico. El modelo para la predicción de HPCS incluyó la albumina, INR y ALT con la siguiente fórmula:  $\text{score de riesgo} = -0.193 + (-0.359 \times \text{albumina}) + (16.456 \times \text{INR}) + (-0.016 \times \text{ALT})$ . Utilizando este modelo se podría evitar la realización de endoscopia y cateterismos en el 80% de los pacientes con datos de laboratorio que indicaran la ausencia de hipertensión portal clínicamente significativa, lo que representa aproximadamente un tercio de la población de pacientes. También se podría evitar la realización de endoscopia para la detección de varices esofágicas en aproximadamente el 40% de los pacientes. En la misma línea del estudio de Berzigotti et al., evaluamos la capacidad de nuestro modelo para ahorrar con seguridad diagnóstica exploraciones invasivas. Así, los resultados de esta tesis indican que se podrían evitar hasta 36 de cada 100 cateterismos aceptando unas tasas de falsos positivos y negativos de 2,3% considerando los puntos de corte asociados a una

sensibilidad y especificidad del 98 % (80 y 360 para descartar o confirmar HPCS, respectivamente).

En un escenario de aceptación de un riesgo de error de hasta el 5 % de falsos positivos y de falsos negativos (que podría ser aceptable en la práctica clínica real), el Índice Volumen permitiría evitar hasta el 52% de los cateterismos hepáticos si lo que se pretende es determinar la existencia de HPCS, (83.72 para descartar y de 212.82 para confirmar su presencia).

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. En primer lugar, parte de los pacientes incluidos recibían tratamiento con betabloqueantes, bien por hipertensión arterial, o bien como profilaxis primaria de sangrado por varices. Hemos preferido mantenerlos en la cohorte para obtener resultados extrapolables a nuestra práctica clínica habitual. Adicionalmente, uno de los objetivos del trabajo era predecir diferentes dinteles de HTP superiores a 10 mmHg, por lo que excluir a pacientes con betabloqueantes hubiera supuesto que estos grupos estuvieran infrarrepresentados. Otra limitación a considerar es la distribución por etiologías de nuestra cohorte. La causa principal de enfermedad hepática fue la viral, siendo otras etiologías menos frecuentes, como la EHGNA. Es posible que las alteraciones morfológicas viscerales presenten variaciones asociadas a las diferentes etiologías, como se ha sugerido previamente (123). En cualquier caso, en nuestra muestra no se detectó la etiología como variable de ajuste en la relación entre las variables de volumen y la presencia de HPCS. Finalmente, a pesar de que presentamos una cohorte de validación con pacientes consecutivos, hubiera sido deseable que estos hallazgos se reprodujeran en estudios realizados en otros centros.



# CONCLUSIONES

---

## CONCLUSIONES

- 1.- El Índice Volumen, obtenido exclusivamente mediante determinaciones del volumen hepático y esplénico hechas por Tomografía Computarizada, es una herramienta validada y robusta que permite el diagnóstico de la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada.
- 2.- El Índice Volumen permite específicamente predecir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con cirrosis compensada y hepatocarcinoma.
- 3.- El rendimiento diagnóstico del Índice Volumen es similar al de los procedimientos no invasivos más precisos, con la ventaja de que el Índice Volumen puede derivarse de una única exploración, a diferencia de los restantes.
- 4.- Asumiendo un riesgo de error aceptable desde el punto de vista de la práctica clínica, la utilización del Índice Volumen permitiría evitar la realización de una importante proporción de cateterismos hepáticos en pacientes con cirrosis compensada.
- 5.- La estimación de los volúmenes hepático y esplénico mediante tomografía computarizada permite, igualmente, predecir con una adecuada capacidad diagnóstica la presencia de diferentes grados de hipertensión portal más allá de la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa.
- 6.- El Índice Volumen debería considerarse en la valoración de los pacientes con hepatocarcinoma, puesto que un único test permitiría el diagnóstico de cirrosis, de hepatocarcinoma y su estadificación, así como la estimación del riesgo de hipertensión portal clínicamente significativa.

# BIBLIOGRAFÍA

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014 May;383(9930):1749–61.
2. Mokdad AA, Lopez AD, Shahrzaz S, Lozano R, Mokdad AH, Stanaway J, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med*. 12, 145 (2014).
3. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593–608.
4. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175–94.
5. 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 Apr;51(4):1445–9.
6. Szakács Z, Eróss B, Soós A, Mátrai P, Szabó I, Pétervári E, et al. Baveno Criteria Safely Identify Patients With Compensated Advanced Chronic Liver Disease Who Can Avoid Variceal Screening Endoscopy: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019;10:1028.
7. Abraldes JG, Bureau C, Stefanescu H, Augustin S, Ney M, Blasco H, et al. Noninvasive tools and risk of clinically significant portal hypertension and varices in compensated cirrhosis: The “Anticipate” study. *Hepatol Baltim Md*. 2016;64(6):2173–84.
8. D’Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217–31.

9. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1246–56, 1256.e1-5.
10. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*. 2004 Sep;40(3):652–9.
11. Bruno S, Saibeni S, Bagnardi V, Vandelli C, De Luca M, Felder M, et al. Mortality Risk According to Different Clinical Characteristics of First Episode of Liver Decompensation in Cirrhotic Patients: A Nationwide, Prospective, 3-Year Follow-Up Study in Italy: *Am J Gastroenterol*. 2013 Jul;108(7):1112–22.
12. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1180–93.
13. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426–37.
14. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10127):1301–14.
15. El-Serag HB. Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1264-1273.
16. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004 Nov;127(5):S87–96.

17. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a United States Cohort of Veterans. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):301-308.e2.
18. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis of Observational Studies. *Ann Intern Med*. 2013 Mar 5;158(5\_Part\_1):329.
19. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Oct;28(5):783–93.
20. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MAM, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):37–47.
21. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The Survival Benefit of Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307–13.
22. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: 10-Year Outcome and Prognostic Factors. *Am J Gastroenterol*. 2012 Apr;107(4):569–77.
23. Cho YK, Rhim H, Noh S. Radiofrequency ablation versus surgical resection as primary treatment of hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(9):1354–60.
24. Hackl C, Schlitt HJ, Renner P, Lang SA. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2016 Mar 7;22(9):2725–35.

25. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Muratore A, Polastri R, Bouzari H. Portal Hypertension: Contraindication to Liver Surgery? *World J Surg.* 2006 Jun 1;30(6):992–9.
26. Manning DS, Afdhal NH. Diagnosis and Quantitation of Fibrosis. *Gastroenterology.* 2008 May 1;134(6):1670–81.
27. Lo RC, Kim H. Histopathological evaluation of liver fibrosis and cirrhosis regression. *Clin Mol Hepatol.* 2017 Dec;23(4):302–7.
28. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Park HJ, Jeon HK, Im CK, et al. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *J Hepatol.* 2011 Nov;55(5):1004–9.
29. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatol Baltim Md.* 2006 Feb;43(2 Suppl 1):S121-131.
30. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatol Baltim Md.* 2002 Feb;35(2):478–91.
31. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol.* 2007 May;46(5):927–34.
32. 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. *J Clin Invest.* 1997 Dec 1;100(11):2923–30.
33. Hernández-Guerra M, García-Pagán JC, Turnes J, Bellot P, Deulofeu R, Abraldes JG, et al. Ascorbic acid improves the intrahepatic endothelial

- dysfunction of patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* Baltim Md. 2006 Mar;43(3):485–91.
34. Laviña B, Gracia-Sancho J, Rodríguez-Vilarrupla A, Chu Y, Heistad DD, Bosch J, et al. Superoxide dismutase gene transfer reduces portal pressure in CCl4 cirrhotic rats with portal hypertension. *Gut*. 2009 Jan;58(1):118–25.
  35. Yang Y-Y, Lee T-Y, Huang Y-T, Chan C-C, Yeh Y-C, Lee F-Y, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) determines the improvement of hepatic endothelial dysfunction by vitamin E in cirrhotic rats. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Jan;32(1):48–57.
  36. García-Calderó H, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Diví M, Laviña B, Bosch J, et al. Tempol administration, a superoxide dismutase mimetic, reduces hepatic vascular resistance and portal pressure in cirrhotic rats. *J Hepatol*. 2011 Apr;54(4):660–5.
  37. Yang Y-Y, Lee K-C, Huang Y-T, Wang Y-W, Hou M-C, Lee F-Y, et al. Effects of N-acetylcysteine administration in hepatic microcirculation of rats with biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2008 Jul;49(1):25–33.
  38. Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Enhanced vasoconstrictor prostanoid production by sinusoidal endothelial cells increases portal perfusion pressure in cirrhotic rat livers. *J Hepatol*. 2007 Aug;47(2):220–7.
  39. Graupera M, March S, Engel P, Rodés J, Bosch J, García-Pagán J-C. Sinusoidal endothelial COX-1-derived prostanoids modulate the hepatic vascular tone of cirrhotic rat livers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005 Apr;288(4):G763-770.
  40. Kawada N, Seki S, Kuroki T, Kaneda K. ROCK inhibitor Y-27632 attenuates stellate cell contraction and portal pressure increase induced by

- endothelin-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Dec 20;266(2):296–300.
41. 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 Feb;110(2):534–48.
  42. Rockey DC, Weisiger RA. Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: implications for regulation of portal pressure and resistance. *Hepatology*. 1996 Jul;24(1):233–40.
  43. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol*. 2010 Nov;53(5):976–80.
  44. Taura K, De Minicis S, Seki E, Hatano E, Iwaisako K, Osterreicher CH, et al. Hepatic stellate cells secrete angiopoietin 1 that induces angiogenesis in liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1729–38.
  45. Thabut D, Routray C, Lomberk G, Shergill U, Glaser K, Huebert R, et al. Complementary vascular and matrix regulatory pathways underlie the beneficial mechanism of action of sorafenib in liver fibrosis. *Hepatology*. 2011 Aug;54(2):573–85.
  46. Novo E, Cannito S, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, Caligiuri A, Cravanzola C, et al. Proangiogenic cytokines as hypoxia-dependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol*. 2007 Jun;170(6):1942–53.
  47. Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory

- bed, leading to a hyperdynamic state. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006 May;290(5):G980-987.
48. Van Steenkiste C, Geerts A, Vanheule E, Van Vlierberghe H, De Vos F, Olievier K, et al. Role of placental growth factor in mesenteric neoangiogenesis in a mouse model of portal hypertension. *Gastroenterology.* 2009 Dec;137(6):2112-2124.e1-6.
49. Fernandez M, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol.* 2005 Jul;43(1):98–103.
50. Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, Mendez R, Garcia-Pagan JC, Bosch J. Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatol Baltim Md.* 2007 Oct;46(4):1208–17.
51. Moezi L, Gaskari SA, Liu H, Baik SK, Dehpour AR, Lee SS. Anandamide mediates hyperdynamic circulation in cirrhotic rats via CB(1) and VR(1) receptors. *Br J Pharmacol.* 2006 Dec;149(7):898–908.
52. Bátkai S, Járαι Z, Wagner JA, Goparaju SK, Varga K, Liu J, et al. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med.* 2001 Jul;7(7):827–32.
53. Moleda L, Trebicka J, Dietrich P, Gäbele E, Hellerbrand C, Straub RH, et al. Amelioration of portal hypertension and the hyperdynamic circulatory syndrome in cirrhotic rats by neuropeptide Y via pronounced splanchnic vasoaction. *Gut.* 2011 Aug;60(8):1122–32.

54. Trebicka J, Leifeld L, Hennenberg M, Biecker E, Eckhardt A, Fischer N, et al. Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats. *Hepatology* Baltim Md. 2008 Apr;47(4):1264–76.
55. Kemp W, Krum H, Colman J, Bailey M, Yandle T, Richards M, et al. Urotensin II: a novel vasoactive mediator linked to chronic liver disease and portal hypertension. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2007 Nov;27(9):1232–9.
56. Hennenberg M, Trebicka J, Kohistani AZ, Heller J, Sauerbruch T. Vascular hyposensitiveness to angiotensin II in rats with CCl(4)-induced liver cirrhosis. *Eur J Clin Invest*. 2009 Oct;39(10):906–13.
57. Chu CJ, Wu SL, Lee FY, Wang SS, Chang FY, Lin HC, et al. Splanchnic hyposensitivity to glypressin in a haemorrhage/transfused rat model of portal hypertension: role of nitric oxide and bradykinin. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2000 Dec;99(6):475–82.
58. Chen C-T, Chu C-J, Lee F-Y, Chang F-Y, Wang S-S, Lin H-C, et al. Splanchnic hyposensitivity to glypressin in a hemorrhage-transfused common bile duct-ligated rat model of portal hypertension: role of nitric oxide and bradykinin. *Hepatology*. 2009 Oct;56(94–95):1261–7.
59. Sumanovski LT, Battegay E, Stumm M, van der Kooij M, Sieber CC. Increased angiogenesis in portal hypertensive rats: role of nitric oxide. *Hepatology* Baltim Md. 1999 Apr;29(4):1044–9.
60. Sieber CC, Sumanovski LT, Stumm M, van der Kooij M, Battegay E. In vivo angiogenesis in normal and portal hypertensive rats: role of basic

- fibroblast growth factor and nitric oxide. *J Hepatol.* 2001 May;34(5):644–50.
61. Huang H-C, Haq O, Utsumi T, Sethasine S, Abraldes JG, Groszmann RJ, et al. Intestinal and plasma VEGF levels in cirrhosis: the role of portal pressure. *J Cell Mol Med.* 2012 May;16(5):1125–33.
  62. 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 Mar;126(3):886–94.
  63. Geerts AM, De Vriese AS, Vanheule E, Van Vlierberghe H, Mortier S, Cheung K-J, et al. Increased angiogenesis and permeability in the mesenteric microvasculature of rats with cirrhosis and portal hypertension: an in vivo study. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2006 Sep;26(7):889–98.
  64. Tiani C, Garcia-Pras E, Mejias M, de Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J, et al. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *J Hepatol.* 2009 Feb;50(2):296–305.
  65. Mejias M, Garcia-Pras E, Tiani C, Miquel R, Bosch J, Fernandez M. Beneficial effects of sorafenib on splanchnic, intrahepatic, and portocollateral circulations in portal hypertensive and cirrhotic rats. *Hepatol Baltim Md.* 2009 Apr;49(4):1245–56.
  66. Reiberger T, Angermayr B, Schwabl P, Rohr-Udilova N, Mitterhauser M, Gangl A, et al. Sorafenib attenuates the portal hypertensive syndrome in partial portal vein ligated rats. *J Hepatol.* 2009 Nov;51(5):865–73.

67. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):46–52.
68. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in cirrhosis. *Hepatol Baltim Md*. 2000 Nov;32(5):930–4.
69. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatol Baltim Md*. 2000 Apr;31(4):864–71.
70. 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 Jan;124(1):91–6.
71. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1652–60.
72. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amorós A, Moreau R, Ginès P, et al. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(5):1038–47.
73. Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):831–40.

74. Bosch J, Abraldes JG, Berzigotti A, García-Pagan JC. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;6(10):573–82.
75. Nusrat S, Khan MS, Fazili J, Madhoun MF. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5442–60.
76. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol*. 2008 May;48(5):835–47.
77. 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. *Hepatol Baltim Md*. 2005 Jan;41(1):48–54.
78. 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. *Hepatol Baltim Md*. 2007 May;45(5):1290–7.
79. Berzigotti A, Seijo S, Arena U, Abraldes JG, Vizzutti F, García-Pagán JC, et al. Elastography, spleen size, and platelet count identify portal hypertension in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jan;144(1):102-111.e1.
80. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1159–67.
81. D’Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S, Pozzi Mucelli R. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol*. 2014 Apr 28;6(4):62–71.

82. Kitajima K, Taboury J, Boleslawski E, Savier E, Vaillant J-C, Hannoun L. Sonographic preoperative assessment of liver volume before major liver resection. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Apr;32(4):382–9.
83. Xu H-X, Yin X-Y, Lu M-D, Liu G-J, Xu Z-F. Estimation of liver tumor volume using a three-dimensional ultrasound volumetric system. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Jun;29(6):839–46.
84. Ringe KI, Ringe BP, von Falck C, Shin H, Becker T, Pfister E-D, et al. Evaluation of living liver donors using contrast enhanced multidetector CT – The radiologists impact on donor selection. *BMC Med Imaging* 12, 21(2012).
85. Itoh S, Shirabe K, Taketomi A, Morita K, Harimoto N, Tsujita E, et al. Zero mortality in more than 300 hepatic resections: validity of preoperative volumetric analysis. *Surg Today*. 2012 May;42(5):435–40.
86. Lee J, Kim KW, Kim SY, Kim B, Lee SJ, Kim HJ, et al. Feasibility of semiautomated MR volumetry using gadoxetic acid-enhanced MRI at hepatobiliary phase for living liver donors: Semiautomated MR Volumetry with Gadoxetic Acid-Enhanced MRI. *Magn Reson Med*. 2014 Sep;72(3):640–5.
87. Henderson JM, Heymsfield SB, Horowitz J, Kutner MH. Measurement of liver and spleen volume by computed tomography. Assessment of reproducibility and changes found following a selective distal splenorenal shunt. *Radiology*. 1981 Nov;141(2):525–7.
88. Suzuki K, Epstein ML, Kohlbrenner R, Garg S, Hori M, Oto A, et al. Quantitative Radiology: Automated CT Liver Volumetry Compared With Interactive Volumetry and Manual Volumetry. *Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):W706–12.

89. Nakayama Y, Li Q, Katsuragawa S, Ikeda R, Hiai Y, Awai K, et al. Automated Hepatic Volumetry for Living Related Liver Transplantation At Multisection CT. *Radiology*. 2006 Sep;240(3):743–8.
90. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How Much Remnant Is Enough in Liver Resection? *Dig Surg*. 2012;29(1):6–17.
91. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in Perioperative Outcome After Hepatic Resection: Analysis of 1,803 Consecutive Cases Over the Past Decade. *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):397–407.
92. Tanabe G, Sakamoto M, Akazawa K, Kurita K, Hamanoue M, Ueno S, et al. Intraoperative risk factors associated with hepatic resection. *Br J Surg*. 1995 Sep;82(9):1262–5.
93. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, Van Der Werf WJ, Greig PD, Howard RJ. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2001 May;233(5):652–9.
94. Van Den Broek MAJ, Olde Damink SWM, Dejong CHC, Lang H, Malagó M, Jalan R, et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment: Liver failure after hepatic resection. *Liver Int*. 2008 Jun 4;28(6):767–80.
95. Vauthey J-N, Chaoui A, Do K-A, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery*. 2000 May;127(5):512–9.
96. Shoup M. Volumetric Analysis Predicts Hepatic Dysfunction in Patients Undergoing Major Liver Resection. *J Gastrointest Surg*. 2003 Apr;7(3):325–30.

97. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1271–80.
98. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey J-N. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg*. 2007 Nov;94(11):1386–94.
99. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three Hundred and One Consecutive Extended Right Hepatectomies: Evaluation of Outcome Based on Systematic Liver Volumetry. *Trans Meet Am Surg Assoc*. 2009;127:171–9.
100. Shirabe K, Shimada M, Gion T, Hasegawa H, Takenaka K, Utsunomiya T, et al. Postoperative liver failure after major hepatic resection for hepatocellular carcinoma in the modern era with special reference to remnant liver volume. *J Am Coll Surg*. 1999 Mar;188(3):304–9.
101. Imamura H, Sano K, Sugawara Y, Kokudo N, Makuuchi M. Assessment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005 Feb 23;12(1):16–22.
102. Lee C-F, Yu M-C, Kuo L-M, Chan K-M, Jan Y-Y, Chen M-F, et al. Using Indocyanine Green Test to Avoid Post-hepatectomy Liver Dysfunction. 2007;30(4):6.
103. Chen X, Zhang Z, Zhang B, Chen Y, Huang Z, Zhang W, et al. Modified technique of hepatic vascular exclusion: effect on blood loss during complex mesohepatectomy in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2006 Jun;391(3):209–15.

104. Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Kawamura E, et al. A Prediction Scoring System to Select the Surgical Treatment of Liver Cancer Further Refinement Based on 10 Years of Use: *Ann Surg*. 1994 Apr;219(4):342–6.
105. Ferrero A, Viganò L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative Liver Dysfunction and Future Remnant Liver: Where Is the Limit?: Results of a Prospective Study. *World J Surg*. 2007 Jul 13;31(8):1643–51.
106. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, IJzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg*. 2010 Jul 16;97(9):1331–9.
107. Ben-Haim M. Critical graft size in adult-to-adult living donor liver transplantation: Impact of the recipient's disease. *Liver Transpl*. 2001 Nov;7(11):948–53.
108. Yamashita S, Shindoh J, Mizuno T, Chun YS, Conrad C, Aloia TA, et al. Hepatic atrophy following preoperative chemotherapy predicts hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):56–64.
109. Yamagishi Y, Saito H, Ebinuma H, Kikuchi M, Ojiro K, Kanamori H, et al. A new prognostic formula for adult acute liver failure using computer tomography-derived hepatic volumetric analysis. *J Gastroenterol*. 2009 Jun;44(6):615–23.
110. Carrión JA. [Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;32(6):415–23.
111. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of

- esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol.* 2006 Nov;101(11):2511–9.
112. Kim BK, Han K-H, 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. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jun;105(6):1382–90.
113. Furusato Hunt OM, Lubner MG, Ziemlewicz TJ, Muñoz Del Rio A, Pickhardt PJ. The Liver Segmental Volume Ratio for Noninvasive Detection of Cirrhosis: Comparison With Established Linear and Volumetric Measures. *J Comput Assist Tomogr.* 2016 Jun;40(3):478–84.
114. Pickhardt PJ, Malecki K, Hunt OF, Beaumont C, Kloke J, Ziemlewicz TJ, et al. Hepatosplenic volumetric assessment at MDCT for staging liver fibrosis. *Eur Radiol.* 2017 Jul;27(7):3060–8.
115. Yoneyama T, Asonuma K, Okajima H, Lee K-J, Yamamoto H, Takeichi T, et al. Coefficient factor for graft weight estimation from preoperative computed tomography volumetry in living donor liver transplantation. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2011 Apr;17(4):369–72.
116. Choi J-Y, Lee J-M, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology.* 2014 Oct;273(1):30–50.
117. Yan S, Wu H, Wang G, Chen Y, Zhang C, Zhu Q. A new model combining the liver/spleen volume ratio and classification of varices predicts HVPG in hepatitis B patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;27(3):335–43.

118. Iranmanesh P, Vazquez O, Terraz S, Majno P, Spahr L, Poncet A, et al. Accurate computed tomography-based portal pressure assessment in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014 May;60(5):969–74.
119. Tseng Y, Ma L, Luo T, Zeng X, Li N, Wei Y, et al. Non-invasive predictive model for hepatic venous pressure gradient based on a 3-dimensional computed tomography volume rendering technology. *Exp Ther Med.* 2018 Apr;15(4):3329–35.
120. 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 Oct;111(4):1018–22.
121. Cucchetti A, Cescon M, Golfieri R, Piscaglia F, Renzulli M, Neri F, et al. Hepatic venous pressure gradient in the preoperative assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2016 Jan;64(1):79–86.
122. Reverter E, Cirera I, Albillos A, Debernardi-Venon W, Abraldes JG, Llop E, et al. The prognostic role of hepatic venous pressure gradient in cirrhotic patients undergoing elective extrahepatic surgery. *J Hepatol.* 2019;71(5):942–50.
123. Kim I, Jang Y-J, Ryeom H, Lee SM, Lee HJ, Kim GC, et al. Variation in hepatic segmental volume distribution according to different causes of liver cirrhosis: CT volumetric evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 2012 Apr;36(2):220–5.