

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica



EVALUACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL
CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA MEDIANTE
ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:

Laura Gómez-Escolar Viejo

DIRIGIDA POR:

Dr. José M^a Palazón Azorín

Dr. Antonio R. García Herola

**DR. JOSÉ MARÍA PALAZÓN AZORÍN Y DR.
ANTONIO GARCÍA HEROLA**, como Directores de Tesis
Doctoral,

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “Evaluación de la hipertensión portal clínicamente significativa mediante elastografía hepática” realizado por **DÑA. LAURA GÓMEZ-ESCOLAR VIEJO** ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección conjunta y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a Veintidós de Febrero de Dos Mil Dieciséis.

Fdo. Dr. José María Palazón Azorín
Director Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Antonio García Herola
Director Tesis Doctoral



D. JAVIER FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Director del
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel
Hernández

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del
trabajo “Evaluación de la hipertensión portal clínicamente
significativa mediante elastografía hepática” presentado por
DÑA. LAURA GÓMEZ-ESCOLAR VIEJO bajo la
dirección del Dr. José María Palazón Azorín y del Dr. Antonio
García Herola.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a Veintidós de
Febrero de Dos Mil Dieciséis.

Prof. J. Fernández
Director
Dpto. Medicina Clínica



Litterarum radices amaras, fructus dulces

Cicerón



Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como es una Tesis Doctoral, resulta inevitable un muy humano egocentrismo que te hace sobrevalorar tus aportes personales. Sin embargo, un análisis más frío y objetivo, desvela inmediatamente que la magnitud de tu esfuerzo habría sido estéril sin las aportaciones de otras personas e instituciones para llevar a buen término el trabajo.

Por ello, es para mí un honor utilizar este espacio para ser justo y consecuente con todos estos compañeros y señalar aquí mi deuda para con ellos.

Quisiera agradecer muy especial y sinceramente al Dr. José María Palazón Azorín y al Dr. Antonio García Herola por aceptarme para realizar esta Tesis Doctoral bajo su sabia dirección. Sus apoyos y su confianza en mi trabajo, así como su capacidad para guiar mis ideas han sido un aporte valiosísimo. No solo me han iluminado en el desarrollo de esta labor, sino que también me han ayudado en mi formación como investigadora. También soy deudora por facilitarme siempre los medios suficientes para alcanzar todas las actividades propuestas.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. José Sánchez Paya por sus excelentes aportaciones, y muy especialmente, por encima de todo, por su disponibilidad y paciencia; de este modo nuestras siempre acaloradas discusiones redundaron en mi beneficio científico y personal. Sin duda su participación ha enriquecido el trabajo.

No puedo olvidar mi gratitud singular a la *Unidad Hepática* y al *Servicio de Radiología Intervencionista* del *Hospital General Universitario de Alicante* por permitir el uso de sus instalaciones, su colaboración desinteresada, amabilidad y disponibilidad para el soporte profesional y logístico.

Para mis compañeros del *Hospital “Marina Baixa”* solo puedo tener palabras de agradecimiento; especialmente por sus expresiones de ánimo en los momentos más dubitativos que me permitieron alcanzar esta meta. Creo que sin ellas no lo habría logrado. Les agradeceré siempre su confianza permanente.

Y, por supuesto, el reconocimiento más profundo y sincero es para mi familia y mis amigos. Sin su apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo esta dura empresa.

¡ Vayan estas palabras por ellos y para ellos ¡

ÍNDICE GENERAL	Páginas
Índice de figuras	19
Índice de tablas	21
Abreviaturas y siglas	23
I. INTRODUCCIÓN	25
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	33
II. 1. CONCEPTO Y DEFINICIONES	35
II.1.1. Definición de hepatopatía crónica	35
II.1.2. Epidemiología de la hepatopatía crónica	36
II.1.3. Concepto de hipertensión portal	39
II. 2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL	40
II. 3. ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL	47
II. 4. MEDICIÓN DE LA PRESIÓN PORTAL	52
II.4.1. Métodos invasivos	54
II.4.2. Métodos no invasivos	56
II.4.2.1. Ecografía	57

II.4.2.2. Elastografía hepática de transición	60
II.5. MEDICIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL MEDIANTE EL GRADIENTE VENOSO HEPÁTICO	60
II.6. VALOR PRONÓSTICO DE LA MEDIDA DEL GRADIENTE VENOSO HEPÁTICO	66
II.6.1. Desarrollo de varices	67
II.6.2. Hemorragia por varices	70
II.6.3. Profilaxis primaria y secundaria	70
II.6.3. Descompensación	71
II.6.4. Supervivencia	72
II.6.5. Hepatocarcinoma	72
II.6.6. Trasplante hepático	73
II.7. BIOPSIA HEPÁTICA	74
II.7.1. Biopsia percutánea	76
II.7.2. Biopsia transyugular	77
II.7.3. Limitaciones de la biopsia hepática	80
II.7.4. Escalas histológicas de fibrosis hepática	81
II.7.5. Medición de fibrosis hepática: métodos no invasivos	85
II.7.5.1. Técnicas de imagen	86
II.7.5.2. Marcadores de fibrinogénesis	88
II.7.5.3. Marcadores serológicos	89
II.8. ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA	92
II.8.1. Elastografía hepática y fibrosis	96

II.8.1.1. Precisión de la elastografía hepática	96
II.8.1.2 Valores de rigidez en pacientes con fibrosis	98
II.8.1.3. Reproducibilidad y fiabilidad	100
II.8.1.4. Limitaciones de la elastografía hepática	100
II.8.2. Elastografía hepática e hipertensión portal	101
II.8.3. Elastografía hepática y estudios prospectivos	103
III. HIPÓTESIS	105
IV. OBJETIVOS	111
V. MATERIAL Y MÉTODOS	115
V. 1. ÁMBITO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO	117
V.1.1. Sujetos del estudio	118
V.1.1.1. Criterios de inclusión	118
V.1.1.2. Criterios de exclusión	120
V.1.2. Consideraciones éticas	120
V.2. ENUMERACIÓN DE VARIABLES Y PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN	121
V.2.1. Determinaciones clínicas y analíticas basales	121
V.2.2. Medición de la fibrosis hepática mediante elastografía hepática	125
V.2.3. Medición del gradiente de presión venoso hepático	127
V.2.4. Biopsia hepática transyugular y examen histológico	133

V.2.5. Definición de descompensación clínica	133
V. 3. ANÁLISIS	135
V.3.1. Objetivo 1. Determinar la relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepática en una población de pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología	135
V.3.2. Objetivo 2. Determinar la relación entre la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante gradiente de presión venosa hepática y mediante elastografía hepática con los parámetros histológicos de la biopsia hepática	140
V.3.3. Objetivo 3. Relación entre la elastografía hepáticas y el riesgo de descompensación en pacientes con hepatopatía crónica	134
VI. RESULTADOS	142
VI. 1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	147
VI. 2. OBJETIVO 1. DETERMINAR LA RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE ELASTICIDAD HEPÁTICA Y EL GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSO HEPÁTICA EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA DE CUALQUIER ETIOLOGÍA	149
VI.2.1. Relación entre el grado de elasticidad hepática y el	149

gradiente de presión venoso hepático	
VI.2.2. Capacidad de la elastografía hepática para determinar la existencia de una hipertensión portal clínicamente significativa	150
VI.3. OBJETIVO 2. DETERMINAR LA RELACIÓN ENTRE LA HIPERTENSIÓN PORTAL CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA MEDIDA MEDIANTE GRADIENTE DE PRESIÓN VENOSA HEPÁTICA Y MEDIANTE ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA CON LOS PARÁMETROS HISTOLÓGICOS DE LA BIOPSIA HEPÁTICA	157
VI. 4. OBJETIVO 3. RELACIÓN ENTRE LA ELASTOGRAFÍA HEPÁTICAS Y EL RIESGO DE DESCOMPENSACIÓN EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA	163
VI.4.1. Descripción de la descompensación clínica	163
VI.4.2. Predicción de la descompensación clínica a partir de las características clínico-epidemiológicas	164
VII. DISCUSIÓN	169
VII.1. CONSIDERACIONES RESPECTO AL DISEÑO DEL ESTUDIO	171
VII.2. CONSIDERACIONES RESPECTO AL MÉTODO	164

VII.2.1. Naturaleza de los grupos	174
VII.2.2. Variables estudiadas	174
VII.3. CONSIDERACIONES RESPECTO A LOS RESULTADOS	175
VII.3.1. Consideraciones respecto a la muestra de la población	175
VII.3.2. Objetivo 1: Determinar la relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepática en una población de pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología	178
VII.3.2.1. Relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venosa hepática	178
VII.3.2.2. La elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático como variables continuas: correlación de Pearson	179
VII.3.2.3. Curvas ROC de la elastografía hepática y el gradiente de presión venoso hepática	179
VII.3.2.4. Elección del punto de corte para predecir hipertensión portal clínicamente significativa	181
VII.3.2.5. Comparación de las características clínica-epidemiológicas según la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa	182
VII.3.3. Objetivo 2: Determinar la relación entre la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante gradiente de presión venosa hepática y elastografía hepática con los parámetros histológicos de la biopsia hepática	183
VII.3.4. Objetivo 3: relación entre la rigidez hepática medida	189

por elastografía y el riesgo de descompensación en pacientes
con hepatopatía crónica

VIII. CONCLUSIONES 185

IX. BIBLIOGRAFÍA 199



ÍNDICE DE FIGURAS

	<i>Páginas</i>
Figura 1. Resumen de la fisiopatología de la hipertensión portal.	44
Figura 2. Componente dinámico del aumento de resistencia hepática.	46
Figura 3. Evaluación de la hipertensión portal.	48
Figura 4. Medición de la hipertensión portal. Patrón manométrico.	65
Figura 5. Relación entre el gradiente de presión venosa hepática y el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis.	67
Figura 6. Valor pronóstico del gradiente de presión venosa hepática.	69
Figura 7. Diagramas Batts-Ludwig de la progresión de la cicatrización en la hepatitis crónica.	84
Figura 8. Elastografía hepática.	93
Figura 9. Posición del paciente del operador y de la sonda durante la exploración con elastografía hepática.	94
Figura 10. Elastograma. Representación de la propagación de la onda elástica.	95
Figura 11. Elastografía hepática.	126
Figura 12. Análisis de regresión lineal entre la elastografía	150

hepática y el gradiente de presión venosa hepática.	
Figura 13. Curva COR.	151
Figura 14. Curva de supervivencia (descompensación clínica) según el valor de la elastografía hepática	167
Figura 15. Estudios histológicos. A: Septos adelgazados; B: engrosamiento septal y nódulos grandes; C: micronodularidad.	186



ÍNDICE DE TABLAS

	<i>Páginas</i>
Tabla I. Características hemodinámicas de los diferentes tipos de HTP.	52
Tabla II. Biopsia transyugular. Características y complicaciones.	78
Tabla III. Puntos de corte de la elastografía hepática en distintas enfermedades hepáticas.	99
Tabla IV. Material usado para el estudio.	117
Tabla V. Parámetros analíticos.	122
Tabla VI. Clasificación de Child Pugh.	123
Tabla VII. Valoración de varices esofágicas por endoscopia digestiva alta.	125
Tabla VIII. Escala histológica de clasificación Batts-Ludwig.	132
Tabla IX. Interpretación de curvas COR y el área bajo la curva.	137
Tabla X. Criterios para la elección del valor de corte en curva COR.	138
Tabla XI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes.	148
Tabla XII. Valor de corte para predecir una hipertensión portal clínicamente significativa.	152
Tabla XIII. Comparación de características clínica-	153

epidemiológicas según la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante GPVH.	
Tabla XIV. Comparación de características clínica epidemiológicas según la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante EH.	154
Tabla XV. Relación de las características clínica-epidemiológicas según la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa.	155
Tabla XVI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes biopsiados	157
Tabla XVII. Valor de corte para predecir una hipertensión portal significativa según el GPVH (> 10 mm de mm Hg).	158
Tabla XVIII. Relación entre los parámetros histológicos y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa según EH ($\geq 17,15$ kPa).	160
Tabla XIX. Relación de las características histológicas según la presencia de la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante elastografía hepática.	162
Tabla XX. Descompensación clínica.	163
Tabla XXI. Relación de las características clínico-epidemiológicas según la presencia de descompensación clínica.	165
Tabla XXII. Resultados de los principales estudios realizados con elastografía hepática para predecir hipertensión portal clínicamente significativa.	180

ABREVIATURAS Y SIGLAS

Abreviaturas y siglas	
CH	Cirrosis hepática
HTP	Hipertensión portal
GPVH	Gradiente de presión venosa hepática
FH	Fibrosis hepática
mm de Hg	Milímetros de mercurio
g	gramos
EH	Elastografía hepática
VHC	Virus hepatitis C
VHB	Virus hepatitis B
HAI	Hepatitis autoinmune
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
PP	Presión portal
PSL	Presión suprahepática libre
PSE	Presión suprahepática enclavada
COR	Característica operativa del receptor
ABC	Area bajo la curva
IMC	Índice de masa corporal
kPa	kilopascales
OR	<i>Odds ratio</i>
S	Sensibilidad
E	Especificidad
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo
TH	Trasplante hepático

I. INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática (CH) es una entidad clínica frecuente que afecta aproximadamente al 15% de la población general, siendo más prevalente en hombres que en mujeres. A pesar de que los factores causales son numerosos (alcohol, virus, autoinmunidad, enfermedades metabólicas), todos los casos presentan un patrón característico en cuanto a su evolución natural. La CH, entendida como la fase final de la enfermedad hepática crónica, presenta dos fases claramente diferenciadas con una marcada diferencia en sus manifestaciones clínicas y en la tasa de supervivencia. La clave de esta progresión está en el desarrollo del Síndrome de Hipertensión Portal¹.

Se considera a la CH como el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas y se define por la sustitución del tejido hepático sano por una fibrosis difusamente distribuida por todo el parénquima hepático, con formación de nódulos de regeneración que causan la distorsión de la arquitectura y anatomía vascular normal².

Aproximadamente, el 40–60% de los casos de CH en Europa y Norteamérica son debidos al abuso de alcohol y al hígado graso no alcohólico, mientras que el 25–30% de los casos son el resultado de la progresión de hepatopatías crónicas de origen viral secundarias a infección por los virus de la hepatitis B y C^{3–5}.

Clínicamente se puede diferenciar dos fases evolutivas en la CH: en los primeros años se habla de una CH compensada, es decir, aquella que no ha presentado complicación, en muchos casos subclínica y no diagnosticada. En una segunda fase aparecen los episodios de descompensación o complicaciones propias de esta patología, que son consecuencia de un fallo hepatocelular progresivo y/o del desarrollo de hipertensión portal (HTP)^{1,6}

Actualmente se considera que la CH es una enfermedad dinámica y potencialmente reversible en estadios iniciales y, aunque en los últimos años se ha producido un gran avance en el estudio de esta enfermedad y sus manifestaciones, todavía quedan muchos aspectos por definir, especialmente en lo que se refiere a la patogenia de las descompensaciones o complicaciones.

La HTP es un síndrome clínico definido por un incremento patológico de la presión venosa portal, en el que el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior (gradiente de presión venosa hepática, en adelante GPVH) se eleva por encima de los valores normales (1 a 5 milímetros de mercurio –mm Hg-). Cuando el GPVH sobrepasa los 10 a 12 mm de Hg existe una alta probabilidad de desarrollar complicaciones. Así, este valor representa el umbral para definir la HTP como clínicamente significativa.

La importancia de este síndrome viene definida por la frecuencia y la gravedad de sus complicaciones: la hemorragia

digestiva alta masiva por rotura de varices esófago-gástricas y la gastropatía de la hipertensión portal, la ascitis, el desarrollo de disfunción renal y encefalopatía porto-sistémica, la hipoxemia arterial, la alteración en el metabolismo de fármacos o sustancias endógenas normalmente metabolizadas por el hígado, la bacteriemia y el hiperesplenismo. Estas complicaciones son la causa más importante de muerte y constituyen las principales indicaciones de trasplante hepático.

El pronóstico y el tratamiento de la CH depende en gran medida de la gravedad de la HTP. El GPVH se ha revelado como un excelente marcador pronóstico en diferentes situaciones en pacientes con CH, como son: predicción de hemorragia digestiva derivada de complicaciones de la HTP, sangrado digestivo no controlado y riesgo de resangrado, riesgo de descompensación de la hepatopatía, fallo hepático tras la cirugía y recientemente para identificar a pacientes con mayor riesgo de progresión de la enfermedad tras el trasplante hepático (TH)⁶.

Sin embargo, la medición del GPVH mediante cateterismo de una vena hepática es un procedimiento de diagnóstico considerado como “invasivo”, caro, que no se encuentra disponible en todos los centros y que precisa de un entrenamiento específico por parte del personal que lo realiza. Hasta el momento actual, los métodos “no invasivos” disponibles para la medición del GPVH, fundamentalmente la ultrasonografía Doppler, se ha mostrado poco precisa. Así, en la práctica clínica, el grado de HTP se estima de manera parcial

demostrando la presencia de varices esofágo-gástricas y su tamaño por endoscopia, técnica incómoda, invasiva y costosa que, por otra parte, presenta una alta variabilidad interobservador (del 30 % para la detección de varices pequeñas)⁷.

En la última década se han desarrollado métodos no invasivos para la medición del grado de fibrosis hepática (FH), entre los que cabe destacar la elastografía hepática de transición (Fibroscan®, Echosens, París, Francia). Varios estudios han demostrado que la “rigidez” hepática, medida mediante elastografía (EH), predice de forma precisa la presencia de FH en pacientes con hepatitis crónica de origen viral y hepatopatías crónicas colestásicas. De esta manera, un estudio realizado en pacientes cirróticos sugirió que la presencia de una rigidez hepática alta predice un riesgo alto de descompensación de la hepatopatía. La resistencia intrahepática, que es un determinante importante de HTP, puede estimarse mediante la medición de la rigidez hepática. Teniendo en cuenta esta premisa, algunos autores postulan que la rigidez hepática es capaz de predecir de forma precisa la presencia de varices de gran tamaño. En el mismo sentido, en un intento por validar métodos no invasivos para el diagnóstico de la HTP, observan que el grado de rigidez hepática se correlaciona con el GPVH.

En la Unidad de Hepatología del Hospital General de Alicante, se realiza el seguimiento de un numeroso grupo de pacientes afectos de hepatopatía crónica de diversas etiologías, y su personal dispone de una amplia experiencia en el manejo clínico de estos enfermos. Los pacientes, seguidos siempre por el mismo equipo de facultativos, son

evaluados siguiendo un estricto protocolo de recogida de datos y de pautas de actuación en cada situación clínica, siendo atendidos en tres ámbitos: consultas externas, Unidad de Sangrantes Digestivos y la planta de hospitalización de la Unidad de Hepatología del Hospital General de Alicante. Es importante destacar la estrecha colaboración existente entre la Unidad de Hepatología y la Unidad de Radiología Vascolar del hospital, que realiza determinación del GVPH a todos los pacientes atendidos en la Unidad de Sangrantes que ingresan por un episodio de hemorragia digestiva alta de origen varicoso. Además la Unidad de Hepatología dispone de un aparato para la realización de elastografía de transición hepática (Fibroscan®, Echosens, París, Francia) a plena disposición para su uso. De este modo, es relativamente sencillo obtener información útil para el control clínico de los pacientes, así como para la realización de estudios clínicos y trabajos de investigación.

El motivo de esta tesis doctoral ha sido profundizar en el valor de la determinación del GVPH en pacientes con hepatopatía crónica de diversa naturaleza como factor pronóstico de su enfermedad, correlacionándolo con el grado de rigidez hepática determinado mediante EH, contrastando nuestros datos con los existentes en la literatura, con el fin de establecer la eventual utilidad de ésta última para el diagnóstico de HTP.

Además, se ha relacionado los valores de HTP clínicamente significativa, medida mediante el GVPH, con los valores de rigidez,

medidos mediante EH, y con los parámetros histológicos de la biopsia hepática.

Por último, se ha relacionado los valores de rigidez, medidos mediante EH, con el riesgo de presentar una descompensación de la hepatopatía crónica, con el fin de validar el papel de la rigidez hepática como factor pronóstico de la enfermedad en nuestro grupo de pacientes.

El periodo de seguimiento del estudio fue de cuarenta meses, periodo que ofrece datos de interés pronóstico para un mejor conocimiento de las enfermedades hepáticas crónicas.



II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II. 1. Concepto y definiciones

II. 1.1. Definición de hepatopatía crónica

La hepatopatía crónica se define como un proceso inflamatorio difuso, de causas diversas, que afecta al parénquima hepático y se prolonga por un periodo igual o mayor a seis meses, aunque en muchos casos dicho diagnóstico puede formularse antes de que transcurra dicho periodo de tiempo. Es importante destacar que el diagnóstico precoz de la hepatopatía puede influir favorablemente en el pronóstico a medio y largo plazo, siendo posible modificar su curso evolutivo y la progresión hacia la CH en muchos casos.

La FH se constituye como una respuesta reparativa a la agresión por parte de agentes etiológicos diversos que se caracteriza por la acumulación de matriz colágena extracelular. Este proceso, al igual que la CH, es potencialmente reversible, siendo desconocido el momento exacto en el que la fibrosis/cirrosis se convierten en verdaderamente irreversibles⁸⁻¹⁰. Las enfermedades hepáticas crónicas, independientemente de su etiología, se caracterizan por el desarrollo de fibrosis y en último término cirrosis, produciéndose un efecto deletéreo en la función hepática, una de cuyas consecuencias más importantes es el desarrollo de la HTP.

La CH aparece en la etapa final de distintas enfermedades crónicas que afectan al hígado. Su concepto es fundamentalmente morfológico y se define como la presencia de fibrosis y nódulos de regeneración en el hígado, cuyas consecuencias son el desarrollo de HTP e insuficiencia hepática.

La CH es una enfermedad frecuente en el mundo, y su prevalencia es variable de un país a otro dependiendo de los factores etiológicos¹¹. En un estudio realizado entre 1980 y 2010, se observó que las muertes por CH aumentaron de 676.000 al inicio del estudio a más de 1 millón en 2010¹². Además, los casos de CH podrían multiplicarse en los próximos años debido a diversos factores como el incremento del sobrepeso y la obesidad, que actualmente afectan a la mitad de la población, la persistencia del consumo de alcohol y los nuevos casos de infección por el virus de la hepatitis C.

II.1.2. Epidemiología de la hepatopatía crónica

Habitualmente, la enfermedad hepática crónica cursa de modo silente durante largos periodos de tiempo, detectándose de manera incidental al realizarse una determinación analítica rutinaria en forma de alteración de las pruebas de función hepática. En nuestro medio, las causas más frecuentes de hepatopatía crónica son la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el consumo excesivo de alcohol, seguidos por la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y las

hepatopatías de origen autoinmune y metabólico, en especial el hígado graso no alcohólico.

En los últimos años se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de la enfermedad hepática crónica y de la morbimortalidad asociada a ella, derivado del incremento observado en la incidencia de los factores de riesgo para el desarrollo de CH, tales como: el consumo alcohol, la infección por virus hepatotropos y el síndrome metabólico.

La hepatopatía crónica de origen etílico es la causa más importante de CH en nuestro medio, en términos de incidencia y de prevalencia⁵. En ella, la magnitud del daño hepático corre paralelo al consumo de alcohol; así una ingesta superior a 30 gramos (g) al día aumenta el riesgo de desarrollo CH de forma proporcional. Se estima que, la prevalencia de CH es de alrededor del 1% en personas que ingieren de 30 a 60 g de alcohol al día, incrementándose hasta el 5,7 % si el consumo es mayor de 100-120 g al día.

La infección por VHC presenta una amplia distribución³. La prevalencia mundial es del 3% (alrededor de 180 millones de personas), con una incidencia de 3 a 4 millones de casos nuevos al año y una mortalidad anual de 250.000 personas. En España, la prevalencia es de alrededor de 1 millón de infectados (2-3% de la población), con una incidencia anual de 2,3 casos por cada 100.000 habitantes. De manera global, puede considerarse como la causa principal de CH, de cáncer hepático y de indicación de trasplante hepático junto con la hepatopatía crónica de origen etílico. Aunque la historia natural de la infección es

muy variable de unos pacientes a otros, se estima que entre el 15% y el 30% de los pacientes con infección crónica por el VHC desarrollarán CH en un periodo aproximado de dos o tres décadas.

La infección por el VHB continúa representando un problema de salud pública mundial, a pesar de los avances en el tratamiento y en la prevención y de las campañas de educación, cribado y vacunación que se llevan a cabo en los países desarrollados¹³. Se estima que 2.000 millones de personas han sido infectadas en el mundo y que hay más de 450 millones de portadores del VHB, de los cuales entre el 15% y el 40% pueden desarrollar CH, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular⁴. Su distribución es universal, pero la prevalencia y las vías de transmisión varían geográficamente, siendo las áreas de mayor endemicidad Asia y África.

La hepatopatía grasa no alcohólica¹⁴ comprende un amplio espectro anatomoclínico que abarca desde la esteatosis hepática, sin datos de inflamación ni fibrosis, hasta la cirrosis grasa, que se desarrolla en individuos sin antecedentes de consumo etílico excesivo. En la actualidad se considera la causa más frecuente de hipertransaminasemia persistente y de cirrosis criptogenética. La prevalencia en población adulta de países occidentales se incrementa año a año y se estima en torno al 23%. En nuestro país, se supone que unos 9 millones de individuos son portadores de esta hepatopatía, en mayor o menor grado. Si bien la esteatosis hepática simple parece tener una evolución relativamente benigna, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es un proceso con claro potencial progresivo y tasas de

mortalidad semejantes a las de otras causas de enfermedad crónica del hígado.

La incidencia y las características de la hepatitis autoinmune (HAI) varían de unas regiones geográficas a otras. Existen pocos estudios epidemiológicos sobre HAI. En Europa, la incidencia oscila entre 0,1 a 1,9/100.000 habitantes y año, existiendo un predominio del sexo femenino. Es considerablemente menos frecuente en Japón, mientras que en EEUU la HAI es causa de enfermedad hepática crónica entre el 11 y el 23% de los casos¹⁵. Un estudio publicado en nuestro país¹⁶ comunicó datos de incidencia y prevalencia de HAI en el grupo de sujetos mayores de 14 años, siendo la incidencia media anual de HAI de 0,83 casos/100.000 y la prevalencia de 11,61 casos/100.000 habitantes.

II.1.3. Concepto de hipertensión portal

La HTP se define como el incremento patológico de la presión en la vena porta. En esta situación, el gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior aumenta por encima del límite superior de la normalidad, es decir, por encima de 5 mm Hg (los valores normales de GPVH son de 1 a 5 mm Hg). Cuando el GPVH se eleva por encima de 10 mm Hg (cifra a partir de la cual se desarrollan varices esófago-gástricas) la HTP se considera clínicamente significativa, en tanto que las complicaciones (hemorragia varicosa y ascitis) aparecen a partir de 12 mm Hg^{7,17}. Valores de GVPH entre 6 y 10 mm Hg se consideran como HTP subclínica.

La HTP se desarrolla progresivamente en el curso natural de la enfermedad hepática crónica y es su principal factor pronóstico, considerándose como la complicación más frecuente y relevante, en términos de morbi-mortalidad, de la CH, y es responsable de la aparición de varices esófago-gástricas, hemorragia de origen varicoso, ascitis, disfunción renal, encefalopatía porto-sistémica, hiperesplenismo y síndrome hepatopulmonar.

Aquellos pacientes que nunca han presentado una complicación de la CH se considera que se encuentran en una fase compensada de la enfermedad, con una tasa de mortalidad anual que oscila entre el 1 y el 3,4%, mientras que el desarrollo de hemorragia variceal, ascitis o encefalopatía hepática suponen el paso a una fase descompensada, en la cual la mortalidad se eleva por encima del 20%.

II. 2. Fisiopatología de la hipertensión portal

La HTP se desarrolla cuando aumenta la presión entre los dos extremos de un vaso sanguíneo del territorio portal. El GPVH viene determinado por el producto entre flujo vascular y la resistencia dentro del sistema venoso portal. En la circulación portal, esta resistencia resulta ser la suma de las resistencias parciales ejercidas por la vena porta, las vénulas portales intrahepáticas, los sinusoides, las venas centrolobulillares y las venas suprahepáticas^{18,19}.

En la CH, así como en la mayoría de las situaciones que cursan con HTP de origen no cirrótico, la HTP es el resultado de cambios en la resistencia vascular portal en combinación con cambios en el flujo sanguíneo en dicho territorio. La influencia del flujo y la resistencia en la presión vascular puede representarse por la fórmula de la Ley de Ohm, donde el gradiente de presión en la circulación portal (ΔP) es el resultado del producto entre el flujo portal (F) y la resistencia a dicho flujo (R):

$$\Delta P = F \times R$$

De este modo, incrementos en el flujo sanguíneo portal o en la resistencia vascular portal pueden contribuir al aumento de la presión venosa. La HTP casi siempre es resultado del incremento de ambos factores: el incremento de la resistencia vascular intrahepática y el aumento del flujo sanguíneo portal. Una excepción a este hecho es el desarrollo de fístulas arterio-venosas, donde en los estadios iniciales, la HTP se deriva únicamente del aumento del flujo venoso en ausencia de un incremento en la resistencia vascular.

En condiciones normales, la vena porta ofrece muy poca resistencia al flujo, siendo la microcirculación hepática el principal punto de resistencia. El hígado sano se caracteriza por presentar un gran árbol vascular de baja resistencia, mientras que en el hígado cirrótico existe un marcado aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal, factor determinante para el desarrollo de HTP. En nuestro

medio, la causa más frecuente de aumento de la resistencia vascular es la CH.

Hasta la década de 1970 del siglo pasado, la CH fue considerada como la etapa final irreversible de la enfermedad hepática. Como resultado, muchos pacientes con diversas formas de enfermedad hepática crónica progresaban al estado de cirrosis y sus complicaciones⁸.

A través de los años, numerosas evidencias han demostrado que la FH es un proceso potencialmente reversible^{20,21}. Investigaciones centradas en la celularidad, y en los mecanismos de formación de la matriz extracelular y su degradación, revelan una notable y compleja red de células que interactúan produciendo citoquinas y quimiocinas proinflamatorias. Hoy en día, no hay duda de que la FH es reversible. Esto no quiere decir que todas las fibrosis son igualmente reversibles. Así, es muy posible que la fibrosis intralobular perisinusoidal sea “más reversible” que la fibrosis septal, posiblemente debido a las diferencias observadas en los diferentes tipos de células mesénquimales que intervienen en cada caso. Lento o rápido, existen no pocas evidencias que demuestran que la FH es un proceso dinámico.

Como ya hemos comentado, el evento inicial para el desarrollo de HTP radica en un incremento en la resistencia al flujo portal, que en la cirrosis se localiza en la microcirculación hepática, concretamente en los sinusoides¹⁷. Este aumento de la resistencia al flujo venoso está causado principalmente por los cambios morfológicos en la arquitectura hepática secundarios a la fibrosis y a los nódulos de

regeneración. Pero además de este mecanismo estructural interviene otro mecanismo dinámico y reversible que es responsable del 20-30% del incremento de la resistencia intrahepática, y que resulta del aumento del tono sinusoidal secundario a la contracción de los miofibroblastos portales y septales, las células estrelladas y las vénulas portales. Este aumento en el tono vascular intrahepático es consecuencia del desequilibrio entre los estímulos causados por una serie de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. En la cirrosis existe una disminución en la producción intrahepática de óxido nítrico junto con un aumento en la actividad de sustancias vasoconstrictoras endógenas tales como la endotelina, el estímulo alfa-adrenérgico, los leucotrienos, el tromboxano A y la angiotensina II¹⁸.

El segundo factor que contribuye al incremento de la presión portal es el incremento del flujo venoso secundario a la vasodilatación arteriolar esplácnica, fenómeno que se observa en estadios más avanzados de la CH²². El aumento del aporte sanguíneo al territorio venoso portal mantiene y agrava la HTP establecida, y explica porqué persiste pese a la formación de colaterales portosistémicas. Este hiperaflujo venoso es consecuencia del incremento en la concentración de sustancias vasodilatadoras circulantes, de la excesiva producción local de vasodilatadores endoteliales y de una respuesta vascular deprimida a los vasoconstrictores endógenos.

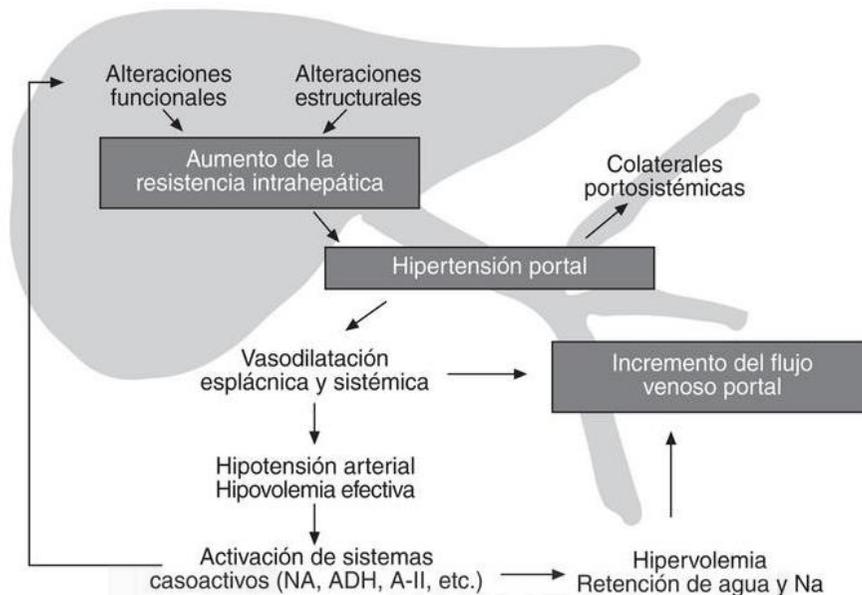


Figura 1. Resumen de la fisiopatología de la HTP²³.

En la fisiopatología de la HTP se han descrito mecanismos dinámicos, no acompañados de alteraciones estructurales, que se han revelado como potencialmente reversibles. En este sentido, se ha establecido que el óxido nítrico es un factor clave para la aparición de las alteraciones hemodinámicas asociadas a la CH y a la HTP¹⁹. Las alteraciones hemodinámicas inducidas por el óxido nítrico y sus derivados en la circulación intrahepática y en la vascularización esplácnica y sistémica son opuestas. Así, en la CH, se observa un marcado descenso en la síntesis de óxido nítrico intrahepático que se traduce en una vasoconstricción y un aumento del tono vascular intrínseco, además de la pérdida de los efectos antitrombóticos y antiaterogénicos, observándose además una reducción de sus propiedades antioxidantes, antiproliferativas y antiinflamatorias. Por el

contrario, en la vascularización esplácnica y sistémica, en la CH, se produce un marcado aumento de la síntesis de óxido nítrico y sus derivados que condiciona una vasodilatación arterial que juega un papel crucial en la aparición de la circulación hiperdinámica típica de la CH en estadios avanzados.

La circulación hiperdinámica es un síndrome causado por alteraciones en los sistemas vasculares sistémico y esplácnico que rápidamente son compensadas por cambios en el gasto cardíaco²². Este estado de circulación hiperdinámica se encuentra ya presente mucho antes de la aparición de manifestaciones clínicas. En la HTP, la reducción progresiva de las resistencias periféricas es más lenta, produciéndose mecanismos compensatorios, tales como la reabsorción del sodio y la retención de agua por el riñón, que junto con la expansión del volumen plasmático juegan un papel fundamental en la perpetuación y agravamiento del síndrome hiperdinámico. Es por ello que la vasodilatación inicial que se produce en la circulación esplácnica y la respuesta del corazón están directamente relacionadas con la combinación de la vasodilatación esplácnica y la expansión del volumen plasmático a través de los cortocircuitos porto-sistémicos. Se produce entonces una disminución del flujo sanguíneo portal efectivo, que es engañosa porque no se tiene en cuenta el flujo desviado a través de las colaterales porto-sistémicas. Periféricamente se produce un estado hiperdinámico renal y cerebral. Inicialmente, el riñón responde a la hipovolemia percibida mediante la retención de sodio y agua. En la cirrosis compensada se mantiene la presión de perfusión arterial a pesar de la vasodilatación arteriolar progresiva, el aumento de volumen

intravascular y el aumento del gasto cardiaco. Pero con la progresión de la enfermedad, la vasodilatación periférica se acentúa y el gasto cardiaco se incrementa hasta que finalmente la respuesta cardiaca no es suficiente para mantener la presión de perfusión y el flujo renal. Este descenso en la presión de perfusión renal condiciona la activación del sistema renina-angiotensina que produce una vasoconstricción arteriolar renal que favorece el desarrollo de insuficiencia renal funcional y, en el último extremo, del síndrome hepatorenal²⁴.

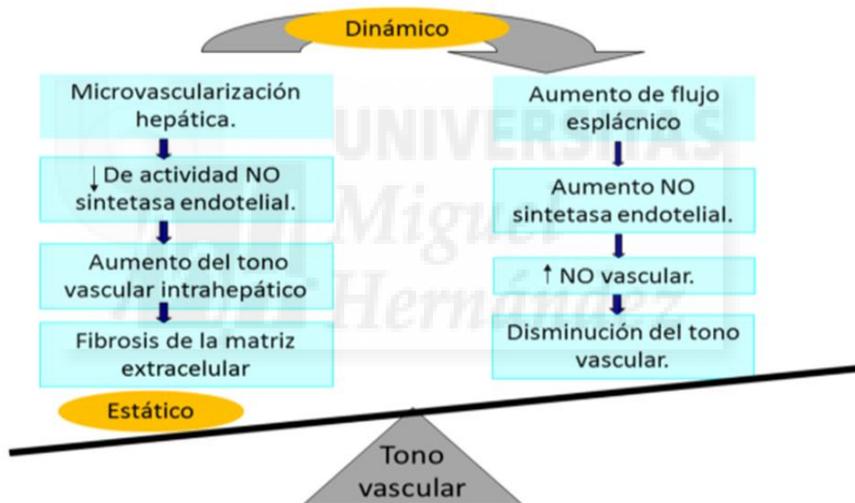


Figura 2. Componente dinámico del aumento de resistencia hepática en la CH. En la CH se produce un aumento en el tono vascular hepático al romperse el equilibrio entre los factores vasoconstrictores (aumentados) y los factores vasodilatadores (disminuidos).

II. 3. Etiología y clasificación de la hipertensión portal

La HTP puede originarse por cualquier proceso que interfiera en el flujo venoso a cualquier nivel del sistema venoso portal. Así, la clasificación etiológica de la HTP está basada en la localización anatómica del proceso que interfiere el flujo en el sistema venoso portal. Se distingue así tres tipos: prehepática (enfermedades que afectan a la vena porta, esplénica o mesentérica), intrahepática (enfermedades hepáticas agudas y crónicas), y posthepática (enfermedades que interfieren el drenaje venoso hepático). La forma intrahepática se divide a su vez en presinusoidal (afectación de vénulas portales), sinusoidal (afectación de los sinusoides) y postsinusoidal (afectación de las venas centrolobulillares)²⁵.

La CH es la causa más frecuente de HTP en todo el mundo, seguido a gran distancia por la esquistosomiasis hepática, sumando entre ambas más del 90% de los casos. El diez por ciento restante lo constituye una miscelánea de enfermedades comúnmente denominadas como HTP no cirrótica, entre las que destacan: la hipertensión portal idiopática (causa más común de HTP intrahepática no cirrótica que es rara en nuestro medio pero frecuente en Asia) y la trombosis del eje espleno-portal (la causa más frecuente HTP prehepática en nuestro medio).

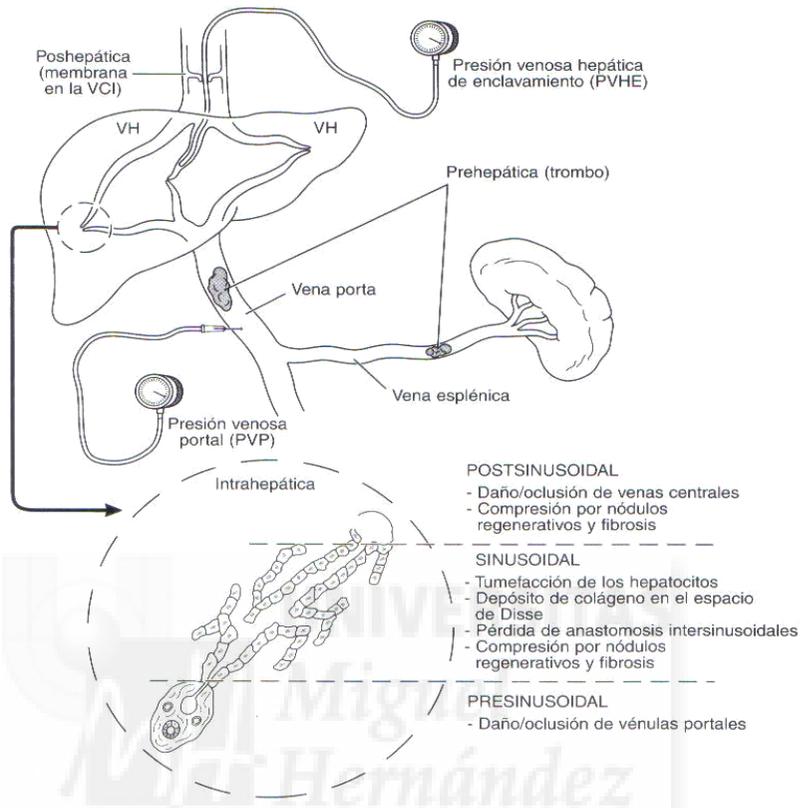


Figura 3. Evaluación de la hipertensión portal con medición de presiones²⁶.

La obstrucción de la vena porta es la segunda causa de HTP por orden de frecuencia, y puede ser idiopática o aparecer como consecuencia de la CH, infecciones, pancreatitis o traumatismos abdominales. La trombosis de la vena porta puede aparecer en diversos estados de hipercoagulabilidad, como la policitemia vera, la trombocitemia esencial y los déficits de proteína C, proteína S o antitrombina III. La trombosis de la vena porta puede ser idiopática aunque algunos de los pacientes así clasificados pueden padecer un

trastorno mieloproliferativo oculto. La trombosis de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) y la enfermedad venooclusiva son causas relativamente raras de HTP.

En la HTP prehepática el obstáculo al flujo se encuentra a nivel del propio tronco venoso, antes de que se produzca la ramificación intrahepática de la vena porta. Las causas pueden dividirse en: intrínsecas, por infección bacteriana de la pared venosa en forma de trombosis bacteriana e inflamación del tronco de la vena, y extrínsecas, cuando el crecimiento de las estructuras próximas da lugar a la compresión con reducción progresiva del calibre de la porta que conduce, con menos frecuencia, a su obstrucción completa. Cuando la trombosis portal se produce en una etapa precoz, la obstrucción de la vena porta es seguida de la recanalización del plexo venoso accesorio (venas epiplóicas, periportales, y perihiliares), en un intento por salvar el obstáculo, sufriendo cambios histológicos irreversibles.

En la HTP intrahepática se produce un obstáculo al flujo a nivel del árbol portal intrahepático. Para que ocurra es necesario que se alteren todas sus ramas, caso contrario se producirá una circulación vicariante. Según el nivel en que se afecta el lobulillo hepático se diferencian:

a) HTP intrahepática presinusoidal: obstrucción del sistema venoso perilobulillar a nivel de los espacios porta por reacción fibrótica difusa de tejido conectivo que rellena estos espacios, en ocasiones por

compresión de las pequeñas ramas portales por granulomas o por infiltrados celulares de forma nodular.

b) HTP intrahepática postsinusoidal: la enfermedad crónica más característica de este grupo es la CH. Se produce un crecimiento de tejido fibrótico y de nódulos de regeneración a nivel intralobulillar que alteran la arquitectura normal lobulillar por desplazamiento y compresión del plexo sinusoidal, dificultando el aporte sanguíneo portal a la célula hepática al que suple el rico plexo arterial. Como consecuencia de esto se desarrollan conexiones entre las ramas de distribución intrahepática de la arteria hepática y de la vena porta, así como de éstas con el lecho venoso suprahepático.

En la HTP posthepática el obstáculo se localiza en las venas suprahepáticas, fuera del propio parénquima hepático. Se produce una destrucción de los troncos venosos en forma directa o indirecta al afectarse éstos por compresión de la vena cava inferior a este nivel. El síndrome clínico correspondiente es el síndrome de Budd-Chiari. Cuando la presión se eleva en la aurícula derecha como consecuencia de una pericarditis constrictiva o un *cor pulmonale* crónico se puede producir un cuadro similar al de la obstrucción de la vena cava inferior.

La HTP esquistomiásica es un problema médico muy prevalente en algunos países como Brasil. El *Schistosoma mansoni* es un tremátodo digenético, parásito del humano y de algunos mamíferos. Durante la fase de migración de los esquistosomas, éstos se dirigen al hígado, donde mueren formando pequeños focos necróticos-exudativos

que curan sin dejar vestigios. La migración de los huevos (viables o no) produce reacciones de mayor magnitud: en el sistema portal ocasionan lesiones necrótico-exudativas asociadas a periflebitis y pileflebitis granulomatosas crónicas fibrosantes. Esta intensa neoformación conectivovascular se extiende y rodea las ramas terminales de la vena porta a manera de un manguito. Los huevos también pueden penetrar en el tejido conectivo determinando una intensa inflamación granulomatosa periportal o bien dirigirse a las ramas vasculares pequeñas, causando la oclusión de las mismas.

Los diferentes tipos de HTP presentan diferentes características hemodinámicas cuando medimos el GPVH (tabla I). En condiciones normales la presión sinusoidal es ligeramente inferior (alrededor de 1 mm Hg) a la presión portal. Cuando existen procesos que distorsionan la microcirculación hepática, aumentando la resistencia vascular en los sinusoides y en las vénulas hepáticas, la presión sinusoidal se eleva; como consecuencia aumenta la presión portal, que es idéntica a la presión suprahepática enclavada (HTP intrahepática sinusoidal). Sin embargo, si la alteración de la arquitectura hepática afecta de forma predominante a las pequeñas ramas de la vena porta, como ocurre en la esquistosomiasis, la presión sinusoidal no se eleva a pesar de que la presión portal esté aumentada (HTP intrahepática presinusoidal).

Tabla I. Características hemodinámicas de los diferentes tipos de HTP.

Características hemodinámicas de los diferentes tipos de HTP				
Tipo HTP	PP	PSE	PSL	GPVH
Prehepática	Aumentada	Normal	Normal	Normal
Intrahepática presinusoidal	Aumentada	Normal	Normal	Normal
Presinusoidal mixta	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada
Sinusoidal	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada
Postsinusoidal intrahepática	Aumentada	Aumentada	Normal	Aumentada
Posthepática	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Normal

PP: presión portal; PSE: presión suprahepática enclavada;
 PSL: presión suprahepática libre; GPVH: gradiente de presión venoso hepático

II. 4. Medición de la presión portal

La HTP es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con enfermedad hepática crónica por su papel central en la fisiopatología de las complicaciones de la hepatopatía avanzada. Las manifestaciones clínicas de la HTP pueden aparecer cuando el GPVH aumenta por encima del umbral de 10 mm Hg.

En la medición de la HTP se usa diversas técnicas. Unas van dirigidas a medir la presión portal, mientras que otras permiten la visualización del sistema venoso portocolateral, la valoración del flujo sanguíneo portal y colateral y el grado de cortocircuito portosistémico. Dado su carácter “invasivo” se han desarrollado técnicas no invasivas

para la valoración de la HTP, tales como la valoración de ciertos parámetros clínicos, pruebas de laboratorio e imagen. En este sentido destacan, por su amplia difusión e inocuidad, la ecografía hepática y la EH.



II. 4.1. Métodos invasivos

Existen técnicas que permiten medir la presión en cualquier punto del territorio portal. Todas ellas son invasivas, en mayor o menor grado, por lo que, al elegir la técnica a emplear en un paciente determinado se debe valorar la utilidad de la información que se obtendrá y el riesgo de la exploración, cayendo en desuso la mayoría de ellas en los últimos años.

a. Presión Esplénica:

Consiste en medir la presión en los sinusoides esplénicos mediante la punción percutánea del bazo. La presión esplénica refleja estrechamente la presión portal (a la que sobrepasa en 0,5-1 mm Hg), que está elevada en todas las formas de HTP. El método es simple pero tiene dos inconvenientes: en primer lugar existe un riesgo de ruptura del bazo y en segundo lugar no permite expresar los resultados en forma de gradiente de presión. Esta técnica apenas se usa en la actualidad^{27,28}.

b. Cateterismo de la Vena Porta:

En el transcurso de una laparotomía es posible cateterizar la vena porta a partir de una de las ramas de la vena mesentérica superior. Esta técnica tiene obviamente una aplicación muy limitada. Existen tres variantes de este método: la repermeabilización de la vena umbilical o

paraumbilical, la punción transhepática de la vena porta y el abordaje transhepático por vía yugular.

c. Cateterismo de las venas suprahepáticas.

En el estudio de La Mura²⁹ se demostró que la medición del gradiente de presión auricular, que es el gradiente entre la presión venosa hepática en cuña y la presión en la aurícula derecha, no debe ser utilizado para el cálculo del GPVH en pacientes con CH, dado que este parámetro está muy influido por el aumento de la presión intrabdominal.

El cateterismo de las venas suprahepáticas³⁰ es la técnica más simple y con menor riesgo para la evaluación hemodinámica de la HTP. Consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática. La vía de abordaje más utilizada es la punción de la vena femoral o de la vena yugular interna. Con la punta del catéter en el interior de la vena suprahepática -sin ocluirla-, se registra la presión suprahepática libre (PSL). A continuación se avanza el catéter a fondo en la vena suprahepática hasta “enclavarlo”, es decir, hasta ocluir con el catéter la luz de la vena suprahepática, y se registra la presión suprahepática enclavada (PSE). Generalmente la PSE se mide por medio de catéteres provistos de un balón en su extremo distal, lo que permite ocluir la vena suprahepática y medir la PSE al insuflar el balón, y al deshincharlo se registra la PSL. La diferencia entre ambas representa el gradiente de presión en las venas suprahepáticas. Por su simplicidad, ausencia de riesgo y por la riqueza de información que

proporciona, el cateterismo de las venas suprahepáticas con medición del GPVH debe ser siempre la técnica de elección empleada en el estudio hemodinámico de un paciente con HTP. Hasta tal punto ello es cierto, que la HTP se clasifica de acuerdo con los resultados obtenidos en esta exploración, tal como se especificó en la tabla I, que muestra las características hemodinámicas de los diferentes tipos de HTP.

II. 4.2. Métodos no invasivos para medir la hipertensión portal

Los principales signos clínicos de la HTP son la esplenomegalia, la circulación colateral a nivel de la pared abdominal, las arañas vasculares, la ascitis y los edemas en las extremidades inferiores. Excepto la presencia de ascitis, ninguno de estos signos es lo suficientemente sensible y específico para el diagnóstico de HTP.

Respecto a los valores del laboratorio, aunque su valor predictivo está lejos de ser ideal, varios estudios han mostrado, en pacientes con CH, que la plaquetopenia se correlaciona de forma independiente con la prevalencia y el tamaño de las varices esofágicas^{31,32}.

Un estudio valoró específicamente la correlación entre el GPVH y los recuentos de plaquetas³³. Si bien se evidenció una correlación débil entre la presencia de trombopenia y el GVPH, no la hubo entre los cambios del GPVH y las variaciones en los recuentos de plaquetas. Por otra parte, tampoco se identificó un punto de corte en los valores de

los recuentos de plaquetas que permitiera identificar a los pacientes con HTP clínicamente significativa. Así, se observó un GPVH mayor de 10 mm Hg en pacientes con y sin trombopenia significativa ($<100.000/\mu\text{l}$). Giannini³¹ observó en su estudio que un cociente entre el recuento de plaquetas y el diámetro del bazo mayor de 909 tenía un valor predictivo negativo del 100%, para la presencia de varices esofágicas. Este índice podría ayudar a reducir el número de endoscopias realizadas para la detección de varices esofágicas.

Otro estudio de Berzegotti³⁴ sugirió que la albúmina sérica, el INR y los niveles de ALT son predictores independientes de HTP en pacientes con CH compensada.

II.4.2.1. Ecografía abdominal

La ecografía abdominal es la primera técnica que se ha de utilizar para el estudio de la HTP pues permite observar, con un alto grado de precisión, si existen o no malformaciones o trombosis en el eje esplenoportal, lo que descarta o confirma la presencia de un obstáculo prehepático. Al mismo tiempo, permite obtener una valiosa información sobre el tamaño del bazo, la presencia de ascitis y de colaterales y, lo que es más importante, si existe o no datos que siguieran la presencia de una hepatopatía asociada.

Los signos ecográficos de HTP son directos e indirectos³⁵. La mayoría de los cuales tiene una elevada especificidad, pero una baja sensibilidad para el diagnóstico de HTP. Por ello, la aparición de un

signo o de una combinación de signos permite establecer con seguridad el diagnóstico de HTP, si bien su ausencia no la descarta.

a. Signos directos:

- Dilatación del sistema venoso esplenoportal³⁶: la constatación de una vena porta > 13 mm, de una vena esplénica > 12 mm, y de una vena mesentérica superior > 11 mm tienen una especificidad cercana al 100%, pero una sensibilidad de sólo el 58%. Esta baja sensibilidad se debe a la gran variabilidad observada en el tamaño del eje esplenoportal, que está determinado, entre otros factores, por el hábito corporal. Por otro lado, una vena porta de tamaño normal no excluye la existencia de HTP.

- Calibre fijo de la vena esplénica y de la vena mesentérica superior con los movimientos respiratorios: una variación menor del 10% en el calibre de la vena esplénica y de la vena mesentérica superior en inspiración y espiración tiene una elevada especificidad (97%) aunque una baja sensibilidad (65%) para el diagnóstico de HTP³⁷.

- Colaterales venosas portosistémicas: están consideradas como el signo más específico de la HTP. Su sensibilidad es tan sólo del 45% pero su especificidad alcanza el 100%. Sin embargo, en los estadios iniciales de la CH pueden no ser evidentes. La vía más habitual para el desarrollo de colaterales es la vena coronaria o la vena gástrica izquierda, que sale de la vena porta o de la vena esplénica a nivel del

lóbulo hepático izquierdo y se extiende a lo largo de la curvatura menor del estómago. Las colaterales a expensas de las venas gástricas cortas se identifican en el flanco izquierdo, entre el bazo y la curvatura mayor gástrica. La recanalización de la vena umbilical, en el lóbulo hepático izquierdo, es otra colateral frecuente. Los cortocircuitos esplenorrenales se visualizan junto al polo inferior del bazo, los gastrorrenales en el polo superior del bazo y los portocava junto al hígado.

b. Signos indirectos:

La esplenomegalia ecográfica (un diámetro longitudinal del bazo mayor a 13 centímetros) es el hallazgo que se encuentra con mayor frecuencia asociado a la HTP y a la presencia de varices esofágicas. Aunque no es específico de la HTP su aparición tiene un elevado valor diagnóstico.

La ascitis, el derrame pleural y el engrosamiento de la pared vesicular, junto con otros signos ecográficos presentes en el parénquima hepático sugestivos de CH, facilitan el diagnóstico de HTP.

Los valores de velocidad media portal inferiores a 10-11 cm/s, medidos mediante ecografía doppler, se pueden considerar patológicos y por tanto, diagnósticos de HTP. La presencia de un flujo portal enlentecido, con una velocidad media inferior a 10 cm/s, o la reducción del mismo en determinaciones seriadas se ha observado en sujetos con mayor riesgo de muerte por insuficiencia hepatocelular.

Un estudio valoró los hallazgos de la ecografía doppler abdominal en la HTP, tales como la presencia de vasos de circulación colateral, la inversión del flujo en el sistema portal y la presencia de ascitis en pacientes con CH, que resultaron signos 100% específicos de HTP³⁸.

Se ha sugerido por algunos autores que la ecografía doppler podría ser el método de elección para evaluar con precisión la presión venosa portal, pues sería útil para el diagnóstico de la HTP y permitiría evaluar el pronóstico de los pacientes, así como monitorizar la respuesta a la terapia para disminuir la presión portal.

Respecto a este último punto, en un estudio reciente, Baik³⁷ sugirió que una medición cualitativa no invasiva con ecografía doppler no solo puede ser utilizada para el diagnóstico de HTP, sino para monitorizar el tratamiento de la misma. Halpern³⁶ sugirió que el uso de agentes de contraste con microburbujas permite realizar una estimación cuantitativa no invasiva de las presiones intravasculares mediante ecografía, de forma que el trazo de la onda doppler venosa hepática sería de gran valor para la valoración de la respuesta a los medicamentos administrados para tratar la HTP.

II.4.2.2. Elastografía hepática de transición

Se ha demostrado que la medida de la rigidez hepática mediante EH, tiene una elevada precisión para el diagnóstico de fibrosis avanzada y CH, por lo que podría ser un método no invasivo, fácil y reproducible para estimar el grado de HTP³⁹.

Varios estudios han observado una elevada correlación entre el grado de la rigidez hepática medido mediante EH y el GPVH⁴⁰⁻⁴³. Este punto será desarrollado en el apartado específico de la EH al ser objetivo del estudio.

II.5. Medición de la hipertensión portal mediante el gradiente venoso hepático

A continuación se detallan los pasos a seguir para realizar el estudio hemodinámico hepático a través de la medición del GPVH mediante cateterismo de las venas suprahepáticas^{28,30}.

1. Preparación del paciente

Se realiza una anamnesis detallada que debe incluir la evaluación de posibles alergias y comorbilidades, defectos anatómicos cervicales y torácicos, canalización previa de vías centrales y toma de fármacos que alteren la hemodinámica hepática y/o sistémica. Se realiza un examen físico y se revisan las pruebas de imagen recientes,

incluyendo una radiografía de tórax. Por último, se debe disponer de un hemograma y un estudio de coagulación recientes. En pacientes cirróticos existe un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, de este modo cifras superiores a 60.000 plaquetas aseguran una producción de trombina adecuada.

El paciente debe firmar un consentimiento informado de la técnica, que se le ofrecerá por escrito, en el que se hace énfasis en las posibles complicaciones y en su frecuencia. Se recomiendan al menos seis horas de ayuno previas a la práctica a la técnica.

2. Canalización de la vía central

El proceso debe ser estéril y por ello se seguirán escrupulosamente las normas de asepsia y antisepsia. Se debe realizar monitorización electrocardiográfica, pulsioximétrica y de la presión arterial.

La elección del acceso vascular dependerá de la preferencia y experiencia del explorador. Habitualmente, el acceso vascular se realiza a través de la vena yugular o femoral. La primera permite la realización de una biopsia transyugular y hace más sencillo el cateterismo de las venas suprahepáticas; sin embargo, es incómoda porque restringe los movimientos cervicales del paciente durante el procedimiento. La vía femoral no permite la realización de biopsias pero es más cómoda para el paciente.

3. Medición del gradiente de presión venosa hepática

El cateterismo de las venas suprahepáticas es un procedimiento seguro, con una incidencia baja de complicaciones y una tasa de éxitos cercana al 95%.

El fundamento físico de la medición del GPVH está basado en la oclusión de una vena suprahepática con un catéter, creando así una columna de sangre que transmite la presión del territorio vascular precedente, en este caso el territorio sinusoidal^{44,45}. En la CH, las conexiones intersinusoidales están distorsionadas por el depósito de colágeno, por la presencia de nódulos regenerativos y por microtrombosis, lo que impide que la presión de la columna de sangre se disipe entre los sinusoides, manteniéndose constante desde la punta del catéter hasta la porta. De este modo, la PSE es virtualmente igual a la PP.

La introducción del catéter balón mostrará mediciones repetidas sin cambios de posición o intercambios, aumentando la reproducibilidad de las mediciones.

Localización. La vena escogida para la medición debe permitir una estimación fiable del GPVH. Habitualmente, aunque esto no es imprescindible, se prefiere la vena suprahepática derecha para que los resultados estén basados en una cantidad más representativa del parénquima hepático. Una vez elegida la posición del catéter, se debe hinchar el balón e inyectar contraste para comprobar el enclavamiento y descartar la presencia de estenosis y fístulas veno-venosas, así como

para evitar las mediciones cerca de confluencias venosas hepáticas que impidan la correcta interpretación de los resultados. La diferencia entre la PSE y la vena cava inferior no debe superar 1 mm de Hg; en caso contrario, deberá tenerse en cuenta esta última para la realización de los cálculos.

Tiempo. Con carácter orientativo, serán suficientes mediciones con una duración de al menos 15 segundos para la presión suprahepática libre y de 60 segundos para la presión suprahepática enclavada. El objetivo es obtener un trazado estable y reproducible que permita realizar estimaciones precisas de la presión.

Precisión y reproducibilidad. Se realizarán mediciones repetidas para confirmar la reproducibilidad de los resultados y verificar el correcto enclavamiento del catéter. Pequeños cambios en los valores del GPVH pueden tener una gran relevancia pronóstica y no deben escatimarse esfuerzos ni tiempo para obtener estimaciones precisas. La presencia de contraste intravascular puede sobrestimar el valor real del GPVH y debe eliminarse siempre antes de una nueva medición.

Calidad del trazado. La PP tiene un patrón manométrico con características venosas, de modo que sus valores oscilan entre 1 a 40 mm de Hg. La utilización de una escala de medida adecuada (p. ej. 1 mm de Hg = 1 mm) facilita la identificación de patrones hemodinámicos hepáticos. En este contexto, las escalas utilizadas para la medición de la presión arterial son claramente inadecuadas. Así

mismo, una velocidad de registro lenta (< 5 mm/s; óptima: 1-2 mm/s) asegura una interpretación precisa del trazado. Por último, no deben realizarse estimaciones en función de los registros digitales de la pantalla, porque representan las presiones en un momento concreto del estudio. Los resultados expresados como la media de los valores registrados durante un intervalo de tiempo estiman de forma más precisa las presiones.

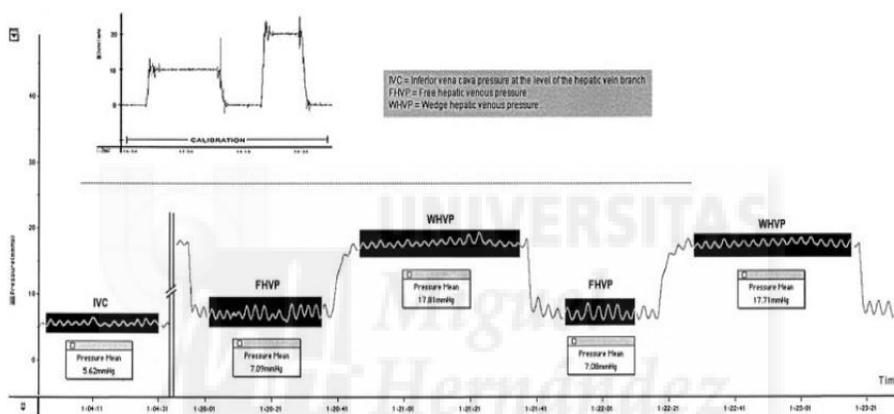


Figura 4. El transductor de presión debe calibrarse (imagen superior). Los trazos deben ser largos, estables y registrados en una velocidad lenta. Se registran las presiones medias de la vena cava inferior (IVC), presión suprahepática libre (FHVP) y presión suprahepática enclavada (WHVP), en imagen inferior.⁴⁵

4. Cuidados posteriores.

Al retirar el introductor debe comprimirse la zona de punción durante el tiempo necesario para evitar la formación de hematomas. Se recomienda mantener la cabecera de la cama en ángulo de 45°, así como realizar un control estricto de los signos vitales y la vigilancia del punto de entrada durante, al menos, dos horas tras la práctica del

procedimiento. El cuidado posterior a la técnica debe realizarse por personal entrenado para la detección de las posibles complicaciones, especialmente si se ha realizado una biopsia hepática transyugular. En el Hospital General Universitario de Alicante el control de los pacientes tras la práctica del procedimiento se realiza en la Unidad de Corta Estancia de Hepatología, que funciona como hospital de día.

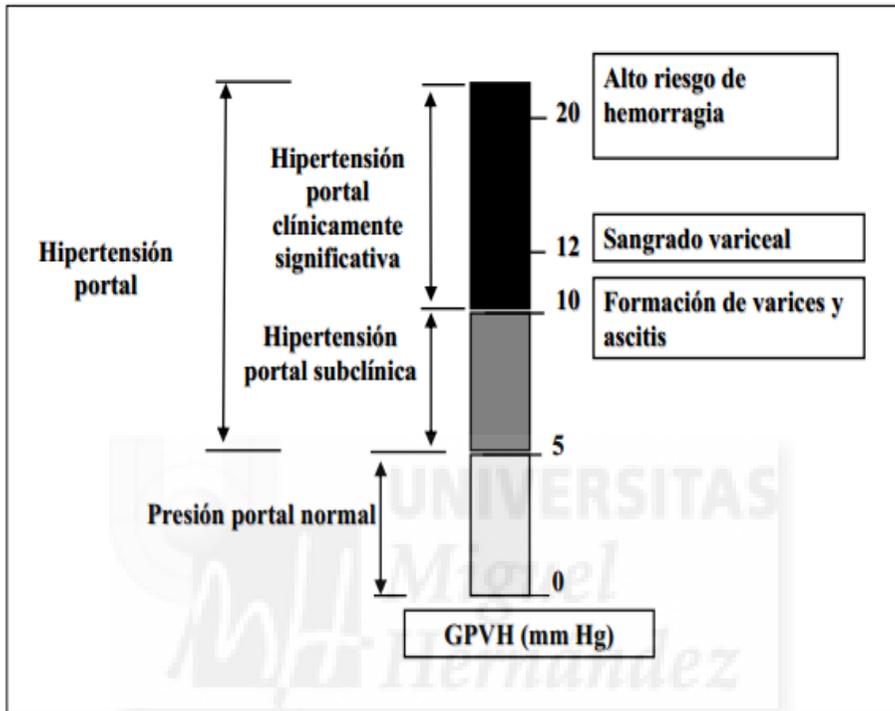
5. Complicaciones

Las más frecuentes son las derivadas de la punción cervical: sangrado por el punto de entrada, hematomas (en ocasiones de gran tamaño, con afectación de estructuras vecinas), dolor local, disfonía, parestesias del miembro superior y ocasionalmente síndrome de Horner, por lesión del simpático cervical. Sin embargo, suelen resolverse espontáneamente y son menos frecuentes con el uso de la punción guiada por ecografía.

II.6. Valor pronóstico de la medida del gradiente venoso hepático.

La HTP es responsable de la mayoría de las complicaciones graves de la CH: la hemorragia gastrointestinal por varices gastroesofágicas, la ascitis, la disfunción renal, la encefalopatía hepática y el hepatocarcinoma. Dado el impacto de las complicaciones, la HTP representa la principal causa de muerte y de trasplante hepático en los pacientes cirróticos⁴⁶.

Figura 5. Relación entre el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) y el desarrollo de complicaciones de la HTP en pacientes con cirrosis



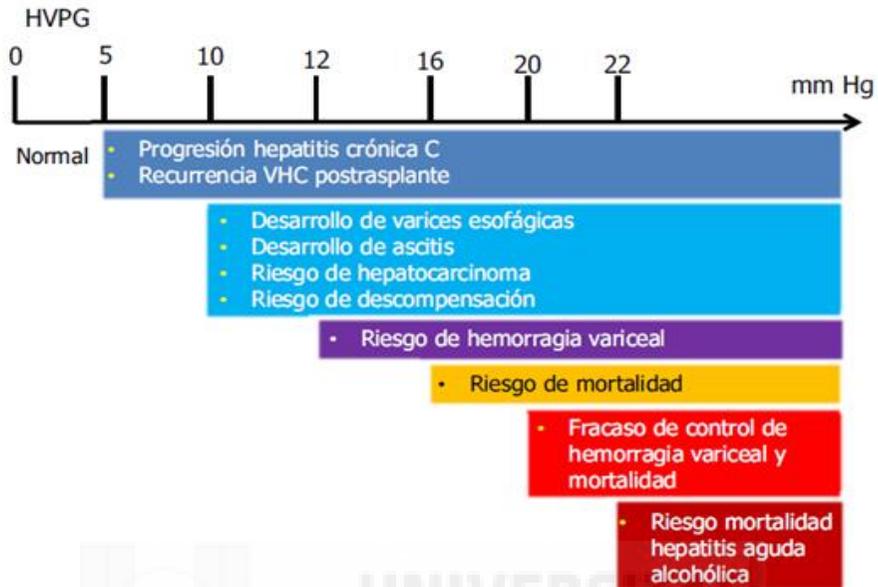
Es de sobra conocido desde hace años que el GPVH es un factor predictor independiente de disminución de supervivencia de pacientes con cirrosis. De modo inverso, la ausencia de HTP se asocia a un mejor pronóstico⁴⁶⁻⁴⁸.

Los trabajos que valoran la información pronóstica derivada de la medida del GPVH se clasifican en estudios transversales y estudios de seguimiento.

Los estudios transversales analizan, de forma puntual en un momento dado, la relación entre el valor del GPVH y la aparición de un evento determinado. Estos estudios han demostrado que se requiere una cifra de GPVH mayor de 10 mm Hg para que se desarrollen varices y hemorragia de origen varicoso⁴⁹. Se acepta que los pacientes con un valor de GPVH mayor de 10 mm Hg tienen hipertensión portal clínicamente significativa. Así mismo, se ha demostrado un incremento progresivo de los valores de GPVH en pacientes sin ascitis, con ascitis y con antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea.

Los estudios de seguimiento de HTP valoran la incidencia de eventos de interés en función de las cifras basales de una única medida o de los cambios observados tras medidas repetidas del GPVH. Estos estudios permiten conocer la capacidad del GPVH para predecir el desarrollo de complicaciones asociadas con la HTP⁵⁰⁻⁵⁵.

Figura 6. Valor pronóstico del GPVH⁵⁶



II. 6.1. Desarrollo de varices

Un ensayo clínico valoró el papel del GPVH en la predicción del desarrollo de varices en pacientes tratados con beta-bloqueantes no cardioselectivos, con la intención de realizar profilaxis del desarrollo de varices en pacientes con cirrosis. Dicho estudio también estimó la capacidad de una medida basal y de medidas secuenciales posteriores del GPVH para predecir el desarrollo de varices esofagogástricas⁵⁷. Los autores no pudieron demostrar la relación entre el aumento del GPVH y el desarrollo de varices, si bien, durante el seguimiento, se apreció una marcada asociación entre el valor del GPVH y la incidencia de varices.

II. 6.2. Hemorragia por varices

La hemorragia aguda de origen varicoso es una complicación grave de la CH que ensombrece el pronóstico de los pacientes con CH. La mortalidad sigue siendo muy elevada (15-20%)⁵⁸.

Un valor elevado del GPVH se asocia con un mayor riesgo de hemorragia por varices esofágicas⁵⁸. Por otra parte, la medición del GPVH realizada durante las primeras horas del episodio hemorrágico aporta información pronóstica; así, un valor umbral de 20 mm Hg se asocia con un mayor riesgo de recidiva hemorrágica y muerte^{57,58}.

II. 6.3. Profilaxis primaria y secundaria

Dado que un GPVH > 10 mm Hg presenta un mayor riesgo de descompensación y muerte, se han propuesto terapias preventivas con la intención de reducir la PP por debajo de dicho umbral⁵⁹.

La monitorización del GPVH se ha mostrado de gran utilidad en la profilaxis primaria y secundaria de la hemorragia varicosa⁵². Los pacientes que tras tratamiento farmacológico alcanzan una reducción del GPVH por debajo de un valor umbral de 12 mm de Hg, o al menos de un 20% con respecto al valor basal, tienen una menor incidencia de recidiva hemorrágica y de mortalidad^{60,61}. El metanálisis de Albillos (incluyó 10 estudios heterogéneos con 595 pacientes) postuló que la medición del GPVH es útil para valorar la eficacia de los fármacos utilizados en la profilaxis de la hemorragia por varices y además proporciona una valiosa información pronóstica⁶². En estos estudios se

observó que uno de los factores con mayor capacidad pronóstica es el tiempo entre las medidas del GPVH, de manera que cuanto mayor es el intervalo entre las medidas, menor es el poder predictivo de las variaciones del GPVH. Además, la capacidad pronóstica de la respuesta hemodinámica a los fármacos no se limita a la hemorragia digestiva varicosa sino también al riesgo de aparición de ascitis o su empeoramiento, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática⁶³⁻⁶⁵.

Estudios recientes también sugieren que los pacientes que, después de recibir un bolus intravenoso de propranolol (“estudio hemodinámico agudo”), muestran una caída en el GPVH del 10% a los 15 minutos de la infusión respecto del valor inicial, tienen también un menor riesgo de sangrado y de muerte^{66,67}.

En el estudio de De Madaria⁶⁸, que incluyó 36 pacientes, no se observó diferencias en el patrón hemodinámico hepático entre los pacientes a los que se realizó un estudio hemodinámico agudo (infusión en un solo acto de propranolol intravenoso) y los que recibían tratamiento con propranolol oral durante los tres meses previos a la determinación del GPVH.

II. 6.4. Descompensación

Se ha valorado de forma aislada el papel de la medición del GPVH en la predicción de otras complicaciones asociadas con la HTP distintas de la hemorragia por varices.

La identificación de los pacientes con mayor riesgo de descompensación tiene gran relevancia clínica, pues constituye la población que tiene mayor beneficio potencial derivado de la implantación de medidas preventivas.

Los pacientes que se descompensan clínicamente tienen un mayor GPVH que los pacientes sin antecedentes de descompensación. Así, los pacientes con HTP clínicamente significativa tienen un riesgo de descompensación seis veces mayor que los enfermos con cifras por debajo de ese umbral de presión⁵⁵.

II. 6.5. Supervivencia

En diferentes estudios se ha valorado, en pacientes con CH compensada y descompensada, el papel pronóstico del GPVH como predictor de supervivencia^{64,65,69}. Una revisión sistemática¹ publicada recientemente observó, con un elevado nivel de evidencia, que en los pacientes cirróticos con HTP, la reducción absoluta del GPVH por debajo de 12 mm de Hg, o un descenso mayor del 20% con respecto al valor basal, reducía significativamente el riesgo de sangrado. Y lo que es más importante, una reducción del GPVH mayor del 20% se asociaba con una mayor supervivencia y reducción del riesgo de muerte.

II. 6.6. Hepatocarcinoma

Los pacientes con CH tienen un riesgo aumentado de desarrollar un hepatocarcinoma, que constituye hoy por hoy la causa más importante de muerte en este grupo de población.

Se ha demostrado que, en pacientes con CH e HTP pero sin varices en el momento basal, el GPVH tiene un valor predictivo independiente para el desarrollo de carcinoma hepatocelular. En este sentido, la medición del GPVH podría delimitar un subgrupo de pacientes con hepatopatía avanzada y con mayor riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma⁵⁴.

II. 6.7. Trasplante hepático

La CH por VHC y el hepatocarcinoma son las principales indicaciones de trasplante hepático. La recidiva de la infección por el VHC tras el trasplante y la progresión de la enfermedad, son significativamente más rápidas en individuos inmunodeprimidos que en los inmunocompetentes. En un futuro próximo, gracias a los nuevos fármacos antivirales de acción directa frente al VHC, con tasas de curación en torno al 90%, la recidiva del VHC se verá reducida de forma sustancial.

Se ha explorado el valor diagnóstico del GPVH para identificar a los pacientes con riesgo de recidiva grave por el VHC tras el trasplante hepático. En el estudio de Blasco⁷⁰, después de una mediana de seguimiento de 38 meses, la descompensación clínica ocurrió en 15 de 80 pacientes (19%). La presencia de un GPVH mayor o igual a 6 mm de Hg, medida un año después del trasplante, fue un buen parámetro para predecir la descompensación clínica (ABC: 0,96).

Carrion⁷¹ realizó una EH a los 3, 6, 9 y 12 meses tras el trasplante a un grupo de 52 pacientes con hepatitis C y a 14 controles. A todos los pacientes se les realizó una biopsia hepática al año del TH y se determinó el GPVH a 47. El estudio demostró un rápido ascenso de la rigidez hepática en pacientes con fibrosis significativa (F2- 4) y/o HTP (GPVH \geq 6 mm Hg), mientras que se observó una estabilidad de los valores en pacientes con fibrosis leve (F0-1) y/o presión portal normal (GPVH $<$ 6 mm Hg). Todo ello sugiere que la EH podía identificar precozmente, incluso antes que la biopsia hepática, a pacientes “fibrosadores” rápidos y diferenciarlos de los “fibrosadores” lentos.

II. 7. Biopsia hepática

La biopsia hepática es probablemente el método de diagnóstico que más ha contribuido al desarrollo de la hepatología en la segunda mitad del siglo XX. La aguja de Menghini, introducida en 1958, permitió que la punción biopsia hepática fuese utilizada en todos los hospitales del mundo por su gran seguridad y simplicidad de manejo. La utilización de este procedimiento, no sólo ha facilitado el diagnóstico de los pacientes con enfermedades hepáticas, sino que también ha contribuido significativamente al conocimiento de la historia natural de estas enfermedades y a su tratamiento.

La biopsia del hígado proporciona un diagnóstico preciso en aproximadamente el 90% de los pacientes con anomalías reveladas en las pruebas de función hepática y sin causa conocida⁷².

En la actualidad las indicaciones³⁰ más comunes de la biopsia hepática son:

- Anomalías de las pruebas hepáticas, HTP o hepatomegalia de causa no determinada.
- Decisión de iniciar el tratamiento en pacientes con hepatitis B y C crónicas.
- Gradación y estadiaje del daño hepático en la hepatitis crónica autoinmune, cirrosis biliar primaria, hígado graso no alcohólico y hepatopatía alcohólica.
- Enfermedad hepática con más de una etiología (ej.: paciente con trasplante hepático o de médula ósea y fiebre de origen desconocido).
- Hepatitis fulminante de etiología incierta.
- Tumores hepáticos.
- Confirmación diagnóstica de hemocromatosis hereditaria y de la enfermedad de Wilson.

La biopsia hepática también es útil para el diagnóstico de enfermedades sistémicas que pueden afectar al hígado, como son la sarcoidosis, el linfoma, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y la amiloidosis.

La biopsia hepática puede estar justificada para conocer el grado (intensidad del daño necroinflamatorio) y el estadio (extensión de la fibrosis) de las enfermedades hepáticas crónicas. La fibrosis es la

consecuencia de la actividad necroinflamatoria y, por tanto, indica de un modo indirecto la duración del proceso y la reversibilidad potencial del daño hepático con el tratamiento.

II. 7.1. Biopsia hepática percutánea

Las agujas para la biopsia hepática percutánea se clasifican en: agujas de succión (aguja de Menghini, aguja de Klatskin y aguja de Jamshidi) y agujas de corte (aguja de Vim-Silverman, aguja de tru-cut). En la actualidad, suele utilizarse agujas de resorte y la biopsia se realiza guiada por ecografía para identificar el lugar más idóneo para la punción y así reducir la tasa de complicaciones. El paciente debe ser hospitalizado después de la biopsia para identificar precozmente la aparición de problemas derivados de la punción. Dado que el procedimiento no está exento de complicaciones potencialmente graves, la biopsia debe realizarse por médicos experimentados, que practiquen un número mínimo de biopsias (se estima en torno a cincuenta al año).

Existen contraindicaciones para la biopsia hepática, como son: el uso de antiagregantes y anticoagulantes, la presencia de coagulopatías, tumores vasculares, como el hemangioma hepático o sospecha de quistes hidatídicos.

Aunque el hígado tiene un aporte vascular muy rico, las complicaciones asociadas con la biopsia hepática percutánea son poco frecuentes. El 60% ocurren en las dos horas siguientes al procedimiento y el 96% en las primeras veinticuatro horas. El dolor y la hipotensión

leve y transitoria (debida a una reacción vasovagal) son las complicaciones predominantes que pueden precisar la administración de analgesia intravenosa. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes tienen dolor en el cuadrante superior derecho o en el hombro derecho después de la biopsia hepática⁷³.

Aunque poco frecuente, la hemorragia intraperitoneal es la complicación más grave de la biopsia hepática percutánea. Por lo general, aparece después de las dos o tres primeras horas tras el procedimiento. Los factores de riesgo de la hemorragia post-punción son la edad avanzada, más de tres pases con la aguja durante la biopsia y la presencia de cirrosis o cáncer hepático.

La tasa de mortalidad aproximada entre los pacientes después de la biopsia hepática percutánea es de 1/10.000.

II. 7.2 Biopsia hepática transyugular

La biopsia hepática transyugular se realiza por vía intravascular y permite una punción más segura porque evita el peritoneo y la cápsula hepática, lo que permite disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas^{30,74,75}.

La realización de una biopsia transyugular permite obtener una medida del GPVH durante el mismo procedimiento que aporta información pronóstica adicional al estudio histológico.

Tabla II. Biopsia transyugular. Características y complicaciones.

Autor	Nº de pacientes	Fallo técnico	Muestra adecuada	Muestra insuficiente	Complicaciones graves
Lebrel et al. 1982 ⁷⁶	1033	3%	69%	28%	0,7%
Bull et al. 1983 ⁷⁷	193	2%	97%	1%	1%
Gamble et al. 1985 ⁷⁸	461	4%	92%	4%	4%
Mc Afree et al. 1992 ⁷⁹	146	8%	86%	6%	3%
Bañares et al. 1992 ⁸⁰	100	8%	80%	12%	5%
Trejo et al. 1996 ⁸¹	829	6%	82%	12%	0,4%
Bruzzi et al. 2002 ⁸²	50	2%	100%	0%	0%
Kalambokis et al. 2007 ⁸³	7649	3,2%	96%	4%	0,5%
Rathod et al. 2008 ⁸⁴	145	1,4%	97%	3%	0%
Soyer et al. 2008 ⁸⁵	200	1%	99%	1%	0%

El acceso de elección para la punción venosa es la vena yugular interna derecha. Si no es posible, se puede intentar en el lado izquierdo, aunque esto puede incrementar notablemente las dificultades técnicas.

Al igual que para la medición del GPVH, se recomienda la implementación de un protocolo sistemático para su realización.

El punto idóneo de punción del hígado es la porción proximal de las venas suprahepáticas, pues en este punto existe una gran cantidad

de parénquima circundante que disminuye la probabilidad de punción capsular y de complicaciones hemorrágicas. La biopsia transyugular se puede realizar con agujas de aspiración (Menghini) o de corte (tru-cut). La aguja de Menghini se avanza 1 ó 2 cm desde el extremo de la funda, y con el paciente en pausa respiratoria, se avanza y retira en un movimiento único manteniendo la aspiración para no perder la muestra. La aguja automatizada tipo tru-cut se prepara tirando hacia atrás del dispositivo hasta escuchar un “clic”; se introduce a través de la funda, se avanza dentro del parénquima hepático y se acciona el mecanismo de disparo. Con cualquiera de los dos sistemas es necesaria la inyección de material de contraste radiológico para descartar la presencia de perforación capsular tras cada pase de la aguja. En una revisión de 7.649 biopsias, el porcentaje de procedimientos en los que se obtuvo material suficiente para realizar un diagnóstico histológico adecuado fue del 96%. La calidad de los especímenes mejoraba con la utilización de agujas de corte y la realización de tres o más pases, no observándose un aumento del número de complicaciones⁸³.

El fallo técnico del procedimiento ocurre aproximadamente en el 3% de los casos. Las causas más frecuentes son la imposibilidad de canalizar la vena yugular (25,8%) y el fracaso para insertar la aguja dentro de las venas suprahepáticas (43%), casi siempre motivado por una excesiva horizontalización del ángulo entre ésta y la vena cava⁸³.

La incidencia de complicaciones de la biopsia hepática transyugular es baja, de alrededor de un 7% en una revisión que incluyó más de 7.500 biopsias⁸³. Las más frecuentes son las derivadas de la

punción cervical, fundamentalmente sangrado por el punto de entrada, hematomas, dolor local, disfonía, parestesias del miembro superior y ocasionalmente síndrome de Horner por lesión del simpático cervical; sin embargo, suelen resolverse espontáneamente y son menos frecuentes con la punción guiada por ecografía⁸⁶.

II. 7.3. Limitaciones de la biopsia hepática

La punción biopsia hepática es un procedimiento invasivo y no carece de riesgos. Sólo debería efectuarse cuando, de su realización, pueda esperarse algún beneficio para el paciente, ya sea alcanzar el diagnóstico cuando no se ha podido establecer con métodos no invasivos o identificar características que puedan ser de utilidad pronóstica o terapéutica. En cualquier caso, antes de establecer una indicación de biopsia hepática, deberían valorarse sus posibles beneficios y sus inconvenientes, entre los que se debe contemplar, además de las posibles complicaciones, el sufrimiento físico del paciente y el coste económico del procedimiento.

Se entiende como error de muestra la falta de representación de los cambios histológicos propios de la enfermedad que presenta el paciente, debido a que el cilindro de tejido hepático obtenido con la punción es de pequeño tamaño o contiene pocos espacios porta⁸⁷. Esto dificulta la identificación de las lesiones focales, como los granulomas, y las lesiones que se expresan especialmente en las áreas portales, como las hepatitis crónicas virales y la cirrosis biliar primaria. Recientemente, Colleredo ha demostrado que, en los pacientes con

hepatitis crónica viral, las biopsias pequeñas inducen a una estadificación y gradación más bajas que las biopsias de mayor tamaño⁸⁸. Bedossa ha señalado que la máxima precisión para determinar el diagnóstico de una biopsia hepática se obtiene cuando el espécimen tiene, por lo menos, 25 mm de longitud. Otros autores se conforman con biopsias de más de 1 cm que contengan un mínimo de seis espacios porta⁸⁹.

La interpretación de las biopsias hepáticas por punción tiene una cierta carga de subjetividad y está muy condicionada por la experiencia del observador y por la adecuada valoración de la información clínica del caso. En un estudio en el que quince anatomopatólogos analizaron 254 biopsias se concluyó que el nivel de la experiencia, en cuanto a grado de especialización, duración y lugar de formación, tiene más influencia en el análisis de la muestra que las características de la misma⁹⁰.

II. 7.4. Escalas histológicas de fibrosis hepática

El examen histológico de las muestras de tejido obtenidas mediante biopsia hepática en un enfermo con hepatopatía crónica aporta datos relevantes que tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Todas las clasificaciones histológicas hepáticas expresan la actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis, utilizando sistemas de puntuación semicuantitativos para así asignar a cada lesión primaria un valor numérico⁹¹.

La escala de Knodell⁹² fue el primer sistema descrito que permitió realizar un estudio sistemático de la biopsia hepática. Se estableció una gradación semicuantitativa con tres categorías de actividad necroinflamatoria: lesión periportal con o sin puentes de necrosis, lesión lobular, inflamación portal y una cuarta categoría que evaluaba la fase de cicatrización y distorsión de la arquitectura hepática, que iba desde la fibrosis portal a la cirrosis. Los números asignados a las diferentes categorías se sumaban para obtener un índice de actividad hepática. Este sistema fue rápidamente utilizado en ensayos clínicos y en estudios de correlación clínico-patológicos, ya que proporcionaba datos numéricos que podían ser utilizados para los análisis estadísticos. El hecho de obtener una puntuación combinada, donde se sumaban diferentes categorías, supuso una limitación.

En la modificación Ishak⁹³, la puntuación combinada fue eliminada y la necrosis confluyente se separó en una categoría distinta de la evaluación necroinflamatoria, realizándose además pequeñas modificaciones en la clasificación semicuantitativa de la actividad.

La clasificación de Batts-Ludwig y la escala METAVIR se crearon para lograr una mayor simplicidad a la hora de describir los hallazgos, que aliviaron la complejidad de las escalas de Knodell e Ishak.

La escala METAVIR⁹⁴ se desarrolló específicamente para pacientes con hepatopatía por VHC. Se trata de un sistema de clasificación semicuantitativa que establece puntuaciones para la actividad y la fibrosis. El sistema es relativamente simple e incluye

puntuaciones de rendimiento de leve, moderado o grave para la actividad y cuatro etapas de progresión.

La clasificación de Batts-Ludwig⁹⁵ es un sistema sencillo y fácilmente reproducible. En el artículo original presenta una serie de imágenes (Figura 7) que se convierten en la descripción de la biopsia y el patólogo traduce la muestra con respecto a la imagen.

Todas las biopsias hepáticas son fijadas en formol y se tiñen de forma rutinaria con hematoxilina-eosina, reticulina, tricrómico de Masson, las APD (PAS con digestión de diastasa) y el hierro.

La fibrosis hepática se estima en base a los siguientes parámetros: sinusoidal, fibrosis, espesor septal (ancho del tejido cicatricial conectivo que separa los nódulos cirróticos), pérdida de los espacios porta y venas centrales, tamaño del nódulo, inflamación, esteatosis y el hierro.

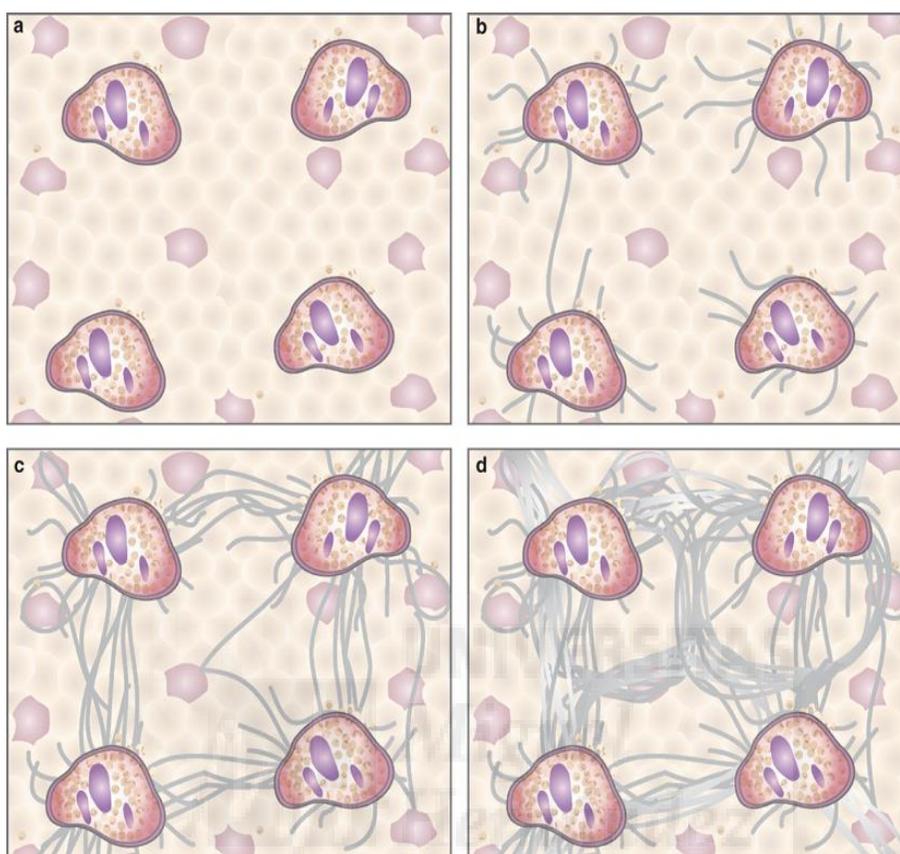


Figura 7. Diagramas esquemáticos de Batts-Ludwig de la progresión de la cicatrización en la hepatitis crónica. A. Actividad mínima: afectación ocasional de necrosis lobulillar. B. Actividad leve: leves septos fibroticos periportales con leve lesión hepatocelular. C: Actividad moderada: Mayor afectación de septos fibroticos que envuelven espacios porta, con moderada afectación hepatocelular. D: Actividad intensa: Cirrosis establecida.. Esta versión adaptada de *Am J Surg Pathol* 1995; 19:1409-1417.¹⁵⁹⁵

Cada ítem, es decir, el espesor sinuoidal, la fibrosis, el espesor septal, la pérdida de espacios porta y venas centrales, la inflamación, la esteatosis y la presencia de hierro, se valora con una escala del 0 al 4, representando este último la máxima alteración. La nodularidad se

valora según el tamaño del nódulo, siendo grande, pequeño o mezcla; un solo nódulo pequeño daría lugar a una mezcla.

Esta clasificación es una clasificación visual, donde el patólogo traduce la muestra a una imagen, esto hace que exista una descripción verbal clara y contribuye a que no exista confusión para los menos experimentados.

II. 7.5. Medición de fibrosis hepática: métodos no invasivos

Hasta hace poco tiempo, la única forma de conocer el grado de actividad necroinflamatoria y el grado de fibrosis en un paciente con hepatopatía crónica era la práctica de una biopsia hepática por punción. En los últimos años se han desarrollado métodos no invasivos para la estimación de la fibrosis con el fin de obviar la realización de la biopsia hepática, técnica que como ya hemos visto presenta limitaciones y no está exenta de riesgos. Dichos métodos no invasivos, para ser validados, deben confrontarse con la biopsia hepática, patrón de referencia para la medición de la fibrosis.

De todos los métodos no invasivos existentes, cabe destacar la EH, las técnicas de imagen y los métodos bioquímicos que usan marcadores serológicos. Éstos últimos pueden clasificarse en los que utilizan marcadores directos o indirectos de fibrogénesis y los que incluyen parámetros biológicos⁹⁶.

II. 7.5.1. Técnicas de imagen

En la elastografía hepática de transición (EH) se utilizan ondas de ultrasonidos de 5 MHz cuya velocidad de propagación se correlaciona de forma directa con la elasticidad tisular, la cual se halla directamente relacionada con la fibrosis, de forma que cuanto mayor es la fibrosis del tejido hepático, menor es su elasticidad. Esta técnica será explicada con detenimiento en el siguiente punto.

La tomografía computarizada del hígado sin contraste, utiliza un programa informático de visualización interpolada que permite obtener una escala monótonica que separa los diferentes grados de fibrosis. El método ha sido validado en una cohorte externa y ha alcanzado áreas bajo la curva superiores a 0,86 al diferenciar grados de fibrosis $> F3$ ⁹⁷. Entre las ventajas de este método destacaríamos el hecho de que no precisa un nuevo aparato dado que se utilizan las imágenes de la tomografía computarizada simple.

La resonancia magnética con bolos de microburbujas a través de las venas suprahepáticas. En una cohorte de 54 pacientes con hepatitis C (23 con $F \geq 2$) el coeficiente de difusión de agua fue menor en los pacientes con estadios de fibrosis más avanzados⁹⁸.

La resonancia magnética espectroscópica hepática mediante P⁹⁹ se estudió retrospectivamente en 101 pacientes con enfermedades crónicas hepáticas y se analizó la fiabilidad de la prueba para identificar fibrosis avanzada (F2-F3). La estratificación (cualitativa) de la reticulación y la nodularidad del parénquima obtuvo mejores resultados

que la determinación (cuantitativa) del cociente área de hiperseñal/hiposeñal.

La combinación de la elastografía por resonancia magnética¹⁰⁰. Se trata de una técnica que obtiene imágenes de resonancia mientras se aplica una onda de vibración mecánica en la silueta hepática. Posteriormente, las imágenes se procesan para delimitar el área hepática óptima y cuantificar la elasticidad y la viscosidad del parénquima. En una cohorte de 88 pacientes se analizó la fiabilidad diagnóstica de esta técnica obteniéndose unos resultados excelentes. La elastografía por resonancia magnética tiene ventajas técnicas sobre la EH, dado que no precisa ventana acústica y no está influida por la obesidad. El poder diagnóstico de la elasticidad hepática fue superior a la viscosidad y la heterogeneidad del parénquima, para identificar a pacientes con fibrosis incipiente ($F \geq 1$), significativa ($F \geq 2$) o cirrosis (F4) (área bajo la curva: 0,95, 0,99 y 1, respectivamente). Sin embargo, esta técnica requiere un tiempo mínimo de exploración de 30 minutos y precisa un procesamiento posterior y una interpretación minuciosa de las imágenes.

La elastografía de impulso o ARFI[®] se ha propuesto como una nueva alternativa para valorar la elasticidad de los tejidos a través de la medición de la velocidad de la onda de ultrasonidos, permitiendo realizar de modo simultáneo una ultrasonografía en tiempo real en modo B. Mientras que la elastografía de transición está limitada por factores como la obesidad, el tamaño de los espacios intercostales y la realización en modo M, el ARFI permite una visualización directa del parénquima hepático (evitando realizar mediciones en zonas

heterogéneas o macronódulos) con mayor tasa de éxito¹⁰²⁻¹⁰⁶. Al igual que en el caso de la EH, se ha estudiado la utilidad del ARFI para la clasificación de diferentes estadios de fibrosis hepática y para detectar la presencia de varices esofágicas. Si bien el ARFI hepático predice con mayor exactitud todos los estadios de FH, tampoco permite realizar un cribado no invasivo de la presencia de varices con alta sensibilidad y especificidad.

II. 7.5.2. Marcadores de fibrogénesis

Se basan en el hecho de que la fibrosis es una reacción local del hígado frente a una agresión crónica, que condiciona la aparición de productos ligados a la fibrogénesis que pueden ser detectados en el suero de los pacientes. Ninguno de ellos es específico para el hígado y todos se ven afectados por los cambios en su metabolismo y excreción.

Hay diferentes marcadores serológicos de fibrogénesis que pueden clasificarse en: glucoproteínas, -como la tenascina, la laminina y el ácido hialurónico-, los propéptidos, que forman la matriz colágena extracelular, la colágena VI o las metaloproteinasas, y finalmente un grupo misceláneo de proteínas implicadas en los fenómenos de fibrogénesis, como el inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP-1) y el YKL-40. El ácido hialurónico resulta, en general, un buen marcador de cirrosis hepática y, por el contrario, su presencia en bajas concentraciones, la excluye de manera fiable¹⁰⁶. La determinación de concentraciones séricas de colagenasas y sus inhibidores como el TIMP-1 ha sido también utilizada para investigar la gravedad de la fibrosis. Finalmente, en varios estudios se ha confirmado que las

citocinas profibrogénicas, como las concentraciones de TGF- β 1, son también útiles para la identificación de enfermos con fibrosis hepática avanzada. Otros autores han confirmado la utilidad de la determinación de diferentes combinaciones de estos marcadores en la predicción de la fibrosis. Uno de estos estudios, que combina la edad y la concentración de ácido hialurónico, PIINP y TIMP-1, alcanzó un elevado valor diagnóstico, tanto en la detección de fibrosis significativa como en su exclusión¹⁰⁷. En otro estudio, el llamado Fibrospect II, que combinó el ácido hialurónico, la alfa-2-macroglobulina y la TIMP-1, se observaron resultados similares¹⁰⁸. Las limitaciones de los métodos descritos son su baja sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad, su falta de especificidad y la escasa aplicabilidad en la práctica clínica sistemática.

II. 7.5.3. Marcadores serológicos

No existe actualmente ningún marcador sérico que cumpla los requisitos del marcador ideal, pues aunque pueden identificar a los pacientes con enfermedad hepática avanzada no son buenos en pacientes con enfermedad leve, no logrando discriminar de forma precisa entre distintos estadios de fibrosis. Pueden ser útiles en la evaluación de la fibrosis, pero se necesita mejorar su precisión diagnóstica antes de que puedan suplantar a la biopsia hepática por completo.

Las variables más usadas en la práctica clínica, que se relacionan con mayor fuerza con la fibrosis son: la edad, el recuento de plaquetas, los niveles de AST (el cociente AST/ALT), de GGT, de

colesterol, la actividad de la protrombina y los niveles de haptoglobina. Con la finalidad de predecir el grado de fibrosis se han desarrollado diferentes índices que combinan algunas de estas variables.

El índice de Forns¹⁰⁹ fue el primer índice serológico de fibrosis descrito. Es un modelo matemático simple que combina parámetros serológicos (GGT, niveles séricos de colesterol y recuento de plaquetas) con la edad. Tiene un alto valor para excluir la presencia de fibrosis significativa (F2-F4), con un valor predictivo negativo del 96%. Sin embargo, el modelo no resulta tan eficaz en la predicción positiva de fibrosis significativa (valor predictivo positivo del 66%).

El índice, conocido con el acrónimo APRI (AST to platelet ratio index)¹¹⁰, resulta todavía más simple, ya que se construye únicamente con el valor de la AST y el recuento de plaquetas. En el test de validación se obtuvo una ABC de 0,88 para la predicción de fibrosis significativa y del 0,94 para la predicción de cirrosis. Con dicho índice, utilizando los valores de corte apropiados, los autores confirmaron el diagnóstico de cirrosis en el 81% de los pacientes.

Otro índice elaborado en Japón incluye el recuento de plaquetas y los valores de AST y gammaglobulinas. Según sus autores, dicho índice permite valorar de forma longitudinal las variaciones de la fibrosis, lo cual podría resultar útil para medir el efecto de un supuesto tratamiento¹¹¹.

El FIB-4¹¹² es un índice sencillo elaborado para el estudio de pacientes coinfectados (VHC-VIH) que incluye la edad, los niveles de

AST y ALT y el recuento plaquetario. El FIB-4 predice de forma precisa la presencia de FH pero no ha sido validado con un punto de corte para predecir fibrosis leve, es decir F2, por lo que el índice pierde parte de su utilidad clínica.

Se han elaborado una serie de índices que combinan parámetros serológicos sistemáticos con marcadores de fibrogénesis. El primero de este grupo es conocido con el nombre de Fibrotest^{®111}. La fórmula para el cálculo de dicho índice incluye la edad, el sexo, los niveles de GGT, bilirrubina, alfa-2-microglobulina, haptoglobina y apolipoproteína A1. Los valores predictivos publicados para dicho índice son muy altos y alcanzan el 100% de predicción de ausencia de fibrosis y el 90% de presencia de fibrosis superior a F2.

En un grupo de 92 pacientes franceses con CH, el Fibrotest tenía un ABC COR de 0,79 para la predicción de la HTP clínicamente significativa ($GPVH \geq 12$ mmHg)¹¹³.

El Fibrometer¹¹⁴ es otro test similar que incluye la edad, el recuento de plaquetas y los niveles de protrombina, urea, alfa-2-microglobulina y ácido hialurónico. Dicho test consigue altos valores de predicción, tanto en hepatopatías de origen viral como de etiología alcohólica.

El Hepascore¹¹⁵, que combina la edad, el sexo, los niveles de alfa-2-microglobulina, ácido hialurónico, bilirrubina y GGT, también

alcanza altos valores predictivos de fibrosis en pacientes con hepatitis C.

En el único estudio que comparó la EH con otras pruebas no invasivas, el rendimiento de la EH y el tiempo de protrombina fue similar (0,95 vs 0,89 AUC ROC, respectivamente)⁴⁰. La combinación de EH (con un punto de corte de 21 kPa) y el tiempo de protrombina (con un punto de corte de 82,5%) permitieron clasificar correctamente al 73% de los pacientes.

II.8. Elastografía hepática

Principios físicos:

La EH es una técnica basada en la ultrasonografía que mide la rigidez hepática como marcador de fibrosis. Fue desarrollado por Echosens[®] basándose en la Ley de Elasticidad de Hooke, que caracteriza la respuesta a la tensión de un material por el estrés externo.

El Fibroscan[®] mide la dureza del hígado y de este modo cuantifica la fibrosis hepática de forma no invasiva e indolora. Se basa en la tecnología de “Vibration Controlled Transient Elastography” (VCTE[®]), es decir, Elastografía de Tensión con Vibración Controlada a 50 Hz.

La sonda del elastógrafo^{116,117} emite una señal de baja amplitud (vibración y frecuencia) al hígado, que a su vez genera una onda de

impulso elástico que se propaga a través del tejido hepático. De este modo, el ultrasonido pulso-eco permite medir la velocidad de propagación de la onda, en kilopascales (kPa), que se relaciona con el grado de rigidez hepática.

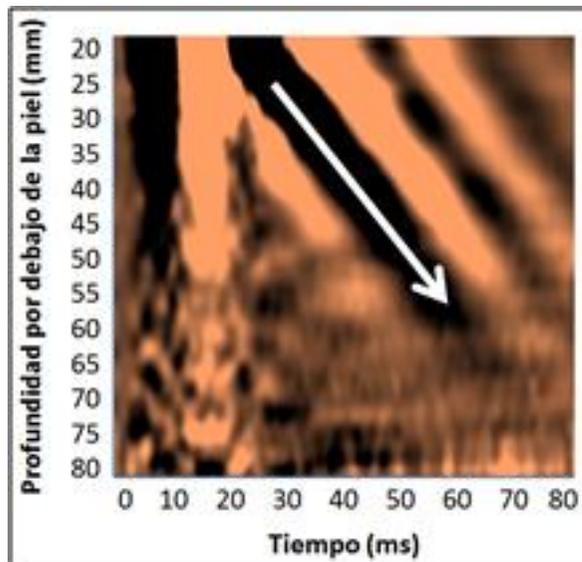
Figura 8. Elastografía hepática



La EH, además de no ser una técnica invasiva, presenta unas características muy atractivas. La más importante es que analiza una muestra de hígado relativamente grande, a lo largo de una zona de 1-2 cm del hígado, que se calcula es 100 veces mayor que la de una pieza de biopsia hepática. Además, la EH permite realizar múltiples lecturas de zonas ligeramente diferentes, lo que proporciona información de una muestra incluso mayor. Esto resulta fundamental porque el error de

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. En la pantalla del ordenador se genera una imagen de la onda elástica en dos dimensiones para facilitar la obtención de registros válidos. Se debe realizar diez determinaciones válidas (el ordenador determinará si la medición es válida o si debe repetirse). Además de la imagen, la pantalla mostrará tres 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 o variación del total de mediciones válidas con respecto a su valor mediano y el valor final de rigidez o mediana de las diez determinaciones válidas (expresado en kPa). La exploración es rápida (cinco minutos aproximadamente) y sencilla, y su rango de detección es amplio, entre 2,5 y 75 kPa.

Figura 10. Elastograma: representación de la propagación de la onda elástica.



II. 8.1. Elastografía hepática y fibrosis

En 2008 se publicó un estudio que evaluó la rigidez hepática en individuos sanos, estableciendo los valores de referencia en este grupo. Se evaluó 429 sujetos consecutivos aparentemente sanos, sin causa evidente de enfermedad hepática, y con enzimas hepáticas normales. El valor medio de rigidez hepática obtenido fue de $5,49 \pm 1,59$ kPa¹¹⁸.

En la actualidad, se acepta que el valor normal de rigidez hepática se establece en un intervalo comprendido entre los 4 y los 6 kPa, mientras que en la cirrosis los valores oscilan entre 12 y 14 kPa¹¹⁹⁻¹²³.

En el estudio que ha incluido un mayor número de pacientes, Ganne-Carrie¹²⁴ evaluó la precisión diagnóstica de la EH en un grupo de 1.007 pacientes con enfermedad hepática crónica, obteniendo un área bajo la curva de 0,95, con valores predictivo positivo y negativo de 74% y 96%, respectivamente, lo que sugiere una mayor precisión para la exclusión de la cirrosis que para su diagnóstico, para un valor de 14,6 kPa.

II.8.1.1. Precisión de la elastografía hepática

La EH ha demostrado tener una especificidad y sensibilidad razonablemente alta para la estimación de la fibrosis en ambos extremos del espectro, es decir, nos indica si el hígado es normal o cirrótico. En este sentido, un estudio multicéntrico prospectivo sobre

una población de 327 pacientes con infección crónica por VHC, presentó un área bajo la curva COR para los estadios F2, según la escala METAVIR, y cirrosis (F4) de 0,79 y 0,97, respectivamente¹¹⁹. Numerosos estudios han comunicado resultados parecidos^{117,121,125,126}. Estos datos, registrados en la población de pacientes con hepatitis C, se han observado también en pacientes con hepatopatías crónicas de diversos orígenes, tales como colangitis esclerosante primaria¹²⁷, la esteatohepatitis no alcohólica¹²⁸ y otras, confirmando el hecho de que la rigidez hepática se correlaciona con la presencia de fibrosis.

La EH puede utilizarse junto con otras pruebas diagnósticas (no invasivas) para determinar con más precisión la presencia y la magnitud de la fibrosis. En un análisis prospectivo que comparó la EH, los marcadores séricos y el índice APRI en una cohorte de 183 pacientes con infección crónica por VHC, el resultado de varias pruebas no invasivas fue parecido (el ABC COR para la EH, pruebas séricas y el índice APRI fue 0,83, 0,85 y 0,78, respectivamente, para un estadio F2 según la escala METAVIR)¹²⁹. Sin embargo, el mejor resultado global se obtuvo combinando la EH con los marcadores séricos (AUC COR 0,88 para F2, 0,95 para F3 y 0,95 para F4).

Pese a que la precisión global de la EH es elevada, es imprecisa para la cuantificación de los estadios intermedios de la fibrosis. Así, resulta difícil diferenciar entre un hígado normal y el hígado con fibrosis leve moderada (F1-F2).

II.8.1.2. Valores de rigidez en pacientes con fibrosis

El valor de rigidez en sujetos sanos y en pacientes con fibrosis hepática mínima es aproximadamente de $5,5 \pm 1,6$ kPa. Como comentamos en el punto anterior, existen muchos estudios que han evaluado la precisión de la elastografía para identificar pacientes con fibrosis significativa ($F \geq 2$) y cirrosis (F4) en pacientes con hepatopatía crónica de origen diverso. Los primeros estudios en pacientes con VHC que correlacionaron los hallazgos histológicos con la EH, demostraron una excelente relación entre el estadio de fibrosis y la rigidez hepática medido por EH. Ziol¹¹⁹, en un estudio que incluyó 251 pacientes, de los cuales 163 (65%) tenían fibrosis significativa ($F \geq 2$) evidenciada por biopsia, comunicó los siguientes valores de rigidez: 5,5 kPa para F0-1, 6,6 kPa para F2, 10,3 kPa para F3 y 30,8 kPa para F4.

La EH muestra una elevada fiabilidad para identificar precozmente a pacientes con fibrosis avanzada ($F > 3$) o cirrosis (F4). Los valores para diagnosticar CH pueden variar según la etiología de la enfermedad hepática. Los estudios clásicos de Ziol¹¹⁹ y Castera¹²⁹ demostraron un elevado poder diagnóstico para identificar CH en pacientes con VHC (área bajo la curva: 0,97 y 0,95 respectivamente). El valor óptimo de rigidez hepática para el diagnóstico de cirrosis fue muy similar en ambos estudios: 14,5 kPa (valor predictivo negativo 97%) y 12,5 kPa (valor predictivo negativo 95%), respectivamente. Estudios multicéntricos que incluyeron un número elevado de pacientes con hepatopatías crónicas de etiología diversa demostraron la elevada

fiabilidad de la EH para identificar a los pacientes con CH. En un estudio que incluyó 775 pacientes con hepatopatía crónica de etiología diversa, el área bajo de la curva para identificar la cirrosis fue de 0,95 y el punto de corte de rigidez para su diagnóstico fue de 12,6 kPa¹³⁰.

Tabla III. Puntos de corte de la elastografía hepática en distintas enfermedades hepáticas.

Etiología	Número de pacientes	Prevalencia de $F \geq 2$	Punto de corte $F \geq 2$ (kPa)	Punto de corte F4 (kPa)
VHC ¹¹⁹	251	65%	8,8	14,6
VHC ¹²⁰	183	74%	7,1	12,6
VHC + VIH ¹³¹	72	61%	4,5	11,8
VHB ¹³²	170	58%	7	10,3
Enfermedad grasa hepática no alcohólica ¹²⁸	67	49%	6,6	17
Alcohol ¹²⁵	147	91%	11,6	22,7
CBP/CEP ¹²⁷	95	60%	7,3	17,3
Enfermedad crónica del hígado ¹³⁰	711	78%	7,2	14,6
Trasplantados VHC ⁷¹	124	37,5%	8,5	12,5

II. 8.1.3. Reproducibilidad y fiabilidad

Los datos publicados respaldan la buena reproducibilidad y la baja variabilidad inter e intraobservador de la EH de transición. En un estudio se analizó la variabilidad intra e interobservador de la técnica que evidenció datos excelentes, con un coeficiente de correlación interclase de 0,98. Un índice de masa corporal elevado (IMC, 0,25 kg/m²), la presencia de esteatosis y bajos estadios de fibrosis (F2) se asociaron de forma significativa con un correlación interclase baja, confirmado así observaciones y estudios previos¹²³.

8.1.4. Limitaciones de la EH

Para obtener una señal por impulsos de alta calidad, el camino hasta el hígado debe ser directo y relativamente corto. La profundidad de penetración de la señal es limitada y, por tanto, es difícil realizar la EH de transición en pacientes obesos o con ascitis. Además, las costillas pueden obstaculizar la señal por impulsos.

Las tasas de fracaso de la EH varían entre 2,4% y 9,4% en los diferentes estudios¹²⁰⁻¹²³. En un estudio donde se analizaron 2.114 mediciones de rigidez mediante EH, ésta no se pudo llevar a cabo en el 4,5% de los casos¹²⁶. En el análisis multivariante, el único factor asociado con el fracaso de la medición fue un índice de masa corporal (IMC) medio superior a 28 kg/m² (OR: 10,0; IC 95%: 5,7-17,9; p = 0,001).

En otro estudio que incluyó más de 13.000 exploraciones, durante un periodo de cinco años, se estudiaron las causas del fallo de la EH. El 16% de las exploraciones fueron no fiables. Dicha falta de fiabilidad se asoció, de manera independiente, con un IMC > 30 kg/m² (OR: 3,3; p = 0,0001), una experiencia del explorador < 500 exploraciones (OR: 3,1; P = 0.0001), la edad mayor de 52 años (OR 1,8 ; p = 0,0001), el sexo femenino (OR 1,4, p = 0,0001) y con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (OR 1,2) y de hipertensión arterial (OR 1,3)¹²⁵. De estos datos se desprende que la experiencia del explorador es crucial. Por otra parte, en pacientes con síndrome metabólico, particularmente los obesos, la EH presenta importantes tasas de fracaso (42% en obesos con IMC ≥ 40 kg/m², 25% en pacientes con un IMC ≥ 35 kg/m² y 17% en aquellos con un IMC ≥ 30 kg/m²).

II. 8.2. Elastografía hepática e hipertensión portal

Es bien sabido que el método de elección para medir la presión portal es la determinación del GPVH mediante cateterismo. Varios estudios han hallado una correlación entre el grado de fibrosis y el valor del GPVH.

Teniendo en cuenta que el grado de fibrosis se correlaciona con el desarrollo de la HTP y que la rigidez hepática, medida por EH se correlaciona con la FH, se puede inferir la existencia de una relación entre los valores de la EH y la HTP.

En un estudio que incluyó a 61 pacientes con hepatopatía por VHC⁴¹, la relación entre EH e HTP fue excelente en pacientes con un

GPVH < 10 mmHg, aunque ésta fue inferior en pacientes con GPVH \geq 10 mm Hg. El área bajo la curva COR para la predicción de un GPVH \geq 10 mmHg y \geq 12 mm Hg fue 0,99 y 0,92, respectivamente, y los umbrales de rigidez hepática 13,6 kPa y 17,6 kPa, y la sensibilidad del 97 % y del 94 %, respectivamente.

El estudio de Carrión, que está realizado en pacientes trasplantados y está diseñado para detectar la aparición de GPVH \geq 6 mmHg, el punto de corte de rigidez fue de 8,74 kPa con un ABC COR de 0,93⁴².

En los estudios de Bureau⁴⁰ y Lemoine⁴³, realizados en pacientes con hepatopatías crónicas de diferentes etiologías para determinar un GPVH \geq 10 mmHg, los puntos de corte se situaban en 21 kPa y 20,5 kPa respectivamente.

También existe una buena relación entre la rigidez hepática y la presencia de varices esofágicas, pero no entre la rigidez hepática y el tamaño de las varices. En un estudio que incluyó 298 pacientes con CH, se observó que los pacientes con varices esofágicas presentaban unos valores de rigidez hepática superiores, y que un valor superior o igual a 21,5 kPa tenía una sensibilidad y especificidad para identificar la presencia de varices esofágicas del 76% y del 78%¹³³.

En el estudio de Kazemi, realizado en un grupo de 165 pacientes con CH, se investigó la relación entre la presencia de varices esofágicas, evaluadas por endoscopia, y la medición de la rigidez del hígado por EH. Los resultados evidenciaron una correlación positiva entre los valores de la EH y el tamaño de las varices esofágicas ($r = 0,6$;

$p < 0,0001$). Los valores del ABC COR para la medición de la rigidez del hígado fueron de 0,84 (IC 95%: 0,78-0,90), para la presencia de varices esofágicas y 0,83 (0,76 a 0,89) para las varices grandes. El valor de la EH < 19 kPa fue altamente predictivo de la ausencia de varices (S: 84%, VPP: 47%, VPN: 93%)¹³⁴.

Se necesitan más estudios para resolver esta cuestión. Los resultados obtenidos hasta ahora en los diversos trabajos son insuficientes para predecir con seguridad la presencia de varices esofágicas en la práctica clínica, así como para evaluar a los pacientes cirróticos sin endoscopia, por lo que, por el momento, no se puede sustituir a la endoscopia para la detección de varices esofágicas.

II. 8.3. Elastografía hepática y estudios prospectivos

La posibilidad de repetir las exploraciones permite realizar un seguimiento estricto de los pacientes, detectando precozmente cambios en la rigidez hepática.

Recientemente, Vergniol ha demostrado la fiabilidad de la EH para identificar pacientes con progresión de la enfermedad y riesgo de fallecer durante un seguimiento de cinco años. Los autores evaluaron a 1.457 pacientes con hepatitis crónica C a los que se les realizó una biopsia y una determinación de EH y Fibrotest, entre otros marcadores. La supervivencia a los cinco años fue significativamente inferior en pacientes con fibrosis avanzada (F3-4), EH $> 9,5$ kPa o Fibrotest $> 0,75$. Se observó una clara estratificación de la supervivencia a los cinco años según el valor de EH: $> 9,5$ kPa (77%), > 20 kPa (66%), $>$

30 kPa (57%), > 40 kPa (47%) y > 50 kPa (42%). Los autores concluyeron que la EH presenta un claro valor pronóstico, pudiendo ser importante a la hora de decidir incluso la necesidad de TH en subgrupos de pacientes con supervivencia < 50% a los cinco años¹³⁵.

En un estudio realizado en enfermos trasplantados por VHC, Carrión analizó 52 pacientes y 14 controles a los que se les realizó una EH a los 3, 6, 9 y 12 meses tras la cirugía. A todos los pacientes les realizó una biopsia hepática al año y se determinó el GPVH a 47. El estudio demostró un rápido ascenso de la rigidez hepática en pacientes con fibrosis significativa basalmente (F2- 4) y/o HTP (GPVH \geq 6 mmHg) y estabilidad de los valores en pacientes con mínima fibrosis o sin fibrosis (F0-1) y/o presión portal normal (GPVH < 6 mmHg) en la primera exploración. Todo ello sugiere que la EH podría identificar precozmente a pacientes “fibrosadores” rápidos y diferenciarlos de los “fibrosadores” lentos incluso antes que la biopsia hepática⁴².

III. HIPÓTESIS



III. HIPÓTESIS

La HTP y sus complicaciones son una de las principales causas de morbi-mortalidad en los pacientes con CH. Es por ello fundamental realizar un despistaje y una monitorización precisa de la HTP en estos pacientes, por lo que nos planteamos la posibilidad de utilizar métodos de diagnósticos no invasivos, como la EH, que nos ayudaran en el manejo de nuestros pacientes en la práctica clínica. En base a ello, y con el fin de demostrar la utilidad de la EH en el diagnóstico de la HTP, elaboramos las siguientes hipótesis:

1. La elastografía hepática de transición es capaz de determinar la existencia de hipertensión portal clínicamente significativa.

La EH es una técnica muy sencilla, rápida e inocua, basada en la medición de la elasticidad del tejido por ultrasonidos gracias a la medición de la velocidad de propagación de una onda mecánica dentro del parénquima hepático.

El “patrón oro” para la evaluación del GPVH es el estudio hemodinámico mediante cateterización de las venas suprahepáticas. Sin embargo, este método no está exento de riesgo y no está disponible en la mayoría de los hospitales.

Existe una correlación histológico-hemodinámica entre el grado de fibrosis hepática y el GPVH. Por ello, parece lógico suponer que la

EH podría detectar cambios en la resistencia vascular intrahepática y así detectar la HTP en fases tempranas. De este modo, la EH sería capaz de ofrecer un punto de corte para la sospecha de hipertensión portal clínicamente significativa.

2. Los parámetros histológicos hepáticos tienen relación con la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa.

La evaluación de la fibrosis hepática mediante el examen histológico de las muestras de biopsia es semicuantitativa y, en ocasiones, su rendimiento diagnóstico es escaso y el diagnóstico equívoco. La principal razón es que el fragmento de tejido obtenido es muy pequeño y sólo representa 1/50.000 partes del hígado. Ello hace que la evaluación cuantitativa de la fibrosis sea inexacta, llegando a estar mal clasificadas hasta el 25% de las biopsias hepáticas realizadas.

Con el fin de verificar nuestra hipótesis nos planteamos relacionar la hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante el GPVH, y la rigidez medida mediante EH, con la presencia de fibrosis evidenciada en las muestras de biopsia hepática.

3. El grado de rigidez medida mediante EH guarda relación con el riesgo de descompensación clínica en pacientes con cirrosis.

El GPVH es un marcador pronóstico en diferentes situaciones clínicas: predice el sangrado digestivo de origen varicoso, el riesgo de descompensación hepática, la aparición de hepatocarcinoma, el fallo

hepático tras la cirugía e identifica a aquellos pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad tras el trasplante.

Dado que el GPVH es un buen indicador pronóstico de enfermedad hepática, que parece correlacionarse con la rigidez medida mediante EH, cabe suponer que la EH podría ser de utilidad para predecir descompensación clínica.



IV. OBJETIVOS



IV. OBJETIVOS

- I. Determinar la relación entre el grado de rigidez hepática y la presión portal:
 - a. Relación entre el grado de rigidez, medida mediante EH, y la presión portal, medida mediante GPVH, en una población de pacientes con CH.
 - b. Determinar un punto de corte de la EH para la sospecha de hipertensión portal clínicamente significativa.

- II. Evaluar la posible relación entre la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante GPVH, y la rigidez, medida mediante EH, con los hallazgos histológicos de la biopsia hepática.

- III. Verificar la relación entre el grado de rigidez hepática, medida por EH, y el riesgo de descompensación en pacientes cirróticos.

V. MATERIAL Y METODOS



V. MATERIAL Y MÉTODOS

V.1. Ámbito y duración del estudio

El estudio se llevó a cabo, de forma prospectiva, en el Hospital General Universitario de Alicante a lo largo de cuarenta meses, desde enero 2008 a abril de 2011.

Los métodos de diagnóstico que se realizaron en todos los pacientes del estudio se muestran en la tabla IV.

Tabla IV. Material usado para el estudio.

Técnica	Material
Elastografía hepática	Fibroscan [®] Echosens (Paris, Francia)
Medición del gradiente de presión venoso hepático	Monitor de registro continuo Equipo fluoroscopio (contraste yodado) Ecografía cervical Transductor para detección de cambios de presiones venosas Catéter balón para estimación de presiones
Biopsia transyugular	Aguja Menghini Aguja tru-cut
Estudio histológico	Fijación en formol Tinción hematoxilina-eosina, reticulina, tricrómico de Masson, PAS con digestión de diastasas y de hierro

Se diseñó un estudio de validez de prueba diagnóstica, un estudio observacional temporal para el primer y el segundo objetivo y, para el tercer objetivo, un estudio de cohortes prospectivo.

Para el primer objetivo se realizó una medición de la HTP mediante EH y se comparó con el método de referencia, la medición del GPVH. Para el segundo objetivo, el GPVH y la rigidez medida por EH se correlacionaron con los hallazgos de la biopsia hepática. Y para la consecución del tercer objetivo se llevó a cabo un seguimiento clínico de los pacientes durante cuarenta meses, evaluando el desarrollo de descompensación de la enfermedad hepática.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizaron tres pruebas diferentes (tabla IV):

- Elastografía hepática de transición
- Medición de gradiente de presión venoso hepático
- Biopsia hepática con estudio histológico

V.1.1. Sujetos del estudio

V.1.1.1. Criterios de inclusión

Se seleccionó, de forma consecutiva, para el estudio a pacientes de ambos sexos remitidos por hepatopatía crónica a las consulta de la Unidad Hepática y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del

Hospital General Universitario de Alicante, durante los seis primeros meses del estudio.

La hepatopatía crónica se definió como la presencia de lesión inflamatoria del hígado mayor a seis meses de duración, con manifestaciones clínicas poco importantes y aumento de ALT permanente u oscilante.

Fueron incluidos en el estudio pacientes con hepatopatía crónica que cumplían todos o algunos de los siguientes signos:

- Estigmas de hepatopatía crónica en la exploración física: arañas vasculares, eritema palmar, estrías ungueales, enrojecimiento del tercio distal de las uñas, dedos en “palillo de tambor”, contractura palmar de Dupuytren, ginecomastia, atrofia testicular, distribución feminoide del vello, equimosis y hematomas, hepatomegalia, esplenomegalia, circulación colateral superficial abdominal, fétor hepático, ictericia, asterixis y/o cualquiera de las alteraciones siguientes:
- Hallazgo incidental en analítica rutinaria: elevación de AST/ALT y/o enzimas de colestasis, asociado a anemia, leucopenia, trombopenia, hipoalbuminemia, coagulopatía.
- Hallazgo incidental en ecografía o endoscopia digestiva alta: signos sugestivos de la presencia de hepatopatía crónica con HTP (varices esofágicas, gástricas o gastropatía de la HTP).

V.1.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyó del estudio a pacientes con ascitis y/o obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$), por la dificultad o imposibilidad de realización de la EH, historia de hepatocarcinoma, encefalopatía hepática, ingesta de sustancias hepatotóxicas y una supervivencia igual o inferior a tres meses (MELD igual o superior a 19).

V.1.2. Consideraciones éticas

El estudio estuvo justificado desde el punto de vista ético ya que se realizó bajo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Los pacientes incluidos fueron voluntarios a los que se solicitó su consentimiento informado después de haberseles instruido debidamente acerca de las características del estudio, sus objetivos y beneficios e informado sobre su derecho de participar o no.

Todos los pacientes incluidos recibieron información detallada y exhaustiva sobre la finalidad del estudio, así como de todos y cada uno de los procedimientos a realizar. El lenguaje utilizado durante la entrevista no fue técnico, sino práctico y comprensible. Tras ello dieron su consentimiento verbal para el uso de sus datos clínicos y para la práctica de las determinaciones analíticas. Además, se entregaron los correspondientes formularios de consentimiento informado editados por la Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública de la Generalitat Valenciana, tanto para la realización de biopsia hepática como para la

medición de gradiente de presión venosa hepática (Radiología Vasculare e Intervencionista). Así mismo, se comunicó a los pacientes de la posibilidad de revocar su participación en el estudio y se les informó acerca de la confidencialidad de los datos que se obtuvieran y de su exclusivo uso con fines de investigación médica.

V.2. Enumeración de variables y procedimientos de obtención

V.2.1. Determinaciones clínicas y analíticas basales

A todos los pacientes se les realizó, siguiendo el protocolo de estudio de hepatopatía, una determinación analítica (tabla V), una ecografía abdominal y una endoscopia digestiva alta.

Se recogió la edad, el sexo y la etiología de la hepatopatía, que se categorizó en cuatro grupos etiológicos: por virus de la hepatitis C, alcohólica, mixta (alcohol y VHC) y por otras causas. Por otro lado, se confeccionó un subgrupo de pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Tabla V. Parámetros analíticos

Variable	Unidad
Albúmina	g/l
Plaquetas	$10^3/\mu\text{l}$
Gammaglobulina	g/dl
INR	
Bilirrubina	mg/dl
Creatinina	mg/dl
CD4	cels/ μl

Con los datos clínicos y analíticos recogidos se realizó el cálculo de la puntuación de las escalas pronósticas de Child-Pugh y MELD.

- Puntuación de Child-Pugh

La clasificación de Child-Pugh es una escala semicuantitativa muy utilizada para valorar el pronóstico vital de los pacientes con CH. Incorpora tres parámetros analíticos (albúmina sérica, bilirrubina sérica, tiempo de protrombina o INR) y dos parámetros clínicos (ascitis y encefalopatía). Cada uno de los parámetros incluidos se puntúan de 1 a 3. Los pacientes fueron clasificados en: estadio A (5-6 puntos), estadio B (7-9 puntos) y estadio C (10-15 puntos).

Tabla VI. Clasificación de Child Pugh

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2- 3	> 3
Albúmina (g/dl)	$> 3,5$	2,8 - 3,5	$> 2,8$
INR	$< 1,8$	1,8 - 2,3	$> 2,3$
Encefalopatía	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4

Muchos estudios avalan esta clasificación como un buen índice pronóstico de supervivencia, especialmente por la simplicidad de su cálculo. Se ha empleado con frecuencia en estudios descriptivos y ensayos clínicos, aunque presenta limitaciones importantes. Por otro lado, utiliza variables subjetivas, como la ascitis y la encefalopatía, sujetas a variabilidad interobservador que pueden ser modificadas por intervenciones médicas (lactulosa, y/o diuréticos en la encefalopatía). Además, se utiliza puntos de corte para variables continuas que no parecen ser los óptimos. Todas las variables se consideran igualmente importantes, cuando en realidad esto puede no ser cierto (p.ej. la influencia pronóstica de la encefalopatía es mayor que la de la hiperbilirrubinemia).

Es importante destacar que la utilización de la escala de Child-Pugh en tres categorías (A, B y C), es menos precisa a la hora de categorizar a los pacientes que cuando se usa la escala cuantitativa (de cinco a quince puntos).

- Índice de MELD (Model for End Stage Liver Disease):

El índice MELD fue creado inicialmente para predecir la supervivencia de los pacientes sometidos a *shunts* portosistémicos por vía traunzyugular (TIPS). Con posterioridad, el modelo ha sido validado en diferentes poblaciones de pacientes con enfermedades hepáticas crónicas para la priorización de la asignación de órganos en las listas de trasplante hepático.

La puntuación MELD resulta de un modelo matemático de predicción de la supervivencia de pacientes con enfermedad hepática basado en valores de laboratorio (bilirrubinemia, INR y creatinina sérica):

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln (Creat)} + 3,78 \text{ Ln (Bili)} + 11,2 \text{ Ln (INR)} + 6,43$$

De forma basal se realizó a todos los pacientes una ecografía y una gastroscopia:

- Ecografía de abdomen:

La ecografía de abdomen es de utilidad para valorar la presencia esplenomegalia y otros signos de HTP, tales como la circulación colateral o la presencia de ascitis. Para determinar la presencia de esplenomegalia se realiza la medición del eje longitudinal que, en general, debe ser igual o inferior a 12 cm. Se considera que el bazo está aumentado de tamaño cuando el eje longitudinal supera los 12-13 cm.

- Endoscopia digestiva alta: permite valorar la presencia de varices esófago-gástricas y gastropatía de la hipertensión portal (tabla VII).

Tabla VII. Valoración de varices esofágicas por endoscopia digestiva alta.

Clasificación de las varices esofágicas	
Varices grado I	Varices finas
Varices grado II	Tamaño moderado que ocupan 1/3 de la luz sin excesiva insuflación
Varices grado III	Tamaño grande que ocupan más de la mitad de la luz y tienen un aspecto pseudotumoral

V. 2.2. Medición de la fibrosis hepática mediante elastografía hepática

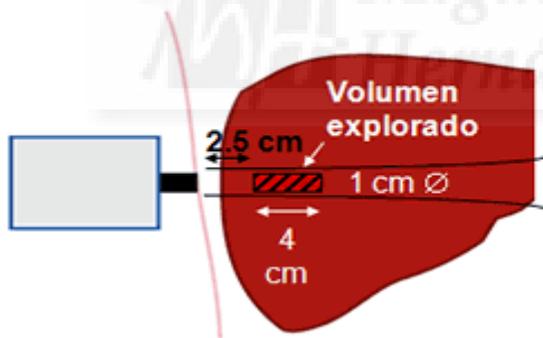
Se realizó una estimación del grado de fibrosis hepática mediante EH. El resultado se expresa en unidades de kilopascales (kPa).

Como ya se ha comentado en un apartado anterior este aparato incorpora una sonda emisora-receptora y un ordenador que procesa la información y genera en su pantalla una imagen de la onda elástica y el valor de rigidez hepática en kPa.

Para la realización de la técnica, el paciente debe estar en ayunas y las mediciones se realizan en el lóbulo derecho del hígado a través de los espacios intercostales, con el paciente en decúbito supino

y con el brazo derecho detrás de la cabeza para separar los espacios intercostales. La sonda se aplica en la línea media axilar, entre un espacio intercostal y sobre la silueta hepática. La punta del transductor de la sonda debe estar cubierta con gel de acoplamiento. Con ayuda de los movimientos y el ultrasonido se localiza una porción del hígado que debe tener, al menos, seis cm de espesor, libre de grandes estructuras vasculares. Una vez que el área a medir ha sido localizada, se presiona el botón de la sonda para comenzar la adquisición de datos. Si la forma de la onda de vibración no es correcta o el modo de propagación no es adecuado, el software inmediatamente cataloga las medidas como “no válidas”.

Figura 11. Elastografía hepática.



La EH es un método rápido y sencillo; se tarda menos de cinco minutos y se realiza en la consulta. Las medidas de la rigidez del hígado obtenidas por este método se realizan sobre un cilindro de 1 cm de largo y 4 cm de ancho, situadas entre los 25 mm y 65 mm por debajo de la superficie de la piel. La tasa de éxito es un parámetro necesario para considerar un estudio como válido y se calcula como el número de

mediciones válidas dividido por el número total de adquisiciones. El valor mediana de las adquisiciones válidas se considera representativo de la rigidez hepática.

El explorador debe mantener la posición de la sonda perpendicular al plano cutáneo y obtener diez determinaciones válidas. La pantalla del Fibroscan[®] mostrará tres valores que debemos tener en cuenta. El valor mediana de rigidez de las diez determinaciones válidas expresado en kilopascales, que varía entre 2,5 y 75 kPa; la ratio o relación entre el número de mediciones válidas y el número total de mediciones o tasa de éxitos; y el rango intercuartil o variación del total de mediciones válidas, que no debe superar el 20-30% de valor de la mediana.

V.2.3. Medición del gradiente de presión venoso hepático

El paciente acude en ayunas a la Unidad de Corta Estancia de la Unidad Hepática de nuestro centro donde permanece ingresado durante ocho horas, tras la práctica del procedimiento, si únicamente se le realiza el estudio hemodinámico, y durante veinticuatro horas si se le practica además una biopsia hepática transyugular.

El GPVH se calcula a partir de la diferencia entre la presión suprahepática enclavada y la presión suprahepática libre. La HTP se define como un GPVH ≥ 5 mm Hg y la HTP clínicamente significativa como un GPVH ≥ 10 mm Hg, de acuerdo con la definición propuesta por los expertos en la conferencia de Baveno V⁷.

La técnica de medición del GPVH se realiza por parte del Servicio de Radiología Vascular del Hospital General Universitario de Alicante. Existe un decálogo desarrollado por una serie de autores, muy semejantes, que nos indican cómo realizar la técnica correctamente^{28,30}.

Se deben tener en cuenta los siguientes requisitos para que medición del gradiente de presión venoso hepático se realice de forma correcta:

- Características del equipo de medición:

El equipo debe estar dotado de:

- Una grabadora capaz de realizar un seguimiento continuo de los valores de presión.
- Un transductor de presión de cuarzo que permita detectar cambios en la presión venosa.

- Calibración y registro de la medición:

- Debe utilizarse una escala apropiada para registrar cambios en la presión venosa.
- Los trazados deben ser largos, estables y registrados a una velocidad lenta (entre 1-5 mm/s).

- Debe comprobarse la precisión del transductor mediante la obtención de trazados de presión conocida.
- El transductor debe posicionarse en la aurícula derecha y registrar la presión en la vena cava inferior, a nivel del hígado, antes de la cateterización de la vena hepática.
- Medición:
 - La medida de la presión en la vena suprahepática derecha refleja la presión del territorio sinusoidal correspondiente a una cantidad representativa de parénquima hepático.
 - Es indispensable descartar la presencia de fístulas venosas, estenosis o confluencias de venas hepáticas distales a la punta del catéter, así como confirmar la buena oclusión al inflar el balón, previo al inicio de las mediciones.
 - Medida de la PSL: la diferencia entre la PSL y la vena cava inferior no debe superar 1 mm de Hg. En este caso, el catéter debe ser reposicionado para repetir las mediciones.
 - Medida de la PSE: el correcto enclavamiento del catéter es fundamental para obtener una medición fiable y debe verificarse siempre que existan variaciones importantes entre las estimaciones.

- El trazado debe ser grabado durante 45 a 60 segundos para permitir que la medida se estabilice.
- Debe obtenerse un valor de presión media, realizándose para ello mediciones repetidas. Se recomienda un mínimo de tres mediciones de la PSE y de la PSL para confirmar la reproducibilidad de los resultados.
- Se debe registrar cualquier acontecimiento que acontezca durante el estudio, por ejemplo, la aparición de tos o la realización de movimientos que puedan condicionar la aparición de artefactos del registro.

V.2.4. Biopsia hepática transyugular y examen histológico

Para la obtención de las muestras de biopsia se utilizó, indistintamente, una aguja de aspiración tipo Menghini o bien una aguja de corte tipo “tru-cut”. La punción se realiza en pausa respiratoria con el fin de disminuir el riesgo de lesión hepática. La aguja tipo Menghini se adelanta 1-2 cm más allá de la punta de la vaina interior del parénquima hepático, con el paciente conteniendo la respiración, y se retira en un movimiento continuo de succión para mantener la muestra de tejido hepático en el interior de la aguja hasta su extracción. Para la aguja tipo “tru-cut”, se tracciona hacia atrás el émbolo hasta que se escucha un “clic”, momento en que el estilete interno avanza hasta la punta de la vaina. El dispositivo de disparo se activa y la cánula exterior se avanza en una muesca de 20 mm de longitud. Si la muestra

obtenida es insuficiente, el procedimiento puede repetirse hasta alcanzar el éxito. En general, tres pases suelen ser suficientes para conseguir un tamaño de muestra adecuado para realizar el diagnóstico. Todo el procedimiento se realiza bajo control radiológico, visualizando permanente la trayectoria de la aguja. Los movimientos de rotación para facilitar la progresión de la aguja deben ser suaves y lentos. Después de cada pase de la aguja, se inyecta contraste para descartar la presencia de perforación de la cápsula.

Las muestras de biopsia han de cumplir una serie de requisitos para considerarse válidas: el tamaño debe ser de, al menos, 1,5 cm de longitud y/o contener un mínimo de seis espacios porta. El examen histológico se realizó utilizando la clasificación de Batts-Ludwig.

En la clasificación de Batts-Ludwig⁹⁵ se evaluaron una serie de parámetros: la fibrosis sinusoidal, el engrosamiento septal, la presencia y tamaño de los nódulos, la pérdida de los espacios porta, la pérdida de las venas centrolobulillares, la inflamación lobulillar y de la interfase, la esteatosis y la presencia de hierro (tabla VIII).

Tabla VIII. Escala histológica de clasificación Batts-Ludwig

Escala de clasificación Batts-Ludwig		
Parámetro histológico	Rango	Escala
Fibrosis		
• Sinusoidal	0-3	0, 1 (leve), 2 (moderada), 3 (importante)
• Engrosamiento septal	0-3	0, 1 (fino), 2 (medio), 3 (grosso)
Nodularidad		
• Ninguno		No presenta nódulos
• Pequeña		Tamaño del grosor del cilindro hepático
• Mixta		Nódulos pequeños y grandes
• Grande		Tamaño mayor del grosor del cilindro hepático
Pérdida de espacios porta	0-4	0, 1 (1-25%), 2 (26-50%), 3 (51-75%), 4 (76-100%)
Pérdida de venas centrolobulillares	0-4	0, 1 (1-25%), 2 (26-50%), 3 (51-75%), 4 (76-100%)
Inflamación		
• Lobulillar	0-3	0, 1 (leve), 2 (moderada), 3 (importante)
• Interfase	0-3	0, 1 (leve), 2 (moderada), 3 (importante)
Esteatosis	0-4	0, 1 (1-25%), 2 (26-50%), 3 (51-75%), 4 (76-100%)
Hierro	0-4	0, 1 (visible a 250 x), 2 (a 100 x), 3 (a 25 x), 4 (a 10 x)

V.2.5. Definición de descompensación clínica

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue medir la frecuencia de aparición de la descompensación clínica, definida por la aparición de ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices esófago-gástricas, diagnóstico de hepatocarcinoma o éxitus.

La ascitis se definió por el hallazgo de signos clínicos sugestivos de ascitis en el examen físico, confirmados por la ecografía de abdomen. La presencia de líquido libre intraperitoneal, no detectable en el examen físico, o la sola presencia de edema periférico no se consideró ascitis.

La encefalopatía hepática se definió por la presencia de desorientación temporoespacial, asterixis o ambos, en ausencia de otras causas posibles. No se investigó la presencia de la encefalopatía subclínica.

La hemorragia digestiva por varices esófago-gástricas se definió siguiendo los criterios de *Baveno V*⁷.

El hepatocarcinoma fue definido según las guías clínicas de la EASL-EORTC¹³⁶.

V. 3. Análisis

Se diseñó un cuaderno de recogida de datos (anexo 1), donde se recogieron las características clínicas, los valores de la EH, los parámetros histológicos y el seguimiento de los pacientes y sus descompensaciones.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete *SPSS 11.0 para Windows*.



V.3.1. Objetivo 1

“Determinar la relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático en una población de pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología”

1. Descripción de la población:

- Variables categóricas: se describieron como el número válido absoluto de casos y también se utiliza el porcentaje (%) o proporción (tanto por uno) de cada categoría.
- Variables cuantitativas: se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para determinar la distribución de las variables, paramétricas o no paramétricas. En las variables paramétricas, como medida de centralidad, se utilizó la media, y como medidas de dispersión, se utilizó la desviación típica. En las variables no paramétricas se utilizó la mediana y sus cuartiles (p25-p75).

2. Relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático:

Utilizamos un análisis de regresión lineal simple que tuvo como objetivo estudiar la relación entre la EH y el GPVH. Dado que las dos variables eran cuantitativas, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson.

El valor del índice de correlación (r) varía en el intervalo [-1,1]:

Si $r = 1$, existe una correlación positiva perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables denominada relación directa.

Si $0 < r < 1$, existe una correlación positiva.

Si $r = 0$, no existe relación lineal.

Si $-1 < r < 0$, existe una correlación negativa.

Si $r = -1$, existe una correlación negativa perfecta. El índice indica una dependencia total entre las dos variables llamada relación inversa.

Además calculamos el coeficiente de determinación de Pearson, r^2 , con valores entre 0 y 1. Si los puntos no distan mucho de la línea de regresión, el coeficiente de determinación adopta valores altos.

3. Capacidad de la elastografía hepática para determinar la existencia de una hipertensión portal clínicamente significativa:

Se construyeron curvas característica operativa del receptor (COR), de forma no paramétrica, y se calculó el área bajo la curva (ABC) y el intervalo de confianza del 95%. El ABC proporciona una medida global de la exactitud de una prueba diagnóstica y se define como la probabilidad de clasificar correctamente a un par de individuos, sano y enfermo, seleccionados al azar, mediante los resultados obtenidos al aplicarles la prueba diagnóstica. En otras palabras, es la probabilidad de que el resultado de la prueba resulte más anormal en el individuo enfermo que en el sano. Tras calcular el intervalo de confianza del 95% la ABC permite establecer la capacidad

de discriminación de la prueba o test diagnóstico. Si este intervalo de confianza no incluye el valor 0,5 significa que la prueba es capaz de discernir entre enfermos y no enfermos. La interpretación sería como sigue (tabla IX):

Tabla IX. Interpretación de curvas COR y el área bajo la curva.

Interpretación de la curva COR	
ABC 0,5 – 0,7	Baja exactitud
ABC 0,7 – 0,9	Útil para ciertos propósitos
ABC > 0,9	Alta exactitud

ABC = 0,5	La prueba no tiene poder diagnóstico. Es igual de probable clasificar a un sujeto como enfermo que como no enfermo
ABC > 0,5	La prueba sí tiene poder diagnóstico. Es más probable clasificar a un sujeto como enfermo que como no enfermo
ABC = 1	La prueba es perfecta. Clasifica siempre correctamente a cada sujeto como enfermo o no enfermo

La elección del valor umbral o nivel de detección adecuado de la prueba no puede basarse únicamente en los valores de sensibilidad y especificidad obtenido en las curvas COR. Si los falsos positivos y los falsos negativos de las pruebas tienen el mismo coste, elegiremos como valor de corte el punto de la curva que presente mayor sensibilidad y especificidad (el más cercano a la esquina superior izquierda), en caso contrario sirven como guía las siguientes sugerencias (tabla X).

Tabla X. Criterios para la elección del valor de corte en curva COR

Criterios para elegir el umbral de una prueba en las curvas COR	
SE ELIGE LA MAYOR...	
SENSIBILIDAD	<p>Cuando la enfermedad es grave y no puede pasar desapercibida.</p> <p>Cuando la enfermedad sea tratable.</p> <p>Cuando los resultados falsos positivos no suponen un trauma psicológico o económico para los individuos examinados.</p>
ESPECIFICIDAD	<p>Cuando la enfermedad es importante pero difícil de curar o incurable.</p> <p>Cuando el hecho de conocer que no se padece la enfermedad tiene impacto sanitario y psicológico.</p>
SE ELIGE UNA PRUEBA CON ALTO VALOR...	
PREDICTIVO POSITIVO	<p>Cuando el tratamiento de los falsos positivos pueda acarrear consecuencias graves</p>
GLOBAL ELEVADO	<p>Cuando la enfermedad sea importante pero curable</p> <p>Cuando tanto los falsos positivos como los falsos negativos suponen un traumatismo y conllevan consecuencias graves</p>

Se pretendió elegir un valor de corte para predecir una hipertensión portal clínicamente significativa, un valor con alta sensibilidad y aceptable especificidad. Este valor de corte fue utilizado para la consecución del resto de objetivos.

4. Comparación de las características clínicas según el gradiente de presión venoso hepático y según la elastografía hepática:

Tras determinar el valor de corte de la EH diagnóstico de hipertensión portal clínicamente significativa, se compararon las características clínico-epidemiológicas de los pacientes.

- Descripción de las variables: cualitativas (frecuencia absoluta y relativa en porcentaje). Cuantitativas: dependerá de su distribución; siempre se utilizará una medida de centralización y una de dispersión (paramétrica: media con desviación estándar; no paramétrica: mediana con percentiles)
- Comparación de medias: para una variable dependiente cuantitativa y para una variable independiente dicotómica (cualitativa) se utilizó la prueba t de *Student*.
- Relación entre variables categóricas (cualitativas): se utilizó la prueba clásica de *Chi* cuadrado.
- Significación estadística: se consideró como tal un valor de $p < 0,05$.

Se realizó un estudio multivariante, de regresión logística binaria, calculando la Odds Ratio Ajustada. Éste es un estudio estadístico de uso, tanto explicativo como predictivo. Se utilizó, como covariables, las variables significativas en el modelo univariante, y como variable dependiente la hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante el GPVH o mediante el valor de corte previamente seleccionado en la curva COR.

V.3.2. Objetivo 2

“Determinar la relación entre la hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante gradiente de presión venosa hepático y mediante elastografía hepática, con los parámetros histológicos de la biopsia hepática”

El análisis se realizó en 38 pacientes, a los que se les realizó una biopsia transyugular.

1. Descripción de la población biopsiada:

- Variables cualitativas: frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentaje.
- Variables cuantitativas: dependiendo del tipo de distribución, sea paramétrica o no, media y desviación estándar o mediana y percentiles, respectivamente.

2. Relación de los parámetros histológicos según la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante el GPVH o mediante la EH:

Se comparó cada parámetro histológico con la variable cualitativa dicotómica de la hipertensión portal clínicamente significativa.

En cuanto a los parámetros histológicos, los resultados se agruparon en dos grupos, para aumentar así el número de casos y

podieran así ser analizables. Dado que se comparó dos variables cualitativas, se utilizó el test de la *Chi* cuadrado. Se alcanzó la significación estadística con un valor de $p < 0,05$.

Con los parámetros histológicos significativos se realizó un estudio multivariante de regresión logística binaria. De esta manera se valoró la existencia de interacción y confusión entre los parámetros histológicos y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa, es decir, se calculó la Odds Ratio ajustada para cada covariable.



V.3.3. Objetivo 3:

“Relación entre la elastografía hepática y el riesgo de descompensación en pacientes con hepatopatía crónica”

1. Descripción de la población y su descompensación clínica en el seguimiento:

Se constituyó por la población ya descrita en el objetivo 1, ya que se realizó el seguimiento durante cuarenta meses a toda la muestra. Se describió a los que presentaron algún evento durante el seguimiento, mediante frecuencia absoluta y frecuencia relativa, en porcentaje.

2. Predicción de la descompensación clínica a partir de las características clínico-epidemiológicas:

Todas las variables clínicas epidemiológicas se presentaron como variables cualitativas, por lo que se realizó una comparación utilizando la presencia o no de descompensación, mediante el test de Chi cuadrado. Las variables con significación estadística ($p < 0,05$) en este estudio univariante se emplearon en el estudio multivariante de regresión logística binaria, para valorar los factores de confusión e interacción, y así determinar que variables eran independientes o predictoras.

3. Representación gráfica de la curva de supervivencia de los dos grupos según el punto de corte de la elastografía:

Se realizó un análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier. Con este método se puede representar de forma gráfica las distintas curvas de supervivencia, utilizando para compararlas el test logrank. En nuestro estudio comparamos la presencia de eventos (descompensación clínica) en función del valor de la EH.



V. *RESULTADOS*



VI. RESULTADOS

VI. 1. Descripción de la población

En el estudio fueron incluidos 58 pacientes al inicio y fueron seguidos durante cuarenta meses. A todos ellos se les realizó un estudio hemodinámico hepático con medición del GPVH y medición de la rigidez hepática mediante EH. Además, a 38 pacientes se les realizó, en el mismo acto de la medición de presiones, una biopsia hepática transyugular con su correspondiente examen histológico.



Tabla XI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes.

Edad (años) ¹	53,7 ± 13,2
Género ²	
- Hombre	42 (72,4%)
- Mujer	16 (27,6%)
Causas de la hepatopatía ²	
- Alcohol	16 (27,6%)
- Virus hepatitis C	29 (50%)
- Mixta	6 (10,3%)
- Otros	7 (12,1%)
VIH ²	15 (25,9%)
CD4 (10 ⁶) ¹	244,33 ± 140,48
Varices esofágicas ²	
- Grado 0-I	34 (58,6%)
- Grado II-III	24 (41,4%)
Child-Pugh ³	6 (5-7)
MELD ¹	9,5 ± 3,5
Albúmina sérica (g/dl) ¹	3,4 ± 0,7
Gammaglobulina (g/dl) ¹	1,9 ± 0,6
Plaquetas (10 ⁹ /l) ¹	133,2 ± 62,7
Esplenomegalia ²	41 (70,7%)
Gradiente de presión venoso hepático ¹	14,3 ± 4,5
Elastografía hepática ¹	37,5 ± 21, 6

¹ Media ± desviación estándar. ² Número (porcentaje). ³ Mediana (percentil 25 - percentil 75).

VI.2. Objetivo 1:

“Determinar la relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático en una población de pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología”.

VI.2.1. Relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático.

El estudio se realizó sobre una muestra de 58 pacientes, verificándose una relación entre la rigidez hepática, medida mediante EH, y la medición del GPVH que alcanzó la significación estadística. Al tratarse de dos variables paramétricas, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson con un valor $r = 0,71$ con $p < 0,0001$, y además se calculó el coeficiente de determinación, con un valor $r^2 = 0,49$ con $p < 0,0001$.

La figura 12 presenta el análisis de regresión lineal entre la EH y el GPVH en nuestra población.

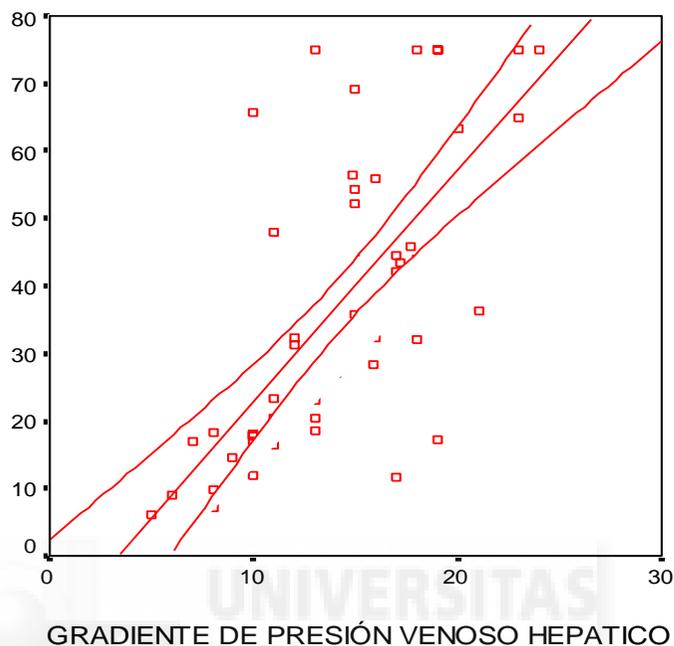


Figura 12. Análisis de regresión lineal entre la elastografía hepática (kPa) y el gradiente de presión venosa hepática (mm Hg).

VI.2.2. Capacidad de la elastografía hepática para determinar la existencia de una hipertensión portal clínicamente significativa

Para responder a nuestro primer objetivo, es decir, determinar la relación entre el grado de rigidez medido EH y el GPVH en pacientes con hepatopatía crónica, realizamos la curva COR. Este método estadístico combina la sensibilidad con la especificidad. El área que queda por debajo de la curva representa los diagnósticos correctos (verdaderos negativos y verdaderos positivos), mientras que el área que queda por encima de ella son los falsos positivos y falsos negativos. En

este estudio, el área bajo la curva (figura 13) fue de $0,96 \pm 0,03$, con $p < 0,0001$.

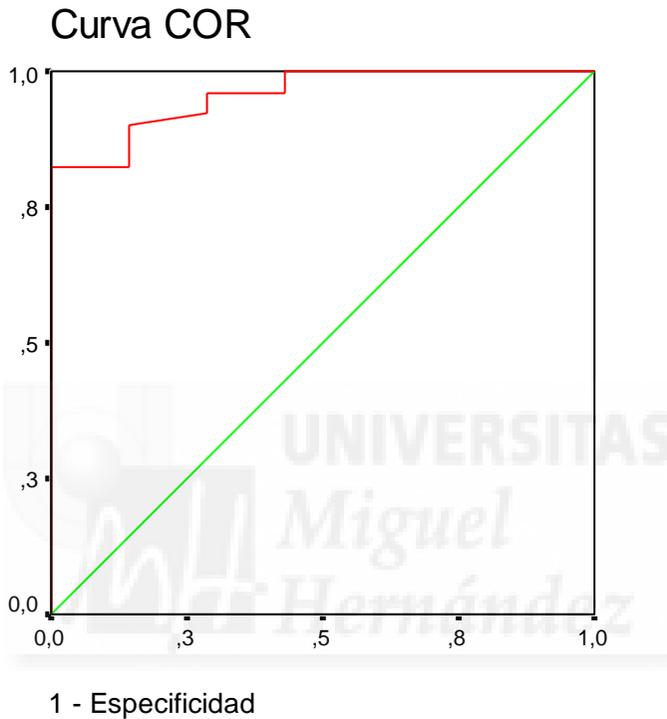


Figura 13. Curva COR.

Esta curva, además, nos facilitó la elección de puntos de corte de la EH para el diagnóstico de la hipertensión portal clínicamente significativa. En nuestro caso, nos interesó detectar el mayor número de pacientes con HTP clínicamente significativa mediante la EH y, por ello, se eligió un valor de corte con alta sensibilidad y una aceptable especificidad.

Tabla. XII Valor de corte para predecir una hipertensión portal significativa

Elastografía (kPa)	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
11,8 kPa	98	57	69,5	96,6
14,65 kPa	96	71	76,8	94,7
17,15 kPa	90	86	86,5	89,6
17,9 kPa	86	86	86	86

Elegimos como punto de corte para el diagnóstico de la hipertensión portal clínicamente significativa la cifra de 17,15 kPa. La sensibilidad fue del 90%, la especificidad del 86%, el valor predictivo positivo del 86,5% y el valor predictivo negativo del 89,6%.

Características clínico-epidemiológicas de la población con hipertensión portal clínicamente significativa.

De los 58 pacientes incluidos en el estudio, el 87% presentaron hipertensión portal clínicamente significativa, diagnosticada en base a un GPVH ≥ 10 mmHg, y un 81% mediante un valor de rigidez, medio por EH, $\geq 17,15$ kPa. En la tabla XIII se presentan las características de los pacientes según la existencia o no de hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante el GPVH. En la tabla XIV se representan las mismas características según la existencia o no de HTP clínicamente significativa diagnosticada mediante EH.

Los pacientes se han dividido en dos grupos, en función de la etiología de la hepatopatía crónica: virus de la hepatitis C (VHC y etiología mixta) y otras causas.

Tabla XIII. Comparación de características clínico-epidemiológicas según la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante GPVH.

	GPVH < 10 mmHg N=7	GPVH ≥ 10 mmHg N=51	p
Edad (años) ¹	63,4 ± 15,9	52,3 ± 12,4	0,04
Género ²			0,4
• Hombre	4 (57,1%)	38 (74,5%)	
• Mujer	3 (42,9%)	13 (25,5%)	
Etiología ²			0,03
• VHC	7 (100%)	51 (54,9%)	
• Otras	0	23 (45,1%)	
VIH ²	2 (28,6%)	13 (25,5%)	1
CD4 (10 ⁶) ¹	367 ± 24,0	225,46 ± 141,7	0,2
Varices esofágicas ²			1
• Grado 0-I	4 (57,1%)	30 (58,8%)	
• Grado II-III	3(42,9%)	21 (41,2%)	
Child-Pugh ³	5 (5-5)	6 (5-7)	0,03
MELD ¹	7,6 ± 2,1	9,8 ± 3,5	0,1
Albúmina sérica (g/dl) ¹	3,9 ± 0,4	3,3 ± 0,7	0,04
Gammaglobulina (g/dl) ¹	1,8 ± 0,7	1,9 ± 0,6	0,7
Plaquetas (10 ⁹ /l) ¹	136,3 ± 100,1	132,8 ± 64,6	0,9
Esplenomegalia ²	2 (28,6%)	39 (76,5%)	0,02
Rigidez (EH) ¹	11,7 ± 4,9	41,0 ± 20,5	0,0001

¹ Media ± desviación estándar. ² Número (porcentaje). ³ Mediana (percentil 25 - percentil 75).

Tabla XIV. Comparación de características clínico-epidemiológicas según la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante elastografía hepática.

	EH < 17,15 N=11	EH ≥ 17,15 N=47	p
Edad (años) ¹	57,18 ± 18,05	52,87 ± 11,91	0,5
Género ²			0,05
• Hombre	5 (45,5%)	37 (58,7 %)	
• Mujer	6 (54,5%)	10 (21,3%)	
Etiología ²			1
• VHC	7 (63,6%)	28 (59,6%)	
• Otras	4 (36,4%)	19 (40,4%)	
VIH ²	3 (27,3%)	12 (25,5%)	1
CD4 (10 ⁶) ¹	294,3 ± 127	231,8 ± 146,1	0,5
Varices esofágicas ²			0,1
• Grado 0-I	9 (81,8%)	25 (53,3%)	
• Grado II-III	2(18,2%)	22 (46,8%)	
Child-Pugh ³	5 (5-5)	6 (5-7)	0,003
MELD ¹	7,57 ± 2,1	9,78 ± 3,5	0,02
Albúmina sérica (g/dl) ¹	3,76 ± 0,4	3,32 ± 0,8	0,08
Gammaglobulina (g/dl) ¹	1,96 ± 0,67	1,9 ± 0,64	0,8
Plaquetas (10 ⁹ /l) ₁	146,91 ± 83,2	130,04 ± 65,5	0,5
Esplenomegalia ²	3 (27,3%)	38 (80,9%)	0,001
Gradiente de presión venoso hepático ¹	9,1 ± 3,2	15,48 ± 3,8	0,0001

¹ Media ± desviación estándar. ² Número (porcentaje).

Cuando se comparó las características clínico-epidemiológicas de los pacientes según la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante GPVH, se observó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, la etiología de la hepatopatía, la puntuación Child-Pugh, los niveles de albúmina sérica, la presencia de esplenomegalia y los valores de la EH.

Cuando clasificamos a la población estudiada según la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante EH, el sexo masculino, la puntuación de Child-Pugh, el MELD, la presencia de esplenomegalia y el GPVH alcanzaron la significación estadística.

Se realizó el estudio multivariante, representado en la tabla XV, en el que se incluyó las características que se relacionaron de forma significativa con la hipertensión portal clínicamente significativa, que resultaron ser la esplenomegalia y la rigidez medida mediante EH.

Tabla XV. Relación de las características clínica-epidemiológicas según la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (GPVH \geq 10 mmHg).

	Ora	p
Child-Pugh . B/C (7-15) . A (5.6)	0,71 (0,03-16,6) 1	0,8
Esplenomegalia . si . no	2,1 (1,2-25,7) 1	0,6
EH \geq 17,15 < 17,15	44,4 (3,1-632,6) 1	0,005

Los resultados del estudio multivariante, tabla XV, muestran que el valor de la EH se relaciona de manera independiente con el GPVH.



VI. 3. Objetivo 2:

“Relación entre la clasificación histológica y la hipertensión portal clínicamente significativa”.

Se realizó una biopsia transyugular a treinta y ocho de los cincuenta y ocho pacientes incluidos en el estudio. Todas las muestras de biopsia cumplieron los requisitos de calidad y fueron aptas para examen histológico.

Las características clínico-epidemiológicas de este subgrupo de pacientes difieren de las del total y quedan resumidas en la tabla XVI.

Tabla XVI. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes biopsiados.

N° pacientes	38
Edad (años) ¹	53,69 ± 13,21
Género (hombre-mujer) ²	42 (72,4%) -16 (27,6%)
Causas de la hepatopatía ² :	
- Alcohol	9 (23,7%)
- Virus hepatitis C	19 (50%)
- Mixta	5 (13,2%)
- Otros	5 (13,2%)
VIH ²	10 (26,3%)

¹ Media ± desviación estándar. ² Número (porcentaje)

Al disponer de sólo treinta y ocho especímenes, se ha realizado una agrupación lógica y coherente de los distintos parámetros

histológicos de la clasificación visual de Batts-Ludwig para llevar a cabo el análisis de los hallazgos.

En la tabla XVII se representa la correlación entre la hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante el GPVH, y los parámetros histológicos. En la tabla XVIII se representa la correlación entre la hipertensión portal clínicamente significativa, medida mediante EH, y los parámetros histológicos.

Tabla XVII. Relación entre los parámetros histológicos y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa según el GPVH (≥ 10 mm Hg).

Parámetros histológicos	Frecuencia % (n)	OR (IC 95%)	P
Fibrosis sinusoidal			
- moderada/importante	71,4 (5/7)	0,3 (0,03-2,03)	0,2
- ausente/leve	90,3 (28/31)	1	
Nodularidad			
- mixto/grande	93,3 (28/30)	8,4 (1,1-63,7)	0,05
- ausente/pequeño	62,5 (5/8)	1	
-			
Engrosamiento septal			
- medio/grueso	96 (24/25)	10,7 (1,04-108,7)	0,03
- ausente/fino	69,2 (9/13)	1	

Parámetros histológicos	Frecuencia % (n)	OR (IC 95%)	P
Pérdida de espacios portal - 26-100% - ninguno/1-25%	100 (12/12) 80,8 (21/26)	1,2 (1,02-1,5) 1	0,13
Pérdida de venas centrolobulillares - 26-50%/ 51-75% - Ninguno / 1-25%	87,5 (14/16) 86,4 (16/22)	1,1 (0,2-7,5) 1	0,65
Inflamación lobulillar - Moderada/importante - Ausente/leve	100 (4/4) 85,3 (29/34)	1,2 (1,02-1,3) 1	0,55
Inflamación de la interfase - Moderada/importante - Ausente/leve	100 (10/10) 82,1 (23/28)	1,2 (1,02-1,4) 1	0,19
Esteatosis - 26-50 / 51-75% - Ninguno / 1-25%	92,3 (12/13) 84 (21/25)	1,2 (1,02-1,4) 1	0,2
Hierro - visible a 250x - a 10x - ausente	100 (4/4) 85,3 (29/34)	1,2 (1,02-1,3) 1	0,5

RESULTADOS

Tabla XVIII. Relación entre los parámetros histológicos y la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa según EH ($\geq 17,15$ kPa).

Parámetros histológicos	Frecuencia % (n)	OR (IC 95%)	P
Fibrosis sinusoidal			
- moderada/importante	85,7 (6/7)	1,1 (0,1-11,9)	0,7
- ausente/leve	83,9 (26/31)	1	
Nodularidad			
- mixto/grande	93,3 (28/30)	14 (1,9-102,9)	0,01
- ausente/pequeño	50 (4/8)	1	
Engrosamiento septal			
- medio/grueso	100 (25/25)	1,8 (1,1-3)	0,001
- ausente/fino	53,8 (7/13)	1	
Pérdida de espacios portal			
- 26-100%	100 (12/12)	1,3 (1,05-1,6)	0,08
- ninguno/1-25%	76,9 (20/26)	1	
Pérdida de venas centrolobulillares			
- 26-50%/51-75%	93,8 (15/16)	4,4 (0,5-42,1)	0,9
- Ninguno/1-25%	77,3 (17/22)	1	
Inflamación lobulillar			
- Moderada/importante	100 (4/4)	1,2 (1,03-1,4)	0,5
- Ausente/leve	82,4 (28/34)	1	
Inflamación de la interfase			
- Moderada/importante	100 (10/10)	1,3 (1,05-1,5)	0,1
- Ausente/leve	78,6 (22/28)	1	

Parámetros histológicos	Frecuencia % (n)	OR (IC 95%)	P
Esteatosis			
- 26-50/51-75%	84,6 (11/13)	1,04 (0,2-6,6)	0,7
- Ninguno/1-25%	84 (21/25)	1	
Hierro			
- visible a 250x - a 10x	100 (4/4)	1,2 (1,04-1,4)	0,5
- ausente	84,2 (28/34)	1	

Tanto si medimos la hipertensión portal clínicamente significativa mediante EH como si lo hacemos mediante GPVH, los parámetros histológicos predictores independientes son los mismos: el tamaño nodular y el engrosamiento septal.

Tras realizar el estudio multivariante, ni el tamaño nodular ni el engrosamiento septal fueron predictores de hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante elastografía hepática, al no alcanzar ninguno de los dos parámetros la significación estadística (tabla XIX).

Tabla XIX. Relación de las características histológicas según la presencia de la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante EH ($\geq 17,15$ kPa).

Parámetros histológicos	ORa	P
Nodularidad - mixto/grande - ausente/pequeño	12 (0,79-180,9) 1	0,07
Engrosamiento septal - medio/grueso - ausente/fino	50824,4 (0, 2-27*10 ⁴⁸) 1	0,8



VI. 4. Objetivo 3:

“El grado de rigidez medido mediante elastografía hepática guarda relación con el riesgo de descompensación clínica en pacientes con cirrosis”.

V.4.1. Descripción de la descompensación clínica

Se incluyó cincuenta y ocho pacientes entre enero de 2008 y abril de 2011, con un periodo de seguimiento que abarcó desde la inclusión en el estudio hasta que presentaron un episodio de descompensación clínica o hasta el fin del estudio.

Del total de pacientes incluidos, treinta y siete (63,8%) presentaron al menos una descompensación clínica durante el seguimiento (tabla XX).

Tabla XX. Descompensación clínica.

Eventos	Pacientes N (%)
No descomepensación	21 (36,2)
Encefalopatía	7 (12,1)
Hemorragia digestiva	5 (8,6)
Ascitis	13 (22,4)
Hepatocarcinoma	7 (12,1)
Éxito	5 (8,6)

V.4.2. Predicción de la descompensación clínica a partir de las características clínico-epidemiológicas.

Inicialmente se realizó un análisis univariante donde se calculó la Odds ratio y su significación estadística. El sexo masculino, la presencia de varices esofágicas grandes, una puntuación MELD > 10 , un valor de la albúmina $< 3,5$ g/l, la presencia de esplenomegalia, un GPVH > 10 mm Hg y una EH $> 17,15$ kPa fueron predictores de descompensación clínica o muerte.

Con estas variables, obtenidas mediante tablas de contingencia, se realizó un análisis de regresión logística para conocer su verdadera relación en el estudio multivariante, donde únicamente una albúmina sérica menor de 3,5 g/l y una rigidez $> 17,15$ kPa, medida por EH, fueron predictores de descompensación o muerte.

Tabla XXI. Relación de las características clínico-epidemiológicas según la presencia de descompensación clínica.

	Frecuencia % (n)	OR (IC 95%)	p	ORa	p
Género					
• Hombre	71,4% (30/42)	3,2 (0,9-10,6)	0,05	1,9 (1,2-8,3)	0,86
• Mujer	43,8% (7/16)	1			
Etiología					
• VHC	60% (21/35)	0,6 (0,2-2,0)	0,46	-	-
• no	69,6% (16/23)	1			
VIH					
• si	66,7% (10/15)	1,18 (0,3-4,1)	0,79	-	-
• no	62,8% (27/43)	1			
Varices esofágicas					
• Grado II-III	79,2% (19/24)	3,4 (1,0-11,1)	0,04	0,57 (0,1-4,4)	0,59
• Grado 0-I	52,9% (18/34)	1			
Child-Pugh					
• B/C (7-15)	78,3% (18/23)	3,0 (0,9-9,9)	0,06	-	-
• A (5-6)	54,3% (19/35)	1			
MELD					
• ≥ 10 puntos	80,6 % (25/31)	5,2 (1,6-16,7)	0,004	1,9 (0,4-9,6)	0,46
• < 10 puntos	44,4% (12/27)	1			
Albúmina sérica (g/dl)					
• ≤ 3,5	82,4 % (28/33)	7,8 (2,3-26,0)	0,000	8,5 (1,5-47,9)	0,01
• > 3,5	37,5 % (9/24)	1			
Gammaglob ulina (g/dl)					
• ≥ 1,85	65,5% (19/29)	1,1 (0,4-3,4)	0,78	-	-
• < 1,85	62,1 (18/29)	1			
Plaquetas (10 ⁹ /l)					
• ≤ 120	75,9 % (22/29)	2,9 (0,9-8,9)	0,05	1,3 (0,2-8,0)	0,75
• > 120	51,7% (15/29)	1			

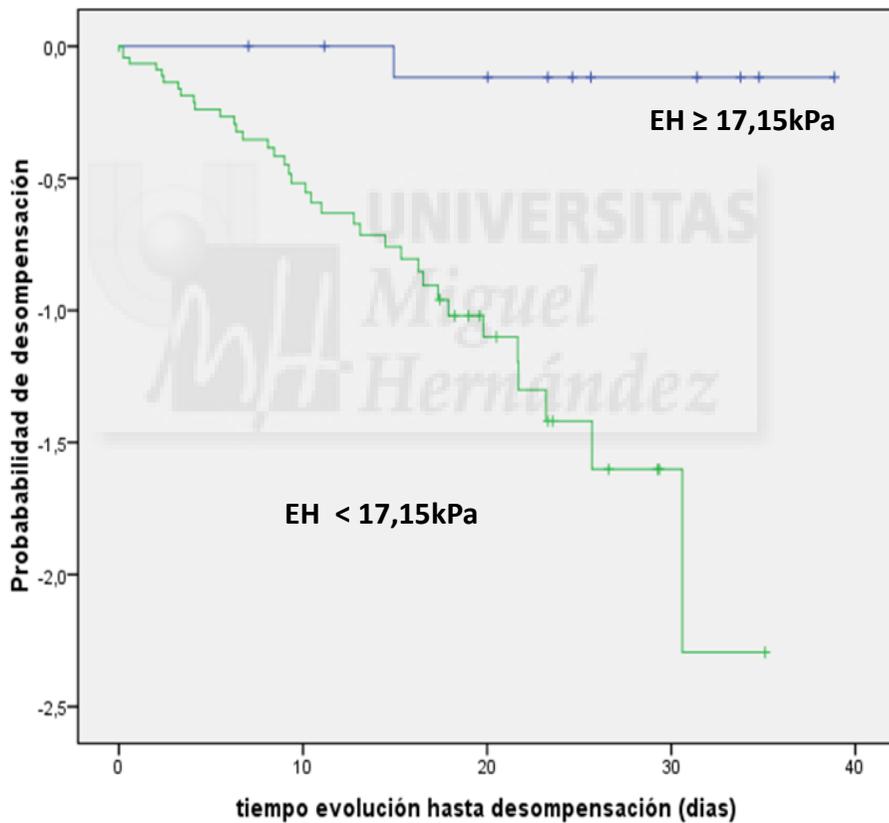
RESULTADOS

	Frecuencia % (n)	OR (IC 95%)	p	ORa	p
Esplenomegalia <ul style="list-style-type: none"> • si • no 	78% (32/41) 29,4% (5/17)	8,5 (2,4-30,6) 1	0,0001	3,3 (0,4-26,3) 1	0,25
Gradiente de presión venoso hepático (mmHg) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10 mmHg • < 10 mmHg 	70,6% (36/51) 14,3% (1/7)	14,4 (1,6-130,0) 1	0,004	2,2 (0,03-162,5) 1	0,7
Elastografía hepática (kPa) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 17,15 • < 17,15 	76,6% (36/47) 9,1% (1/11)	32,7(3,7-284,8)	0,0001	18,9 (0,9-369,5) 1	0,05


 UNIVERSIDAD Miguel Hernández

Por otro lado, se realizó un análisis de supervivencia, utilizando las Curvas de Kaplan-Meier, representadas en la figura 14. El valor log rank fue 12,091 con $p < 0,001$.

Figura 14. Curva de supervivencia (descompensación clínica) según el valor de la elastografía hepática.



VII. DISCUSIÓN



VII. DISCUSIÓN

VII. 1. Consideraciones respecto al diseño del estudio

El presente estudio tiene dos diseños muy diferentes pues intenta cumplir unos objetivos también distintos. El primer y segundo objetivos tratan de comprobar la validez de una prueba diagnóstica, mientras que el tercer objetivo trata de evaluar el valor de dicha prueba diagnóstica para el seguimiento de un grupo definido de pacientes.

El desarrollo de HTP es un evento crucial en la evolución de la CH, y se define como el aumento de la PP por encima de 5 mm de Hg. Cuando el GPVH se incrementa por encima de 10 mm de Hg, la HTP se define como clínicamente significativa, y supone un punto de inflexión en la historia natural de la CH. Muchos estudios sugieren que la presencia de HTP clínicamente significativa es un buen predictor de descompensación de la CH, de desarrollo de hepatocarcinoma e incluso de muerte^{53,55}.

Por ello, es importante desde un punto de vista clínico, el diagnóstico de la presencia de HTP clínicamente significativa. Según la AEEH (Asociación Española para el Estudio del Hígado) en el documento de consenso¹³⁷ publicado en el año 2012 “ La medición del GPVH es el mejor método para evaluar el grado de hipertensión portal, ya que es objetivo, reproducible y aporta información pronóstica. Por

este motivo representa el método de referencia en la evaluación clínica en pacientes con HTP”

La medición del GPVH es un método costoso e invasivo, percibido como desagradable, disponible, únicamente en centros especializados. Por todo ello, nos planteamos, como primer objetivo, evaluar la validez de un método no invasivo, como la EH, para la determinación indirecta del GPVH.

Se han definido diferentes estadios clínicos evolutivos en la CH en términos de gravedad. Es bien conocido que la mayoría de los pacientes con CH desarrollarán insuficiencia hepatocelular y/o HTP. A pesar de que muy pocos estudios¹³⁸⁻¹⁴⁰ han examinado la relación entre las características histológicas de la CH y el GPVH, existen evidencias que apoyan que ciertas características histológicas pueden definir diferentes subtipos de CH con implicaciones clínicamente relevantes, en términos de potencial reversibilidad y de desarrollo de complicaciones clínicas.

El segundo objetivo de nuestro estudio fue profundizar en este punto, es decir, evaluar la utilidad de la EH para identificar pacientes con lesión histológica más grave.

En la práctica clínica, es preciso el seguimiento estrecho de los pacientes con CH, dado que los éstos presentan episodios de descompensación clínica que se relacionan con la HTP, tales como la

encefalopatía, la hemorragia variceal, la ascitis o el desarrollo de hepatocarcinoma.

Para evaluar la validez de una prueba diagnóstica, como la EH, para medir el GPVH, se ha utilizado un estudio de punto de corte cuya pretensión fue valorar la reproducibilidad de la misma y así obtener los mejores valores de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos más útiles en la práctica clínica.

El tercer objetivo del estudio fue determinar la utilidad de la EH para el seguimiento de los pacientes con CH. Se planteó para ello un estudio prospectivo de casos (episodios de descompensación) y controles, que aportarían valores de odds ratio.

Con el fin de demostrar nuestras hipótesis de trabajo nos planteamos los tres objetivos descritos previamente. La consecución de dichos objetivos y la obtención de los resultados se llevó a cabo de modo sistemático y organizado siguiendo las directrices del método científico.

VII. 2. Consideraciones respecto al método

VII. 2.1. Naturaleza de los grupos

En la selección del grupo de pacientes fuimos muy cuidadosos en cuanto a la exactitud de diagnóstico de la CH en cada caso. Los pacientes fueron reclutados en la plantas de hospitalización y en las consulta externas de la Unidad Hepática y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Alicante.

Desde el punto de vista de la selección de los pacientes, puede haber existido un sesgo pues los pacientes con hepatopatía crónica, tratados en unidades especializadas y de referencia, no constituyen una muestra representativa de la población general. Sin embargo, en nuestra opinión, esta muestra poblacional tiene la ventaja de poder ofrecer unos resultados útiles desde el punto de vista poblacional, que provienen de la observación de pacientes valorados con precisión en nuestro ámbito de actuación. Por otro lado, los pacientes reclutados en la planta de hospitalización suelen presentar complicaciones derivadas de su enfermedad, que en estos casos se encuentra más evolucionada. Por ello, la inclusión de casos en Consultas Externas, nos ha permitido contar con un grupo de pacientes sin descompensación clínica, lo que hace que la muestra sea más rica y más representativa de la población de pacientes con hepatopatía crónica.

Además, se ha intentado evitar el sesgo de información, de interpretación y de revisión, mediante la lectura independiente de las

pruebas diagnósticas (la EH, la medición de GPVH y la valoración histológica) por un hepatólogo, un radiólogo y un anatomopatólogo.

VII. 2.2. Variables estudiadas

Para la evaluación de la validez de una prueba diagnóstica, la realización de las diferentes técnicas debe realizarse en un periodo breve de tiempo. En nuestro estudio, se realizó una EH y la medición del GPVH a todos los pacientes, y a treinta y ocho de ellos se les realizó también una biopsia hepática transyugular.

La medición del GPVH y la biopsia transyugular se realizaron en el mismo acto por parte de radiólogos intervencionistas. En todos los casos se registraron dos mediciones y finalmente se anotó el valor medio.

El examen histológico de las muestra obtenidas mediante biopsia transyugular fue realizado siempre por el mismo patólogo, basándose en la clasificación de Batts-Ludwig para su interpretación.

La EH es una técnica bastante reproducible. Hay que recordar que este parámetro no es el resultado de una sola medida, sino que es el valor mediana de diez mediciones. En nuestra serie, un estudio se consideró válido cuando la tasa de éxitos fue superior al 70%.

VII. 3. Consideraciones respecto a los resultados

VII. 3.1. Consideraciones respecto a la muestra de la población

Se reclutó a cincuenta y ocho pacientes, con una edad media en el momento de la inclusión de 53 años. El 72,4% eran varones y el 27,6% eran mujeres. Los pacientes procedían de dos ámbitos: consultas externas y la planta de hospitalización de la Unidad hepática y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

En cuanto a la etiología de la hepatopatía, la infección por VHC fue predominante (50%), seguida por la enfermedad hepática alcohólica con el 27,6%, cifras similares a las publicadas por otros autores en otras áreas geográficas¹⁴¹⁻¹⁴².

En cuanto a la clasificación de los pacientes según el grado de disfunción hepática, en nuestra serie, la mayoría de los pacientes se encontraban dentro de la categoría A de Child y, como media, no superaban los diez puntos en la escala de MELD. Se trató, por tanto, de pacientes con CH compensada y con función hepática relativamente preservada, en líneas generales. Se constató, como era esperable, una mayor puntuación de ambas escalas pronósticas, en aquellos pacientes que presentaban HTP clínicamente significativa, determinada por GPVH y EH.

El 41,4% de los pacientes presentaban varices esofágicas, asociadas frecuentemente con el hallazgo de la esplenomegalia, y también con puntuaciones Child-Pugh y MELD mayores.



VII.3.2. Objetivo 1: Determinar la relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venosa hepática en una población de pacientes con hepatopatía crónica de cualquier etiología.

VII.3.2.1. Relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venosa hepática

Según el documento de consenso de hipertensión portal, publicado en el año 2011 por la Asociación Española para el Estudio del Hígado, “La medición del GPVH es el mejor método para evaluar el grado de HTP, ya que es objetivo, reproducible y aporta información pronóstica. Por este motivo representa el método de referencia en la evaluación clínica en pacientes con HTP”¹⁴³.

Desafortunadamente, la medición del GPVH no es de aplicación en la práctica clínica habitual por tratarse de una técnica invasiva, costosa y que requiere de habilidades y medios técnicos no disponibles en todos los centros de. No es por ello extraño que en los últimos años se haya generado un creciente interés por el desarrollo de procedimientos no invasivos para evaluar la HTP.

El primer objetivo del estudio fue valorar si existe relación entre la medida de la rigidez hepática por EH y el GPVH. En este sentido, hemos comprobado la existencia de una correlación entre los valores de la EH y el GPVH, de modo que, el aumento de la rigidez hepática, medida mediante EH, es capaz de predecir con exactitud la presencia de

hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con enfermedad hepática crónica.

VII.3.2.2. La elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático como variables continuas: correlación de Pearson.

En nuestro trabajo hemos objetivado la existencia una correlación $r = 0,71$, con $p < 0,0001$, que supone un buen coeficiente. Estos resultados son similares a los comunicados por otros autores. El grupo de Carrión estudió 61 pacientes trasplantados y obtuvieron un coeficiente de correlación de Pearson de 0,84 con una $p < 0,001$ ⁷¹. De manera similar, Vizzutti y cols.⁴¹ estudiaron 61 pacientes con hepatopatía crónica por VHC y obtuvieron una correlación $r = 0,81$, con una $p = 0,0003$.

VII.3.2.3. Curvas ROC de la elastografía hepática y el gradiente de presión venosa hepática.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no difieren sustancialmente de los de otros estudios publicados. El principal resultado discrepante es el valor de corte de la EH para la predicción de hipertensión portal clínicamente significativa. En la tabla XXIII se expresan los resultados de los principales estudios publicados que han utilizado la EH para predecir la HTP clínicamente significativa, en la que se puede observar las diferencias entre éstos y los datos de nuestro estudio.

Tabla XXII. Resultados de los principales estudios realizados con elastografía hepática para predecir hipertensión portal clínicamente significativa.

Autores	Número y etiología	Rigidez (kPa)	ABC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Carrion 2006	126 trasplantados VHC	8,74	0,93	90	81	81	90
Vizzutti 2007	61 VHC	13,9	0,99	97	92	97	92
Bureau 2008	150 hepatopatía crónica origen diverso	21	0,94	89,9	93,2	92,5	90,7
Lemoine 2008	44 VHC	20,5	0,76	63	70	88	35
	48 alcohol	34,9	0,94	90	88	97	64
Este trabajo	58 hepatopatía crónica	17,15	0,96	90	86	86,54	89,58

EH: elastografía hepática; ABC: área bajo la curva; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN valor predictivo negativo.

Es probable que la razón principal de la discrepancia observada entre nuestros datos y los de la literatura se deba a que el grupo de los pacientes de nuestro estudio está constituido por enfermos con una hepatopatía crónica no avanzada, con puntuación media del Child de 6 y de 9,5 de MELD. Además, en nuestro estudio, se incluyó pacientes con hepatopatía de origen diverso, hecho éste que puede haber

contribuido a que nuestros resultados se encuentren más cercanos a la práctica clínica real.

VII.3.2.4. Elección del punto de corte para predecir hipertensión portal clínicamente significativa.

En la práctica clínica no suele utilizarse los términos sensibilidad y especificidad, ya que las pruebas complementarias se utilizan como guía para el proceso de diagnóstico, y tanto la sensibilidad como la especificidad parten del conocimiento certero de lo que le sucede al paciente. Es habitual, a la hora de interpretar una prueba diagnóstica, preguntarse si el resultado obtenido es correcto o no, es decir, sus valores predictivos (positivo y negativo). En nuestro estudio, elegimos como punto de corte de rigidez aquel que nos dio un mayor valor predictivo positivo, con una sensibilidad y una especificidad aceptables. El punto de corte elegido, que predice la presencia de HTP clínicamente significativa es 17,15 kPa, con una sensibilidad de 90%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 86,5% y un valor predictivo negativo del 89,6%.

En el estudio de Carrion⁴², cuya población diana son pacientes con recidiva del VHC después del trasplante hepático, los autores eligieron el valor de 8,74 kPa como punto de corte para predecir la HTP medida mediante EH. Estos resultados no son superponibles a los nuestros, dado que el objetivo de este estudio era identificar a aquellos pacientes que presentaban un GPVH mayor de 6 mm de Hg en la población trasplantada, que presenta unas connotaciones específicas.

Bureau⁴⁰ incluyó pacientes con hepatopatías de diversa naturaleza y obtuvo un valor de corte de 21 kPa. Si en este estudio se hubiese elegido el valor de corte de 17 kPa, que presenta una sensibilidad del 87%, una especificidad del 93%, un valor predictivo positivo del 87% y un valor predictivo negativo del 92,8%, los resultados obtenidos hubieran sido muy similares a los de nuestro estudio.

En cuanto al estudio de Vizzutti⁴¹ se incluyó 61 pacientes consecutivos con criterios clínicos y/o histología compatible con CH. A todos ellos, se les realizó una EH y la medición del GPVH, eligiendo un valor de corte de 13,6 kPa, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 92%, un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 92%.

VII.3.2.5. Comparación de las características clínico-epidemiológicas según la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa.

Al realizar el análisis multivariante la única variable capaz de predecir de forma independiente la presencia de HTP clínicamente significativa, definida como GPVH \geq 10 mm Hg, fue el valor de rigidez medida por EH.

VII. 3.3. Objetivo 2: Determinar la relación entre la hipertensión portal clínicamente significativa medida mediante gradiente de presión venosa hepática y elastografía hepática con los parámetros histológicos de la biopsia hepática.

La biopsia hepática¹⁴⁴ está considerada como el “patrón oro” para el diagnóstico y para la valoración de la gravedad de la enfermedad hepática crónica. A pesar de ser bastante segura, la biopsia hepática es un procedimiento costoso que conlleva un riesgo no desdeñable de complicaciones potencialmente graves, hecho difícil de aceptar para muchos pacientes. Además, el error derivado del tamaño de la muestra histológica es común, ya que sólo se analiza el 1/50.000 parte del hígado, lo que resulta en un 30% de resultados falsos negativos para el diagnóstico⁸⁷. La estadificación de la fibrosis se basa en la evaluación de la extensión del depósito de matriz extracelular, la localización de los depósitos en el lobulillo hepático y los cambios en la arquitectura hepática. Estas características se integran en un sistema de puntuación semicuantitativo que predice la evolución hacia la CH en su etapa terminal y sus complicaciones. Esto es crucial, ya que, al ser la CH y la HTP el punto final del proceso, son la causa principal de morbilidad y mortalidad en las enfermedades crónicas del hígado.

La biopsia hepática tiene otras limitaciones potenciales, que incluyen los errores de muestreo¹⁴⁵ y la variabilidad interobservador¹⁰⁷. Aunque existen diversos métodos para minimizar estos riesgos, tales como obtener especímenes de suficiente longitud, evitar la

fragmentación, la obtención de muestras de más de una localización y la interpretación de las biopsias hepáticas por patólogos con experiencia, existe una búsqueda intensa de métodos alternativos para la estadificación de la enfermedad hepática crónica.

La CH se define histológicamente como un proceso que altera la arquitectura hepática, en el que los lobulillos anatómicos normales son sustituidos por nódulos anormales separados por tejido fibroso.

Un estudio publicado recientemente por García-Tsao⁹ calificó a la CH como un proceso dinámico y potencialmente reversible. En la actualidad, numerosos autores han comprobado la regresión de la fibrosis en pacientes con CH en relación con el tratamiento de hepatopatías virales y la abstención del consumo de alcohol. Es por ello, que las escalas semicuantitativas para la medición de la fibrosis aportan información valiosa en este sentido.

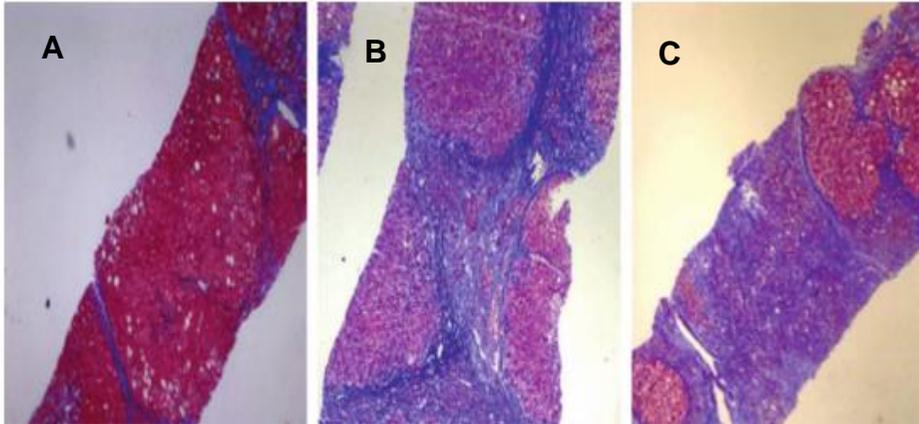
Como ya se ha comentado previamente, de todos los sistemas de clasificación de la fibrosis hepática, nuestro grupo escogió el sistema de puntuación de Batts-Ludwig⁹⁵, que valora semicuantitativamente la fibrosis progresiva basándose en el patrón y las cantidades relativas de tejido cicatricial dentro de una muestra de biopsia hepática.

En el estudio de Nagula¹³⁸ se describió una subclasificación de la cirrosis histológica en base a la gravedad de la HTP, el tamaño de los nódulos y el grosor de los tabiques, de modo que la presencia de nódulos pequeños y engrosamiento septal predecían de forma

independiente la presencia de la HTP clínicamente significativa. En nuestro estudio, en el análisis univariante, se describe una relación entre la hipertensión portal clínicamente significativa (determinada mediante un GPVH ≥ 10 mm Hg o una valor de EH $\geq 17,15$ kPa) y el tamaño de los nódulos y el engrosamiento septal en la biopsia hepática, de modo que, a mayor tamaño de los nódulos y mayor engrosamiento septal, mayor fue el GPVH y el valor de la EH. Sabemos que la gravedad de la enfermedad hepática y, por consiguiente, la morbimortalidad, están relacionadas con el GPVH. Por ello, los valores de este parámetro, obtenidos en pacientes con CH, tienen importancia pronóstica. Los resultados observados en nuestro estudio son los esperados y son coherentes con la fisiopatología de la HTP, pues el tamaño nodular y el engrosamiento septal están relacionados con el aumento de la resistencia intrahepática.

En nuestro estudio, sin embargo, nuestros resultados no alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariante, muy probablemente en relación con el tamaño de la muestra (sólo se incluyó treinta y ocho pacientes). Estos resultados difieren de los que comunicaron Nagula¹³⁸ y Kumar¹³⁹, hecho éste que puede explicarse porque en dichos estudios se incluyeron muchos pacientes con CH etílica, en los que los nódulos son pequeños de forma predominante, mientras que en nuestro trabajo, sólo el 23,7%, de los pacientes presentaban hepatopatía de etiología alcohólica.

Figura 15. Estudios histológicos. A: Septos adelgazados; B: engrosamiento septal y nódulos grandes; C: micronodularidad.



Ganne-Carrié¹²⁴ sugiere que la EH refleja con exactitud la cantidad de fibrosis, distinguiendo la fibrosis periportal, frecuente en las hepatopatías crónicas virales, y la fibrosis perisinusoidal, que es más común en la esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, circunstancias que contribuyen a aumentar el valor de la EH. Así, la fibrosis perisinusoidal condicionaría un aumento de la rigidez hepática, diferente al aumento atribuible a la fibrosis periportal. Por otra parte, algunos autores han sugerido que la EH es poco precisa para la evaluación de anomalías en la histología hepática en procesos en los que la cantidad fibrosis es limitada, como ocurre en la CH macronodular, que se caracteriza por la presencia de nódulos grandes delimitados por tabiques fibrosos delgados (p.ej. la cirrosis por VHB), a diferencia de lo que ocurre en procesos que producen CH micronodular, situación en la que la fibrosis es más intensa, como por ejemplo en la CH por VHC.

El estudio de Krogsgaard¹⁴⁶, que incluyó a catorce pacientes con CH de origen etílico, el grado de destrucción de la histología hepática fue clasificado en función de la conservación de la arquitectura hepática -arquitectura conservada, donde los nódulos se alternan con áreas respetadas, frente a arquitectura totalmente destruida-, y se relacionó con la presión portal. De esta manera, se observó una correlación positiva entre el grado de destrucción arquitectural y la presencia de HTP. Por el contrario, no se observó correlación entre la presión portal y el grado de esteatosis, fibrosis, inflamación, necrosis ni la presencia de hialina de Mallory. Después de la evaluación morfométrica de las muestras de biopsia hepática, tampoco se encontró correlación significativa entre el volumen medio de los hepatocitos o el volumen relativo vascular sinusoidal y la presión portal.

En la actualidad, de manera habitual, se utiliza el análisis digital^{140,147} de las imágenes del material histológico para el análisis y el estudio de las muestras de tejido hepático, siendo este método mucho más rápido y más fiable. En este sentido, se han publicado varios estudios que relacionan los hallazgos de las muestras histológicas obtenidas por biopsia hepática, con la HTP, como en el estudio de Sethasine¹⁴⁷, donde las áreas de fibrosis fueron el parámetro que mejor se correlacionó con el GPVH y la presencia de HTP clínicamente significativa. En este estudio, que analizó cuarenta y tres biopsias hepáticas, la mayoría correspondientes a CH por VHC, sólo las áreas de fibrosis alcanzaron la significación estadística en el análisis multivariado, mientras que el tamaño nodular tuvo poder predictivo únicamente en el estudio univariado.

Existen críticas al análisis digital de la biopsia hepática, así, por ejemplo, la medida del tamaño de los nódulos es poco precisa cuando los nódulos son irregulares o la evaluación es incompleta, algo que ocurre si las muestras están fragmentadas. De hecho, la evaluación del ancho de los tabiques y el tamaño de los nódulos es más precisa cuando se utiliza el microscopio de bajo aumento, mientras que con el análisis digital se valora con mayor precisión las área de fibrosis.

Los resultados de nuestro estudio y los de la literatura reflejan un interés creciente por el estudio de la biopsia hepática para determinar factores histológicos asociados a las HTP, que parecen estar relacionados con el tamaño septal y nodular.

VII. 3.4. Objetivo 3: relación entre la rigidez hepática medida por elastografía y el riesgo de descompensación en pacientes con hepatopatía crónica.

La mediana de supervivencia de los pacientes con CH compensada es de diez a doce años¹⁴⁸. En estos pacientes, la muerte suele ocurrir por causas derivadas de la enfermedad hepática al entrar en la fase de descompensación. La CH, en su fase compensada no produce manifestaciones clínicas; por ello, establecer el pronóstico de la enfermedad en el momento de la evaluación inicial y durante el seguimiento del paciente es crucial y es la base para cualquier proceso de toma de decisiones. Sin embargo, la aplicación de toda la información disponible en la literatura para establecer el pronóstico de un paciente concreto es, con frecuencia, insatisfactoria, dado que los pacientes, en muchas ocasiones, no se ajustan a las características de los sujetos incluidos en los estudios.

Numerosos autores han tratado de establecer aquellos factores que favorecen la progresión de la enfermedad hepática crónica. Se ha postulado que la CH es un proceso caracterizado por el acúmulo progresivo de fibra colágena en la matriz extracelular, la aparición de nódulos de regeneración y el incremento de la presión portal, pero, por desgracia, el proceso no es tan simple. En un metanálisis reciente, Thein y cols¹⁴⁹ analizaron 111 estudios con 33.000 pacientes con hepatopatía crónica por VHC y con tiempo de infección conocido, demostrando una progresión no lineal de la enfermedad hacia la CH. En este estudio, la prevalencia de cirrosis a los veinte años fue del 16%

y del 41% a los treinta años. Sabemos, en este sentido, que existen factores individuales que aceleran la progresión de la enfermedad, como son: el consumo de alcohol, el género masculino, el inicio de la infección viral a una edad avanzada, los estados de inmunosupresión, la coinfección con el VIH o el desarrollo de hepatocarcinoma.

Se estima que el paso de CH compensada a CH descompensada se produce a un ritmo constante del 5% anual, siendo la ascitis la complicación más frecuente, seguida de la hemorragia por HTP, la ictericia y la encefalopatía hepática¹⁵⁰. La presencia de cualquiera de estas complicaciones marca la transición de la fase compensada a la descompensada, lo que conlleva un cambio drástico en el pronóstico y un descenso significativo de la supervivencia. Así, un paciente con CH compensada tiene una supervivencia y unas causas de muerte similares a la población general de su edad y sexo, mientras que un paciente descompensado tiene una supervivencia media de menos de dos años desde que se descompensó por primera vez^{1,9}

La discriminación de los pacientes con CH en compensada y descompensada ha dejado de ser la forma ideal de categorización pronóstica, dado que sabemos que estas situaciones no son estáticas, pues progresan de forma bidireccional. En este sentido, es posible que otros parámetros, como la medición de la presión portal o la evaluación de la rigidez mediante EH, nos aporten una información más fiel acerca de la progresión de la enfermedad, de su eventual reversibilidad y del pronóstico en cada caso.

La identificación de los factores capaces de predecir la progresión y la mortalidad de la enfermedad hepática crónica ha sido motivo de numerosos estudios en los últimos años, habiéndose implicado múltiples parámetros como potenciales factores pronósticos de descompensación y de mortalidad, si bien el papel de la mayoría de ellos se ha demostrado irrelevante.^{1,55}

El tercer objetivo del estudio tuvo como propósito averiguar si la EH era capaz de identificar a los pacientes con peor pronóstico, al presentar mayor riesgo de desarrollo de complicaciones clínicas. Si así fuera, la EH sería útil para estimar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico, permitiendo tomar decisiones que alterarían su historia natural y previniendo por ello el desarrollo de complicaciones.

El seguimiento medio de los pacientes incluidos en nuestro estudio, desde el momento de la inclusión hasta la aparición de descompensación o hasta la finalización del estudio, fue de quince meses. Treinta y siete pacientes (63,8%) presentaron, al menos, un episodio de descompensación durante el seguimiento.

Los resultados de nuestro estudio demostraron, en el análisis multivariante, que existe una relación independiente entre el grado de rigidez medido por EH y el riesgo de descompensación en pacientes con enfermedad hepática crónica. Tal y como se ha apuntado en los apartados previos, la HTP clínicamente significativa se puede estimar mediante la medición de la rigidez con EH. Por otro lado, sabemos que el GPVH predice la descompensación clínica. De acuerdo con estas

premisas, podemos inferir que el grado de rigidez medido con EH podría predecir el desarrollo de descompensación clínica.

El estudio de Foucher¹³⁰, que incluyó 711 pacientes con hepatopatía crónica, establece diferentes valores de corte de la EH para el desarrollo de las complicaciones de la CH. Para la aparición de varices esofágicas, el valor umbral de la EH es de 27,5 kPa, para la ascitis 49,1 kPa, para el hepatocarcinoma 53,7 kPa y para la hemorragia variceal 62,7 kPa. Este trabajo, siendo muy interesante, presenta limitaciones importantes, entre las que cabe destacar la falta de seguimiento de los pacientes, pues los datos se obtuvieron en un momento determinado de la evolución, incluyéndose pacientes con hepatopatía crónica en distintos estadios evolutivos. Por otro lado, algunos eventos, como la aparición de ascitis o la hemorragia digestiva varicosa, se evaluaron retrospectivamente.

Klibansky y cols¹⁵¹ practicaron una EH a 667 pacientes y realizaron seguimiento clínico durante 861 días, estableciendo el valor de corte de 10,5 kPa como predictor de descompensación hepática, con una sensibilidad de 94,7%, una especificidad de 63%, un valor predictivo positivo 19,3% y un valor predictivo negativo de 99,2%. Los pacientes con un valor de rigidez mediante EH > 12,5 kPa presentaron un riesgo relativo de desarrollo de eventos clínicos de 18,99 en comparación con los pacientes con una puntuación de EH < 10,5 kPa.

En el estudio de Vergniol¹³⁵ se demostró la fiabilidad de la EH para identificar pacientes con riesgo de progresión de la enfermedad y

de fallecer durante un periodo de seguimiento de cinco años. Los autores evaluaron a 1.457 pacientes con hepatitis crónica por VHC a los que se les realizó una biopsia y una EH junto con otros marcadores serológicos. La supervivencia a los cinco años fue significativamente inferior en aquellos pacientes que presentaban un valor de rigidez $> 9,5$ kPa. Se estableció, además, una estratificación de la supervivencia a los cinco años en función del valor de la EH. Por ello, la conclusión que se extrajo fue que la medida de la rigidez hepática mediante EH presentaba un claro valor pronóstico, dado que la supervivencia disminuía conforme aumentaban los valores de rigidez, lo que conferiría un papel potencial a la EH a la hora de decidir, incluso, la indicación de trasplante hepático.

De forma análoga, Robic y cols¹⁵² estudiaron el valor de la EH para establecer el pronóstico de la hepatopatía crónica en cuarenta y un pacientes durante un periodo de seguimiento de dos años. En este intervalo, el 65% de los pacientes presentaron descompensación de su enfermedad. El 85,4% de los pacientes con valores de EH $> 21,1$ kPa al diagnóstico presentaron una descompensación, mientras que sólo el 29,5% de los que presentaban un valor de EH $< 21,1$ kPa se descompensaron.

En nuestro estudio se realizó un análisis prospectivo de cincuenta y ocho pacientes durante un periodo de seguimiento de dos años y medio. En el análisis multivariante de las características clínica-epidemiológicas de la población estudiada, únicamente la albumina se encontró asociada de forma independiente al desarrollo de

descompensación clínica. En el análisis los objetivos anteriores se ha demostrado que la rigidez medida por EH se correlaciona con el GPVH, por lo que el valor pronóstico de la EH podría ser el resultado de una fuerte asociación entre el GPVH y la rigidez medida por EH. Sin embargo, en el análisis multivariante, donde se incluyó igualmente el GPVH, sólo la EH tuvo poder para predecir el desarrollo de complicaciones. Este hecho demuestra que la potencia de la EH para predecir la aparición de las descompensaciones clínicas es independiente.

Los resultados de nuestro estudio apoyan la utilización de la EH para establecer el pronóstico de las enfermedades hepáticas crónicas y para predecir el desarrollo de sus complicaciones. En este sentido, la EH se revela superior a la medición del GPVH en términos de ahorro de costes, disponibilidad y de disminución del riesgo potencial de aparición de complicaciones.

VIII. CONCLUSIONES



VIII. CONCLUSIONES

En el manejo de la enfermedad hepática crónica están aconteciendo grandes cambios en los últimos años, que están mejorando los resultados del tratamiento de la enfermedad hepática avanzada y la prevención de sus complicaciones.

La presente tesis se ocupa de investigar si una de las nuevas técnicas incorporadas recientemente al prontuario del hepatólogo: la elastografía hepática, es útil para conocer y prevenir las complicaciones que los pacientes con una hepatopatía crónica pueden desarrollar en su evolución.

Sumario de resultados.

1. Existe una relación entre el grado de elasticidad hepática y el gradiente de presión venoso hepático, con una correlación de Pearson de $r= 0,71$, siendo su valor un buen coeficiente con una curva ROC y un ABC de 0,96
2. El punto de corte seleccionada de la elastografía hepática para el diagnóstico de la hipertensión portal clínicamente significativa es 17,15 kPa, con una sensibilidad del 90%, una especificidad del 86%, un valor predictivo positivo del 86,5% y un valor predictivo negativo del 89,6%.

3. El engrosamiento septal y los nódulos grandes son factores predictores independientes de hipertensión portal clínicamente significativa.
4. La elastografía hepática, cuando su valor es mayor de 17,15, está asociado a la presencia de descompensación clínica durante la evolución de la hepatopatía.

Conclusiones:

De los resultados obtenidos en la presente tesis se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- A. La elastografía hepática tiene una buena correlación con el gradiente de presión portal y predice la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa en pacientes con hepatopatía crónica.
- B. Existe una relación estadísticamente significativa entre la elastografía hepática y el gradiente presión venoso hepático.
- C. La elastografía hepática es una técnica capaz de determinar la existencia de la hipertensión portal clínicamente significativa.
- D. La elastografía hepática identifica, de forma independiente, a los pacientes que presentan riesgo de descompensación clínica a partir de un cierto valor de rigidez.

IX. BIBLIOGRAFÍA



IX. BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico GD, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44: 217-231
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (17): 1266-1271.
3. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (25): 2429-2438.
4. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1486-1500.
5. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009; 360 (26): 2758-2769.
6. Bosch J, Garcia-Pagán JC, Berzigotti A, Abraldes JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 2006; 26 (4): 348-362.
7. De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53 (4): 762-768.
8. Desmet VJ, Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J Hepatol* 2004; 40 (5): 860-867.
9. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51 (4):1445-1449.
10. Friedman SL, Bansal MB. Reversal of hepatic fibrosis: fact or fantasy? *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S82-S88.

11. Lefton HB, Rosa A, Cohen M. Diagnosis and epidemiology of cirrhosis. *Med Clin North Am* 2009; 93 (4):787-799.
12. Mokdad AA, Lopez AD, Shhraz S, et al. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *BMC Med* 2014; 12: 145.
13. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359 (14): 1486-1500.
14. Moreno-Sánchez D. [Epidemiology and natural history of primary nonalcoholic fatty liver disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (4): 244-254.
15. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002; 6 (3): 635-647.
16. Primo J, Merino C, Fernández J, Molés JR, Llorca P, Hinojosa J. [Incidence and prevalence of autoimmune hepatitis in the area of the Hospital de Sagunto (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27 (4): 239-243.
17. García-Pagán J-C, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57 (2): 458-461.
18. Langer D, Shah VH. Nitric oxide and portal hypertension: interface of vasoreactivity and angiogenesis. *J Hepatol* 2006; 44 (1): 209-216.
19. Wiest R, Groszmann RJ. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough. *Hepatology* 2002;35 (2): 478-491.
20. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J Physiol* 2012; 590 (Pt 3): 447-458.
21. Arthur MJP. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122: 1525-1528.

22. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology* 2006; 43 (2 Suppl 1): S121-S31.
23. Abraldes JG, García-Pagán, JC, Bosch J. Componente funcional de la hipertensión portal. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27 (6): 377-387.
24. Ruiz-del-Árbol L, Monescillo A, Arocena C, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005; 42 (2): 439-447.
25. Bosch J, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG. The management of portal hypertension: rational basis, available treatments and future options. *J Hepatol* 2008; 48 (Suppl 1): S68-S92.
26. Bass NM, Yao FY. Hipertensión portal y hemorragia por varices. En: Sleisenger & Fordtran. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas: Fisiopatología Diagnostico Tratamiento*. Edición 7ª. Buenos Aires: Médica Paramericana, 2006; 77: 1581
27. Groszmann RJ, Glickman M, Blei AT, Storer E, Conn HO. Wedged and free hepatic venous pressure measured with a balloon catheter. *Gastroenterology* 1979; 76 (2): 253-258.
28. Merkel C, Montagnese S. Hepatic venous pressure gradient measurement in clinical hepatology. *Dig Liver Dis* 2011;43(10):762-7.
29. La Mura V, Abraldes JG, Berzigotti A, et al. Right atrial pressure is not adequate to calculate portal pressure gradient in cirrhosis: a clinical-hemodynamic correlation study. *Hepatology* 2010; 51 (6): 2108-2116.
30. Yepes-Barreto I, Rincón-Rodríguez D, de la Vega Catalina-Rodríguez M, Ripoll-Noiseux C, Bañares-Cañizares R. Aspectos técnicos de la hemodinámica hepática y la biopsia hepática transyugular. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (2): 116-123.

31. Giannini E, Botta F, Borro P, et al. Platelet count/spleen diameter ratio: proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut* 2003; 52 (8): 1200-1205.
32. Ying L, Lin X, Xie Z-L, Hu Y-P, Shi K-Q. Performance of platelet count/spleen diameter ratio for diagnosis of esophageal varices in cirrhosis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57 (6): 1672-1681.
33. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. Platelet count is not a predictor of the presence or development of gastroesophageal varices in cirrhosis. *Hepatology* 2008; 47 (1): 153-159.
34. Berzigotti A, Gilabert R, Abraldes JG, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (5): 1159-1167.
35. Gomez Rubio M. Hepatopatía difusa e hipertensión portal. En: Segura Cabral, JM. *Ecografía Digestiva* (. Madrid: Ediciones de la Universidad Autonoma de Madrid, 2008; 91-103.
36. Halpern EJ. Science to practice: Noninvasive assessment of portal hypertension--can US aid in the prediction of portal pressure and monitoring of therapy? *Radiology* 2006; 240 (2): 309-310.
37. Baik SK, Kim JW, Kim HS, et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology* 2006; 240 (2): 574-580.
38. Berzigotti A, Rossi V, Tiani C, et al. Prognostic value of a single HVPG measurement and Doppler-ultrasound evaluation in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Gastroenterol* 2011; 46 (5): 687-695.
39. Carrión JA. [Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32 (6): 415-423.

40. Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (12): 1261-1268.
41. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, et al. Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45 (5): 1290-1297.
42. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient Elastography for Diagnosis of Advanced Fibrosis and Portal Hypertension in Patients With Hepatitis C Recurrence After Liver Transplantation. *Liver Transplant* 2006: 1791-1798.
43. Lemoine M, Katsahian S, Ziol M, et al. Liver stiffness measurement as a predictive tool of clinically significant portal hypertension in patients with compensated hepatitis C virus or alcohol-related cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (9): 1102-1110.
44. Vorobioff JD. Hepatic venous pressure in practice: how, when, and why. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41 Suppl 3:S336-43.
45. Groszmann R, Vorobioff JD, Gao H. Measurement of portal pressure: when, how, and why to do it. *Clin Liver Dis* 2006; 10 (3): 499-512.
46. Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis : The clinical use of HVPG measurements. *Gastroenterology* 2011; 31: 121-128.
47. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Hepatic venous pressure measurement: an old test as a new prognostic marker in cirrhosis? *Hepatology* 1997; 25 (1): 245-248.
48. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996; 111 (3): 701-709.

49. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 1985; 5(3):419-24.
50. Armonis A, Patch D, Burroughs A. Special Article Hepatic Venous Pressure Measurement : An Old Test As a New Prognostic Marker in Cirrhosis ? *Hepatology* 1997; 111: 701-709.
51. Vorobioff JD, Groszmann RJ. Prevention of portal hypertension: From variceal development to clinical decompensation. *Hepatology* 2014; 61 (1):1-7.
52. Triantos CK, Nikolopoulou V, Burroughs a K. Review article: the therapeutic and prognostic benefit of portal pressure reduction in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (8): 943-952.
53. Ripoll C, Bañares R, Rincón D, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology* 2005; 42 (4): 793-801.
54. Ripoll C, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009; 50 (5): 923-928.
55. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133 (2): 481-488.
56. Procopeț B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assessment? *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22 (1): 73-78.
57. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (21): 2254-2261.
58. Merkel C, Bolognesi M, Bellon S, et al. Prognostic usefulness of hepatic vein catheterization in patients with cirrhosis and esophageal varices. *Gastroenterology* 1992; 102 (3): 973-979.

59. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (9): 823-832.
60. Abraldes JG, Villanueva C, Bañares R, et al. Hepatic venous pressure gradient and prognosis in patients with acute variceal bleeding treated with pharmacologic and endoscopic therapy. *J Hepatol* 2008; 48 (2): 229-236.
61. Moitinho E, Escorsell A, Bandi JC, et al. Prognostic value of early measurements of portal pressure in acute variceal bleeding. *Gastroenterology* 1999; 117 (3): 626-631.
62. Albillos A, Bañares R, González M, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (5): 1116-1126.
63. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006; 131 (5): 1611-1124.
64. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodés J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37 (4): 902-908.
65. Turnes J, Garcia-Pagan JC, Abraldes JG, Hernandez-Guerra M, Dell'Era A, Bosch J. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (3): 506-512.
66. Villanueva C, Aracil C, Colomo A, et al. Acute hemodynamic response to beta-blockers and prediction of long-term outcome in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Gastroenterology* 2009; 137 (1): 119-128.
67. La Mura V, Abraldes JG, Raffa S, et al. Prognostic value of acute hemodynamic response to i.v. propranolol in patients with cirrhosis and portal hypertension. *J Hepatol* 2009; 51 (2): 279-287.

68. De-Madaria E, Palazón JM, Hernández FT, et al. Acute and chronic hemodynamic changes after propranolol in patients with cirrhosis under primary and secondary prophylaxis of variceal bleeding: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22 (5): 507-512.
69. Villanueva C, López-Balaguer JM, Aracil C, et al. Maintenance of hemodynamic response to treatment for portal hypertension and influence on complications of cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40 (5): 757-765.
70. Blasco A, Forns X, Carrión J a, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2006; 43 (3): 492-499.
71. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilibert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12 (12): 1791-1798.
72. Hultcrantz R, Gabrielsson N. Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 1993; 233 (1): 7-12.
73. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344 (7): 495-500.
74. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (3): 249-259.
75. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A systematic review of the quality of liver biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 2006; 125 (5): 710-721.
76. Lebrec D, Hillon P, Muñoz C, Goldfarb G, Nouel O, Benhamou JP. The effect of propranolol on portal hypertension in patients with cirrhosis: a hemodynamic study. *Hepatology* 1982; 2(5):523-527.
77. Bull HJ, Gilmore IT, Bradley RD, Marigold JH, Thompson RP. Experience with transjugular liver biopsy. *Gut* 1983; 24 (11): 1057-1060.

78. Gamble P, Colapinto RF, Stronell RD, Colman JC, Blendis L. Transjugular liver biopsy: a review of 461 biopsies. *Radiology* 1985; 157 (3): 589-593.
79. McAfee JH, Keeffe EB, Lee RG, Rösch J. Transjugular liver biopsy. *Hepatology* 1992; 15 (4): 726-732.
80. Bañares Cañizares R, Clemente Ricote G, Santos Castro L, et al. Transjugular hepatic biopsy. Apropos the first 100 cases and a review of the literature. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 81 (3): 185-188.
81. Trejo R, Alvarez W, García-Pagán JC, et al. The applicability and diagnostic effectiveness of transjugular liver biopsy. *Med Clin* 1996; 107 (14): 521-523.
82. Bruzzi JF, O'Connell MJ, Thakore H, O'Keane C, Crowe J, Murray JG. Transjugular liver biopsy: assessment of safety and efficacy of the Quick-Core biopsy needle. *Abdom Imaging* 2002; 27(6):711-5.
83. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, et al. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications: a systematic review. *J Hepatol* 2007; 47 (2): 284-294.
84. Rathod K, Deshmukh H, Nihal L, Basappa S, Rathi P, Bhatia S. Transjugular liver biopsy using Tru-cut biopsy needle: KEM experience. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 425-428.
85. Soyer P, Fargeaudou Y, Boudiaf M, Rymer R. Transjugular liver biopsy using ultrasonographic guidance for jugular vein puncture and an automated device for hepatic tissue sampling: a retrospective analysis of 200 consecutive cases. *Abdom Imaging* 2008; 33(6): 627-632.
86. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care* 2006; 10 (6): R162.

87. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 (10):2614-2618.
88. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39 (2): 239-244.
89. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1449-1457.
90. Rousselet M-C, Michalak S, Dupré F, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 2005; 41 (2): 257-264.
91. Theise ND. Liver biopsy assessment in chronic viral hepatitis: a personal, practical approach. *Mod Pathol* 2007; 20 (Suppl 1): S3-S14.
92. Desmet VJ, Knodell RG, Ishak KG, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis J. *Hepatol*. 2003;38(4):382-6.
93. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22 (6): 696-699.
94. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20 (1 Pt 1): 15-20.
95. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (12): 1409-1417.
96. Martínez SM, Domínguez M, Fernández-Varo G, González P, Bataller R. Performance of non-invasive methods in the assessment of disease severity in routine clinical practice in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46 (4): 318A-319A.

97. Romero-Gómez M, Gómez-González E, Madrazo A, et al. Optical analysis of computed tomography images of the liver predicts fibrosis stage and distribution in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008; 47 (3): 810-816.
98. Lim AKP, Taylor-Robinson SD, Patel N, et al. Hepatic vein transit times using a microbubble agent can predict disease severity non-invasively in patients with hepatitis C. *Gut* 2005; 54 (1): 128-133.
99. Lim AKP, Patel N, Hamilton G, Hajnal J V, Goldin RD, Taylor-Robinson SD. The relationship of in vivo 31P MR spectroscopy to histology in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 37 (4): 788-794.
100. Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006; 19 (2): 173-179.
101. Rizzo L, Calvaruso V, Cacopardo B, et al. Comparison of transient elastography and acoustic radiation force impulse for non-invasive staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (12): 2112-2120.
102. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (10): 1214-1220.
103. Takuma Y, Nouse K, Morimoto Y, et al. Measurement of spleen stiffness by acoustic radiation force impulse imaging identifies cirrhotic patients with esophageal varices. *Gastroenterology* 2013; 144 (1): 92-101.
104. Talwalkar JA, Yin M, Venkatesh S, et al. Feasibility of in vivo MR elastographic splenic stiffness measurements in the assessment of portal hypertension. *Am J Roentgenol* 2009; 193 (1): 122-127.
105. Bota S, Sporea I, Sirli R, et al. Spleen assessment by Acoustic Radiation Force Impulse Elastography (ARFI) for prediction of

liver cirrhosis and portal hypertension. *Med Ultrason* 2010; 12 (3): 213-217.

106. Guéchet J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996; 42 (4): 558-563.
107. Rosenberg WMC, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004; 127 (6): 1704-1713.
108. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004; 41 (6): 935-942.
109. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002; 36 (4 Pt 1): 986-992.
110. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38 (2): 518-526.
111. Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45 (2): 297-306.
112. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43 (6): 1317-1325.
113. Thabut D, Imbert-Bismut F, Cazals-Hatem D, et al. Relationship between the Fibrotest and portal hypertension in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (3): 359-368.

114. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357 (9262):1069-1075.
115. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005; 51 (10): 1867-1873
116. Procopet B, Berzigotti A. New tools for the noninvasive assessment of cirrhosis. *Current Hepatology Reports* 2014; 13: 14-23.
117. Friedrich-Rust M, Ong M-F, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008; 134 (4): 960-974.
118. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, Costes J-L, Vergnaud A-C, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* 2008; 48(4): 606-613.
119. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41 (1): 48-54.
120. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128 (2): 343-350.
121. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55 (3): 403-408.
122. De Lédinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroentérologie Clin. Biol* 2008; 32 (6 Suppl 1): 58-67.

123. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56 (7): 968-973.
124. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006; 44 (6): 1511-1517.
125. Nahon P, Kettaneh A, Tengher-Barna I, et al. Assessment of liver fibrosis using transient elastography in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2008; 49 (6): 1062-1068.
126. Foucher J, Castéra L, Bernard P-H, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (4): 411-422.
127. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43 (5): 1118-1124.
128. Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40 (5): 371-378.
129. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128 (2): 343-350.
130. Foucher J. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55 (3): 403-408.
131. De Lédínghen V, Douvin C, Kettaneh A, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41 (2): 175-179.

132. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009; 29 (2): 242-247.
133. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol* 2009; 50 (1): 59-68.
134. Kazemi F, Kettaneh A, N'kontchou G, et al. Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices. *J Hepatol* 2006; 45 (2): 230-235.
135. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140 (7): 1970-1979.
136. Dufour JF, Greten TF, Raymond E, et al. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56 (4): 908-943.
137. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, et al. Hipertension portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento Documento de consenso auspicado por la AEEH y el CIBERehd. *GAstroenterol hepatol* 2012;35(6):421-50.
138. Nagula S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis-a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44 (1): 111-117.
139. Kumar M, Sakhuja P, Kumar A, et al. Histological subclassification of cirrhosis based on histological-haemodynamic correlation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (9): 771-779.
140. Rastogi A, Maiwall R, Bihari C, et al. Cirrhosis histology and Laennec staging system correlate with high portal pressure. *Histopathology* 2013; 62 (5): 731-741.
141. Dehesa-Violante M, Nuñez-Nateras R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res* 2007; 38 (6): 606-611.

142. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9,997 cases. *J Med Virol* 2005; 75 (4): 522-527.
143. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40 (6): 897-903.
144. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S261-S267.
145. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, et al. Portal hypertension: recommendations for evaluation and treatment: consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases (CIBERehd). *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35 (6): 421-450.
146. Bedossa P, Carrat F. Liver biopsy: the best, not the gold standard. *J Hepatol* 2009; 50 (1): 1-3.
147. Guido M, Ruge M. Liver biopsy sampling in chronic viral hepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (1): 89-97.
148. Krogsgaard K, Gluud C, Henriksen JH, Christoffersen P. Correlation between liver morphology and portal pressure in alcoholic liver disease. *Hepatology* 1984; 4(4):699-703.
149. Sethasine S, Jain D, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G. Quantitative histological-hemodynamic correlations in cirrhosis. *Hepatology* 2012; 55 (4): 1146-1153.
150. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48 (2): 418-431.
151. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987 (1):122-8.

152. Klibansky DA, Mehta SH, Curry M, Nasser I, Challies T, Afdhal NH. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat* 2012; 19 (2): 184-193.
153. Robic MA, Procopet B, Métivier S, et al. Liver stiffness accurately predicts portal hypertension related complications in patients with chronic liver disease: a prospective study. *J Hepatol* 2011; 55 (5): 1017-1024.

