

**MILLORIA DE L'APLICABILITAT I LA FIABILITAT
DIAGNÒSTICA DE L'ELASTOGRAFIA PER AVALUAR
LA RIGIDESA HEPÀTICA EN LES MALALTIES
HEPÀTIQUES CRÒNIQUES**

Treball de recerca corresponent al Màster Oficial “**INVESTIGACIÓ
CLÍNICA APLICADA EN CIÈNCIES DE LA SALUT**”.

FACULTAT DE MEDICINA - UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA

AUTOR: MARC PUIGVEHÍ i BADOSA

DIRECTORS:

Dr RICARD SOLÀ LAMOGLIA

Dr JOSE ANTONIO CARRIÓN RODRÍGUEZ

Barcelona, juny de 2013

ÍNDEX

RESUM	Pàgina 5
INTRODUCCIÓ	Pàgina 6
OBJECTIUS	Pàgina 10
MATERIAL I MÈTODES	Pàgina 11
RESULTATS	Pàgina 15
DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS	Pàgina 18
BIBLIOGRAFIA	Pàgina 22
TAULES	Pàgina 27
FIGURES	Pàgina 30

Milloria de l'aplicabilitat i la fiabilitat diagnòstica de l'elastografia per avaluar la rigidesa hepàtica en les malalties hepàtiques cròniques

RESUM

L'elastografia de transició (ET) és el mètode no invasiu de referència per avaluar la fibrosi hepàtica. El major problema de l'ET és la baixa aplicabilitat: Aproximadament un 20% del resultats es consideren inadequats segons els criteris habituals (absència de registre, obtenció de valors amb un número baix de repeticions o valors amb una elevada dispersió). Els factors que s'han relacionat clàssicament amb els valors inadequats són l'obesitat del pacient i la baixa experiència de l'explorador. En aquest estudi es planteja augmentar l'aplicabilitat de l'ET utilitzant personal experimentat i material específic per pacients obesos. Com a objectiu secundari, es planteja correlacionar l'augment de l'aplicabilitat amb la fiabilitat diagnòstica per identificar fibrosi significativa o cirrosi. L'estudi va incloure 868 registres d'ET, 187 (21.5%) dels quals van ser considerats inadequats. Els registres inadequats es van relacionar de forma independent amb l'edat, l'índex de massa corporal i el perímetre abdominal del pacient ($p < 0.001$). Després d'una segona avaluació per personal experimentat es va obtenir un registre adequat en 123 (70%) dels 175 pacients revaluats ($p < 0.001$). Una tercera exploració amb material específic (sonda XL) va obtenir registres òptims en 41 (93%) dels 44 revaluats ($p < 0.001$). En els 334 (38%) pacients amb biòpsia hepàtica la fiabilitat diagnòstica mesurada amb corba COR va passar del 0.89 amb la primera exploració al 0.91 amb la segona i tercera exploracions ($p < 0.05$ en ambdós casos). *Conclusió:* La revaluació dels registres inadequats d'ET per personal experimentat i utilitzant material específic permet augmentar l'aplicabilitat i la fiabilitat diagnòstica de la tècnica.

INTRODUCCIÓ

Clàssicament el grau de fibrosi hepàtica ha estat la variable de major pronòstic en l'avaluació de les malalties hepàtiques cròniques. A major grau de fibrosi major probabilitat de desenvolupar cirrosi, i per tant major probabilitat de complicacions en forma de descompensació clínica i una menor supervivència [1]. Des de la seva estandardització el 1958 la biòpsia hepàtica ha estat considerada el mètode de referència o "Gold Standard" per quantificar el grau de fibrosi hepàtica [2,3]. La biòpsia permet el diagnòstic histològic de les malalties cròniques del fetge i una avaluació semi-quantitativa de la fibrosi [4]. El valor pronòstic del nivell de fibrosi i la possibilitat de tractament de les malalties cròniques del fetge, en especial les hepatitis cròniques, ha promogut la producció i validació de varies classificacions que quantifiquen el grau de fibrosi en estadis: Knödell, METAVIR, Ishak [5]. Malgrat això, la biòpsia hepàtica no és un bon mètode de referència degut a les importants limitacions que presenta la tècnica: és un mètode invasiu amb un número no menyspreable de complicacions associades al procediment, que requereix de material i personal especialitzat, i que obté una mínima mostra del parènquima hepàtic (1/50.000), amb el conseqüent risc de produir un error en la seva interpretació. A més, la quantificació de la fibrosi en categories redueix la sensibilitat de la biòpsia per detectar petits canvis de fibrosi durant el seguiment, i el seu valor pronòstic es veu limitat al desenvolupament de cirrosi, sense informar del grau d'hipertensió portal ni del risc de descompensació clínica [2,3]. Un cop el pacient ha desenvolupat cirrosi hepàtica i presenta signes d'hipertensió portal, el gradient de pressió venosa hepàtica (GPVH), que és directament proporcional a la pressió portal, ofereix més informació que la biòpsia, ja que es correlaciona amb el desenvolupament de varices esofàgiques, el risc de sagnat d'aquestes, la descompensació clínica i el pronòstic del pacient [6], però a l'igual que la biòpsia és un mètode invasiu i només a l'abast d'alguns centres especialitzats.

Les limitacions de la biòpsia han promogut durant els últims 15 anys el desenvolupament de diversos mètodes no invasius d'avaluació de la fibrosi hepàtica [7], que progressivament han anat guanyant popularitat: els índexs serològics i l'elastografia de transició. Els índexs serològics indirectes són índexs calculats a partir de paràmetres analítics de la funció hepàtica que s'obtenen de manera rutinària a la

pràctica clínica habitual (transaminases, recompte de plaquetes, índex de protrombina, entre d'altres). Constitueixen el mètode més senzill i fàcilment aplicable per monitoritzar els pacients de forma ambulatoria. La majoria d'índexs serològics s'han avaluat en pacients amb hepatitis crònica C (FORNS, FIB-4, APRI), i alguns es troben protegits per patents comercials (Fibrometer[®], Fibrotest[®], ELF[®]) [8-12]. Els seus principals avantatges són l'elevada aplicabilitat a la pràctica clínica, la facilitat de reproducció entre laboratoris i sobretot l'existència d'índexs d'accés lliure i universal [13], però poden presentar falsos positius en casos d'hepatitis aguda (per l'augment de l'activitat necroinflamàtoria) o malalties colestàsiques cròniques (augment de bilirubina) [14]. Els índexs serològics directes es basen en la detecció en sang perifèrica de les proteïnes implicades en la síntesi i degradació de la matriu extracel·lular (glicoproteïnes com l'àcid hialurònic, la laminina i l'YKL-40; i col·làgens com procol·lagen 3, col·lagen tipus 4, i col·lagenases i els seus inhibidors) [15]. Aquests marcadors no són rutinaris i són menys aplicables a la pràctica clínica. A més, no són específics del procés de fibrosi hepàtica, i per tant poden presentar falsos positius en processos fibròtics extrahepàtics o en malalties inflamatòries cròniques. La limitació general dels índexs serològics és la insuficient fiabilitat per classificar els pacients amb estadis intermedis de fibrosi [16].

Més recentment, l'elastografia ha permès avaluar la rigidesa hepàtica. Estudis clàssics van demostrar una excel·lent correlació entre la rigidesa hepàtica mesurada amb elastografia i el nivell de fibrosi del fetge. L'elastografia de transició (Fibroscan[®], Echosens) és el mètode més senzill i millor avaluat en el seguiment dels pacients amb malalties hepàtiques cròniques i permet diferenciar els pacients amb o sense fibrosi o cirrosi [17]. Dins dels avantatges d'aquesta tècnica cal comentar la rapidesa de l'exploració (<5 minuts), la immediatesa dels resultats, i la facilitat de realitzar-la en pacients ambulatoris. L'elastografia de transició (ET) mesura la rigidesa hepàtica (RH) mitjançant la propagació d'una ona mecànica a través del parènquima hepàtic i el seu desplaçament (velocitat) és mesurat per una ona unidimensional d'ultrasons (a major rigidesa del teixit, major és la velocitat de propagació). L'àrea mesurada són uns 4 cm² situats entre 25-65 mm de la pell. Es considera normal, en població sana, un valor fins a 5.5 kPa [18], i els metanàlisis suggereixen valors de 7.6 kPa i 14.6 kPa per identificar

fibrosi significativa i cirrosi, respectivament [19,20]. El valor de RH és la mediana de 10 mesures vàlides. Cal considerar també la Ràtio (R) o percentatge de mesures vàlides sobre el total, i el rang interquartil (RIQ) que mostra la dispersió de les mesures entre els percentils 25 i 75 sobre la mediana. Es considera que una mesura de ET és no òptima o inadequada quan no s'aconsegueixen mesures vàlides, la Ràtio és <60% i/o el RIQ és superior al 30% del valor de RH (relació RIQ/RH >0.3) [21]. L'estudi més gran fet fins al moment per avaluar els registres inadequats, fet amb més de 13000 mesures, va deixar d'obtenir registre en el 3.1% dels casos, i va obtenir un registre no òptim en el 15.8%, fets que es van relacionar de manera independent amb un elevat índex de massa corporal (IMC) (>30 kg/m²) i una experiència escassa de l'explorador (<500 exploracions), essent aquestes les principals limitacions de la tècnica a la pràctica clínica diària [22]. També s'ha de tenir en compte que els resultats es poden veure alterats en algunes situacions, com la necrosi hepatocel·lular severa, la insuficiència cardíaca, l'obesitat, la cirrosi macronodular, i el que és més important, l'esteatosi hepàtica [23-26].

L'ET és un bon mètode per diagnosticar pacients sense fibrosi significativa (Ishak F0-2) o amb cirrosi hepàtica (Ishak F5-6), però a l'igual que els índexs serològics no aconsegueix diferenciar els pacients amb estadis intermedis de fibrosi (Ishak F3-4) [27,28]. És notori remarcar que a la pràctica clínica és més important la diferenciació entre pacients amb o sense fibrosi significativa que no pas l'estadi exacte de fibrosi, considerant les implicacions que això té en la indicació del tractament antiviral [29,30]. Donades les limitacions que presenten els marcadors no invasius, tant sèrics com elastogràfics, s'han proposat combinacions dels mateixos que permetin augmentar la seva fiabilitat. En pacients amb hepatitis crònica C (HCC) s'ha suggerit que la combinació de 2 mètodes diferents, com l'ET i un marcador serològic, podria ser millor que la combinació de 2 marcadors sèrics per detectar fibrosi significativa [31,32]. Per tal de millorar-ne l'aplicabilitat s'han desenvolupat molt recentment altres mètodes elastogràfics que incorporen tècniques radiològiques més sensibles com l'ecografia bidimensional (Acuson S2000®) [33] o la ressonància nuclear magnètica (MR-Touch®) [34]. Això incrementa el cost i la complexitat de l'exploració, cosa que pot ser una

limitació a l'hora de la seva utilització en pacients ambulatoris, i les dades sobre la seva validació són limitades.

A la pràctica clínica diària el major problema a l'hora d'utilitzar l'ET és la seva baixa aplicabilitat, relacionada tal com s'ha comentat amb un elevat IMC i una baixa experiència de l'explorador. Per tal de millorar la seva aplicabilitat en pacients obesos s'ha dissenyat una nova sonda amb major penetrància de l'ona elastogràfica (sonda XL, Fibroscan®, Echosens), demostrant obtenir registre en el 60% de les exploracions que amb la sonda estàndard (sonda M) no s'obtenia o era inadequat [35-37]. Malgrat tot, la relació entre aplicabilitat (obtenir un registre vàlid) i fiabilitat (classificar correctament el grau de fibrosi hepàtica) mai ha estat plenament demostrada. De la mateixa manera, cap estudi fins al moment ha demostrat que l'experiència de l'explorador pugui aportar una millor precisió diagnòstica per identificar el grau de fibrosi hepàtica. Els darrers anys 3 estudis han avaluat la rellevància dels criteris actuals de fiabilitat de l'ET, i han destacat la ràtio RIQ/RH com el factor més discriminant per identificar el grau de fibrosi hepàtica. Lucidarme et al [38] va demostrar que l'estadi de fibrosi i la ràtio RIQ/RH, però no la ràtio de mesures vàlides, eren predictors independents de la discrepància entre el valor de RH i l'estadi de fibrosi. Myers et al [39] va descriure la ràtio RIQ/RH, l'IMC i estadis lleus de fibrosi com a factors de discrepància entre la RH i la biòpsia hepàtica, sense influència del nombre de mesures vàlides. Un estudi molt recent realitzat per Boursier et al [40] ha proposat uns nous criteris de fiabilitat, basant en el RIQ/RH i el valor de RH, i sense considerar el nombre de mesures vàlides ni tampoc la ràtio de mesures vàlides. Aquests nous criteris demostren un augment notable de l'aplicabilitat de la tècnica i també una millor precisió diagnòstica per identificar el grau de fibrosi hepàtica, però en l'estudi no s'inclouien aquells pacients amb absència de registre.

OBJECTIUS

Primari

Avaluar de forma prospectiva l'aplicabilitat de l'ET en els pacients amb malalties cròniques del fetge. Determinar les variables relacionades amb l'obtenció de valors inadequats de RH. Avaluar l'aplicabilitat després d'una segona exploració per personal experimentat i d'una tercera avaluació amb la sonda XL.

Secundari

Correlacionar l'augment de l'aplicabilitat (aconseguit amb l'experiència de l'explorador i l'ús de material específic) amb la fiabilitat diagnòstica per identificar fibrosi significativa o cirrosi en aquells pacients que tinguin biòpsia hepàtica.

MATERIAL I MÈTODES

Població de l'estudi

Es va realitzar una recollida prospectiva de totes les ET realitzades al nostre centre durant el període març 2011 - abril 2012. En total es van realitzar 924 exploracions a 868 pacients amb diferents malalties hepàtiques cròniques. En aquells pacients amb més d'una exploració es va incloure únicament la primera. Tots els pacients inclosos van signar el consentiment informat de l'estudi.

Mesures de rigidesa hepàtica

Les mesures de rigidesa hepàtica es van realitzar amb ET (Fibroscan®, Echosens, París, França) i la sonda M. Les condicions de realització de l'ET van ser les recomanades pel fabricant [17], amb l'objectiu d'aconseguir almenys 10 mesures vàlides. Dos exploradors amb una experiència de més de 50 exploracions van ser els responsables d'obtenir els registres (ET1). El resultat de RH es va expressar com la mediana de totes les mesures vàlides. D'acord amb la definició habitual, el valor de RH va ser considerat òptim (i per tant fiable) quan incloïa almenys 10 mesures vàlides amb una ràtio de mesures vàlides $\geq 60\%$ i una ràtio RIQ/RH $\leq 30\%$. La segona (ET2) i tercera (ET3) exploracions van ser realitzades per un explorador amb més experiència (>500 exploracions) en un període màxim de 6 mesos després de la primera exploració. En la realització d'ET2 es va incloure la utilització d'un ecògraf portàtil, amb el qual es va mesurar la distància entre la pell i la càpsula que recobreix la superfície hepàtica (càpsula de Glisson) o distància pell càpsula (DPC). La mesura de la DPC es va realitzar en el moment de la mesura d'ET2 en 31% dels pacients i després de la mesura d'ET2 en 69% dels pacients, segons la disponibilitat de l'aparell i per avaluar l'impacte de l'ecògraf en l'obtenció de registres vàlids. El disseny de l'estudi es mostra a la Figura 1.

Variables clíniques i biòpsies hepàtiques

Les característiques basals dels pacients es van recollir de forma prospectiva utilitzant dades de la història clínica. El dia de la primera exploració (ET1) es van recollir els següents paràmetres: edat, gènere, pes, talla, etiologia de la malaltia hepàtica i perímetre abdominal. El dia de la visita pel seu metge de referència es van recollir les dades de funció hepàtica, hemograma, bioquímica i coagulació. El dia de la segona exploració (ET2) es van recollir les mateixes dades antropomètriques i analítiques. Aquells pacients amb canvis significatius en l'índex de massa corporal (IMC) > 20% del pes total o aparició d'ascites van ser exclosos.

Es van avaluar 334 (38%) pacients amb biòpsies hepàtiques o amb diagnòstic clínic, analític, ecogràfic o endoscòpic d'hipertensió portal (HTP). Es van considerar almenys 2 criteris següents pel diagnòstic d'HTP: Signes endoscòpics (varices esofàgiques o gastropatia), signes radiològics (esplenomegàlia, dilatació de la vena porta), signes analítics (plaquetes <100.000) o descompensació clínica (ascites o encefalopatia hepàtica). La biòpsies es van realitzar 12 mesos abans o després de la realització de l'ET, per via percutània amb agulla Trucut de calibre 14. Les mostres van ser processades al Departament de Patologia del nostre centre i tenyides amb hematoxilina-eosina i tricròmic de Masson. Una patòloga experta va realitzar l'estadiatge de fibrosi hepàtica d'acord amb el sistema Ishak [41] sense coneixement de les dades clíniques ni dels valors d'ET. Segons el sistema Ishak es va considerar fibrosi significativa un estadi de fibrosi F3-6 i de cirrosi F5-6.

Objectius de l'estudi i definicions

L'objectiu principal del nostre estudi va ser avaluar l'aplicabilitat de l'ET en pacients amb un primer registre inadequat (ET1) després d'un segon registre realitzat per un explorador experimentat (ET2) i un tercer registre amb la sonda XL (ETXL).

El segon objectiu va ser avaluar la fiabilitat diagnòstica de ET1 i ET2 per identificar fibrosi significativa en aquells pacients amb biòpsia hepàtica o diagnòstic clínic d'hipertensió portal (n=334).

Les mesures de RH es van categoritzar en inadequades, quan no es van obtenir valors, la ràtio era <60% i/o el RIQ/RH era >30%, En aquells registres on la ràtio era <60% i el RIQ/RH >30% es va considerar només la primera característica. La primera exploració (ET1) es va realitzar amb sonda M a tots els pacients inclosos (n=868) per 2 exploradors diferents (M.P. i N.C.), amb una experiència limitada (entre 50 i 500 exploracions). Els pacients amb un resultat inadequat (n=187) van ser revaluats en una segona exploració utilitzant la mateixa sonda M (ET2) per dos explorador (M.P. i J.A.C.) amb experiència de més de 500 exploracions. En aquells pacients amb un valor de ET2 inadequat (n=52) es va realitzar una tercera exploració mitjançant la sonda XL (ETXL) pels mateixos exploradors amb experiència (M.P. i J.A.C.).

Per tal de calcular la fiabilitat diagnòstica de les mesures de RH en aquells pacients amb biòpsia hepàtica es van utilitzar com a punts de tall diagnòstics els valors de 7.6 kPa i 14.6 kPa per identificar fibrosi significativa i cirrosi, respectivament [19,20].

Anàlisi estadístic

Les variables quantitatives s'expressen en medianes i rangs. Les diferències entre les variables qualitatives es van avaluar amb el test exacte de Fisher. Les diferències entre les variables quantitatives es van analitzar amb tests no paramètrics (Mann-Whitney o Kruskal-Wallis per mostres no aparellades i Friedman per vàries mostres relacionades). Les diferències entre els valors adequats i inadequats respecte a les característiques basals es van analitzar amb un anàlisi univariat. Aquelles variables que van mostrar un valor significatiu ("p"<0.05) van ser incloses en un anàlisi multivariat mitjançant regressió logística binària condicional, per tal de determinar aquells factors predictors independents d'un valor inadequat de RH.

La mostra mínima requerida de pacients amb biòpsia hepàtica per identificar diferències entre les corbes COR (Característica Operativa del Receptor) de RH adequada (0.83) i inadequada (0.79) basat en resultats prèviament publicats [40], assumint una correlació entre grups de 0.80 amb un nivell alfa de 0.05, beta del 10% i una pèrdua del 5%, va ser de 311 pacients. La precisió diagnòstica de la ET1 i de la ET2

va ser avaluada per predir fibrosi significativa i cirrosi calculant l'àrea sota la corba COR (ASCCOR). La comparació entre les ASCCORs de la ET1 i de la ET2 es va realitzar mitjançant el mètode de Hanley i McNeil [42].

La mida de la mostra i les comparacions entre les corbes COR van ser calculades utilitzant la MedCalc® v9.6.2.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Bèlgica) i la resta d'anàlisis estadístics es van realitzar amb SPSS® 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU).

RESULTATS

Característiques basals

Des de Març 2011 a Abril 2012 es van incloure 924 ET (ET1) realitzades a 868 pacients amb malalties hepàtiques cròniques. Les característiques basals dels pacients inclosos es resumeixen a la Taula 1. Es va realitzar una biòpsia hepàtica 24 mesos abans o després de l'ET en 288 pacients i es van incloure 46 pacients amb hipertensió portal clínicament significativa i diagnòstic clínic de cirrosi. El 43% (n=145) dels pacients presentaven fibrosi significativa (Ishak F3-6) i el 34% (n=113) cirrosi hepàtica (Ishak F5-6). Tant sols el 29% (n=80) dels pacients amb biòpsia presentaven inflamació lobel·lar significativa (activitat necroinflamatòria ≥ 4) i el 7% (n=19) esteatosi significativa (grau d'esteatosi $\geq 33\%$).

No es van trobar diferències significatives en relació al gènere, etiologia de la malaltia hepàtica o els nivells de transaminases (alanina aminotransferasa, ALT), bilirubina o plaquetes entre els pacients amb valors adequats o inadequats d'ET1. Tanmateix, els valors inadequats de RH van ser més freqüents en aquells pacients amb major edat, major IMC, major perímetre abdominal, nivells sèrics d'albumina més baixos i valors més alts de RH (totes $p < 0.05$, Figura 2a i 2b).

Dins dels pacients amb un valor inadequat d'ET1 (n=187) el 51% (n=97) eren per una ràtio RIQ/RH $> 30\%$, el 13% (n=24) per una ràtio de mesures vàlides $< 60\%$ i el 36% (n=67) per absència de registre. Les característiques dels pacients avaluats a ET1 es mostren a la Taula 2. Aquells que presentaven una ràtio RIQ/RH $> 30\%$ només es diferenciaven dels pacients amb un valor adequat pel que fa a l'edat i al valor d'ET, sense influència de l'IMC ni del perímetre abdominal, a diferència d'aquells amb absència de registre o una ràtio de mesures vàlides $< 60\%$. En l'anàlisi multivariat l'edat, l'IMC i el perímetre abdominal van ser les variables associades de forma independent a l'obtenció de valors inadequats d'ET. Respecte als pacients amb biòpsia (n=334), els valors inadequats de RH van ser més freqüents que els adequats en aquells amb malaltia hepàtica més avançada (fibrosi significativa) (56 vs 40%, $p=0.013$).

Aplicabilitat de l'ET amb un explorador experimentat i amb sonda XL

L'aplicabilitat de l'ET utilitzant la sonda M realitzada per personal amb experiència limitada (ET1) va ser del 78.5% (n=681). El valor de RH va ser inadequat en 187 (21.5%) pacients. En 175 (94%) dels 187 pacients que prèviament tenien un valor inadequat de RH (ET1) es va realitzar una segona exploració (ET2) per un explorador experimentat (>500 exploracions). Es va mesurar la distància PC a 158 (90%) dels 175 pacients revaluats, dels quals en 55 (31%) es va realitzar en el mateix moment de l'exploració. Les característiques basals dels pacients revaluats es mostren a la Taula 3. La segona exploració va obtenir valors adequats en 123 (70%) dels 175 pacients on els exploradors amb experiència limitada no ho havien aconseguit (p<0.001). Per tant, l'aplicabilitat teòrica de la sonda M utilitzada per exploradors experimentats seria del 92.7% (n=804) si es consideressin els valors adequats de ET1 i ET2 de forma conjunta (Figura 1).

Entre els pacients revaluats (ET2) la probabilitat de tenir un valor inadequat es va relacionar de manera significativa amb l'índex de massa corporal (IMC), el perímetre abdominal i la distància pell càpsula (totes p<0.001, Figura 3a i 3b). No es van observar diferències entre la probabilitat de tenir un valor adequat segons la utilització o no de l'ecògraf portàtil en el moment de l'exploració (p=ns). En l'anàlisi multivariat la distància PC i el perímetre abdominal van ser els predictors independents per a obtenir un valor d'ET2 inadequat.

Entre els pacients amb un valor ET2 inadequat tant sols el 15% (n=8) ho eren per una ràtio RIQ/RH >30%, a diferència del 51% de l'ET1. Pel contrari, la majoria ho eren per absència de registre (41%, n=21) o per una ràtio total <60% (44%, n=24) (p<0.001).

En aquells pacients amb un valor de ET2 inadequat (n=52) un explorador experimentat (J.A.C. o M.P.) va realitzar una tercera exploració amb la sonda XL (ETXL) en 44 (85%) dels 52 pacients i va obtenir valors adequats en 41 (93.1%) dels pacients on la sonda M no havia aconseguit un valor adequat (p<0.001). Per tant, l'aplicabilitat teòrica de l'ET realitzada per un explorador experimentat amb la sonda idònia seria del 97.4% (n=845) en el cas que es consideressin els valors adequats de ET1, ET2 i ETLX de forma conjunta (Figura 1).

Fiabilitat diagnòstica de la Rigidesa Hepàtica (RH)

En aquells pacients amb biòpsia hepàtica o diagnòstic clínic d' hipertensió portal (n=334) es va analitzar la fiabilitat diagnòstica (àrea sota la corba COR, ASCCOR) de les 3 exploracions (ET1, ET2 i ETXL) per identificar fibrosi significativa i cirrosi (Figura 4).

La fiabilitat diagnòstica per al diagnòstic de fibrosi significativa segons l'ASCCOR (IC 95%) va ser 0.89 (0.85-0.92) per l'ET1, 0.91 (0.87-0.94) per l'ET2 i 0.91 (0.87-0.94) per l'ETXL (Figura 3), existint un increment significatiu entre l'ASCCOR d'ET2 ($p=0.046$) i ETXL ($p=0.050$) respecte a l'ET1.

Analitzant exclusivament els pacients en els que es va realitzar una revaluació per una primera mesura inadequada (ET2), l'ASCCOR per al diagnòstic de fibrosi significativa va ser de 0.77 per ET1, 0.88 per ET2 i 0.89 per ETXL, respectivament, existint un increment significatiu entre l'ASCCOR d'ET2 ($p=0.048$) i ETXL ($p=0.050$) respecte a l'ET1.

Per al diagnòstic de cirrosi, l'ASCCOR va ser de 0.93 per ET1, 0.94 per ET2 i 0.94 per ETXL, respectivament, sense observar un augment de la fiabilitat diagnòstica al comparar les ASCCORs d'ET2 i ETXL ($p=ns$) respecte a ET1. Entre els pacients amb una primera mesura inadequada, l'ASCCOR va ser de 0.86, 0.93 i 0.93 respectivament per les 3 exploracions sense observar increment significatiu de la fiabilitat diagnòstica amb la revaluació ($p=ns$).

DISCUSSIÓ

El nostre estudi posa de manifest, per primera vegada, la importància de la revaluació dels pacients amb l'ET, especialment en aquells pacients amb factors de risc per presentar valors inadequats. La importància d'una segona avaluació per personal amb experiència no tan sols radica en un increment significatiu de l'aplicabilitat de l'ET a expenses d'aconseguir un major número de resultats adequats, sinó també, cosa que probablement sigui més important, en la millora de la fiabilitat diagnòstica de l'ET per identificar pacients amb fibrosi significativa.

Des de Març 2011 a Abril 2012 es van realitzar 924 ET a 868 pacients amb malalties hepàtiques cròniques. Es van obtenir un 21.5% de registres inadequats de manera similar al que s'ha reportat prèviament a la literatura [22], destacant un percentatge elevat (7.7%) de pacients amb absència de registre, possiblement com a conseqüència de la baixa experiència inicial dels exploradors. Les variables relacionades amb l'obesitat (major IMC i major perímetre abdominal) i amb una malaltia hepàtica avançada (major edat, nivells plasmàtics d'albumina més baixos i valors més alts d'ET) van ser significativament diferents en els pacients amb valors adequats i inadequats d'ET en la primera avaluació amb personal amb experiència limitada. Aquests resultats confirmen els publicats prèviament i anirien a favor de la utilització de noves sondes (sonda XL) especialment dissenyades per pacients obesos, especialment en aquells pacients amb un valor previ inadequat amb la sonda M.

Respecte als pacients que van ser revaluats per personal amb experiència amb la sonda M, les seves característiques basals van ser significativament diferents en pacients amb ET2 inadequat. De manera interessant es va observar una graduació incremental en les diferents categories de resultats inadequats. Des de els pacients amb un ràtio RIQ/RH >30% que van ser pacients amb característiques basals molt similars als que presenten un valor d'ET adequat (valors similars d'IMC i de perímetre abdominal) als pacients amb ràtio <60% que son pacients amb característiques similars als pacients en els que no obtenim cap registre (amb valors molt elevats d'IMC i perímetre abdominal). Una dada important a destacar és que la revaluació amb la mateixa sonda (sonda M) per personal experimentat va aconseguir que el 92% (n=81)

dels pacients amb RIQ/RH >30% passessin a tenir un valor adequat (ET2). Aquests resultats suggereixen que els pacients amb RIQ/RH >30% depenen en major mesura de l'experiència de l'explorador i que per tant aquest subgrup de pacients no necessitarien de l'ús de sondes especials per obtenir resultats adequats en exploradors experts.

En l'anàlisi multivariat l'edat, l'IMC i el perímetre abdominal van ser les variables associades de forma independent a l'obtenció de valors inadequats d'ET, amb influència sobretot en els subgrups de ràtio <60% i absència de registre. Malgrat que entre aquests pacients la revaluació amb sonda M aconsegueix resultats notables (valors adequats en el 48% dels casos), en el 52% de pacients restants la sonda XL tindria un paper important, confirmat pel fet que la majoria (60%) d'aquests pacients tenen una distància pell càpsula > 25 mm.

Pel que fa referència a l'aplicabilitat de l'ET, la utilització de la sonda M per personal amb experiència limitada (ET1) va obtenir resultats adequats en el 78.5% del pacients. La revaluació de l'ET per personal amb experiència (>500 exploracions) va aconseguir registres adequats en el 70% del pacients i per tant l'aplicabilitat teòrica de la sonda M utilitzada per exploradors experimentats seria del 92.7% en el cas que es consideressin els valors adequats de ET1, ET2 i ETXL de forma conjunta. Les variables que van influir en la probabilitat de tenir un valor ET2 inadequat van ser aquelles relacionades amb l'obesitat (IMC, perímetre abdominal i distància pell càpsula) majoritàriament per una ràtio de mesures vàlides <60% o absència de registre (44% i 41%, respectivament). En l'anàlisi multivariat dels pacients revaluats amb sonda M per personal experimentat (ET2) el perímetre abdominal i la distància PC van ser els predictors independents d'obtenir un resultat inadequat, cosa que confirma la importància de l'obesitat en el fet que un explorador experimentat sigui incapaç d'obtenir un valor fiable d'ET.

Respecte a l'ús de l'ecògraf, el nostre estudi no ha demostrat una major número de valors inadequats pacients obesos en els que s'utilitzava després de l'exploració d'ET (35% vs 37%, p=ns) i per tant no podem afirmar que el fet de conèixer la distància pell-càpsula augmenti l'aplicabilitat del FibroScan. Aquest fet podria ser degut, en part, al nombre limitat de pacients revaluats amb ecografia o a l'habilitat que podria

desenvolupar un explorador experimentat a l'hora de col·locar correctament la sonda d'elastografia sense necessitat de suport ecogràfic, però fan falta més estudis amb un número major de pacients que avaluin l'efecte que pot tenir l'ús de l'ecografia per guiar els registres d'ET amb ecografia.

Donada la importància de la distància PC per determinar la probabilitat d'obtenir un valor inadequat, i que la seva mesura requereix la utilització d'un ecògraf, es van analitzar les variables antropomètriques capaces de predir de forma independent la distància pell-càpsula. L'IMC i el perímetre abdominal (PA) van ser les variables relacionades de forma independent amb una distància PC elevada (>25 mm) amb la que estaria indicat la utilització d'una sonda especial (XL) per la obtenció del registre. Com es pot observar amb els resultats de la revaluació amb la sonda XL dels valors inadequats d'ET2 el fet d'utilitzar una sonda amb major penetrància de l'ona elastogràfica va permetre recuperar els pacients on prèviament l'obesitat i la distància pell-càpsula havien estat els factors principals responsables d'obtenir un valor inadequat. Per tant, l'aplicabilitat general de l'ET realitzada per un explorador experimentat i amb la sonda idònia seria del 97.4% en el cas que es consideressin els valors adequats de forma conjunta.

Finalment, com a conseqüència del major número de pacients amb registre i el major número de registres adequats amb escassa dispersió, la fiabilitat diagnòstica per detectar fibrosi significativa de l'elastografia mesurada tant amb la sonda M (ET2) com la sonda XL (ETXL) amb personal expert van ser significativament superiors a la obtinguda amb personal amb experiència limitada. Aquestes diferències no van ser clínicament significatives per al diagnòstic de cirrosi probablement degut al número limitat de pacients i al major rang de valors que mostren els pacients amb cirrosi i hipertensió portal.

En conclusió podem afirmar que l'obtenció de mesures inadequades d'elastografia està relacionada de forma independent amb l'obesitat del pacient i la distància pell-càpsula, i que la revaluació dels pacients amb un resultat inadequat per part de personal experimentat i utilitzant material específic en pacients obesos permet augmentar de forma significativa el número de registres adequats (aplicabilitat).

D'altra banda, i com a conseqüència del major nombre de pacients amb registre i el major nombre de registres adequats, la fiabilitat diagnòstica de l'elastografia augmenta de manera significativa amb personal expert i amb l'ús de la sonda XL en pacients obesos.

BIBLIOGRAFIA

1. Everhart JE, Wright EC, Goodman ZD, et al. Prognostic value of Ishak fibrosis stage: findings from the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Hepatology* 2010;51:585-94.
2. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958;35:190-9.
3. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49:1017-44.
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001; 344:495–500.
5. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:1449-57.
6. Lebrech D, Sogni P, Vilgrain V. Evaluation of patients with portal hypertension. *Bailliere's clinical gastroenterology* 1997;11:221-41.
7. Castera L, Pinzani M. Non invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010;375:1419–1420.
8. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–1075.
9. Forn X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986–992.
10. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32–36.
11. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704–1713.

12. Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2008;47:789–798.
13. Cales P, Veillon P, Konate A, et al. Reproducibility of blood tests of liver fibrosis in clinical practice. *Clin Biochem* 2008;41:10–18.
14. Poynard T, Munteanu M, Imbert-Bismut F, et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem* 2004;10:10.
15. Pinzani M, Vizzutti F, Arena U, Marra F. Technology Insight: noninvasive assessment of liver fibrosis by biochemical scores and elastography. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:95-106.
16. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1352-62
17. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new non invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound MedBiol* 2003;29:1705–1713.
18. Roulot D, Czernichow S, Le Clesiau H, Costes JL, Vergnaud AC, Beaugrand M. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *JHepatol* 2008;48:606-13.
19. Ganne-Carrie 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;44:1511-7.
20. Castera L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2009;16:300-14.

21. Castera L, Fornis X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *JHepatol* 2008;48:835-47
22. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828-35.
23. Ganne-Carrie 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;44:1511-7
24. Sagir A, Erhardt A, Schmitt M. Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage. *Hepatology* 2008;47:592-5.
25. Lebray P, Varnous S, Charlotte F, Varaut A, Poynard T, Ratziu V. Liver stiffness is an unreliable marker of liver fibrosis in patients with cardiac insufficiency. *Hepatology* 2008;48:2089.
26. Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011;54:64-71.
27. Carrion JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *GastroenterolHepatol* 2009;32:415-23.
28. Nguyen D, Talwalkar JA. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology* 2011;53:2107-10
29. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology* 2012;142:1293-1302
30. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245–264.
31. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686–693.

32. Boursier J, de Ledinghen V, Zarski JP, et al. A new combination of blood test and Fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1255–1263.
33. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Quantifying hepatic shear modulus in vivo using acoustic radiation force. *Ultrasound in medicine & biology* 2008;34:546-58
34. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology* 2006;240:440-8.
35. Myers RP, Pomier-Layrargues G, et al. Feasibility and Diagnostic Performance of the FibroScan XL Probe for Liver Stiffness Measurement in Overweight and Obese Patients. *Hepatology*. 2012 Jan;55(1):199-208.
36. Myers RP, Pomier-Layrargues G, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XLprobe. *J Hepatol* 2012 Mar;56(3):564-70
37. De Lédininghen V, Vergniol V, Foucher J, et al. Feasibility of liver transient elastography with FibroScan using a new probe for obese patients. *Liver Int* 2010 Aug;30(7):1043-8
38. Lucidarme D, Foucher J, Le Bail B, Vergniol J, Castera L, Duburque C, et al. Factors of accuracy of transient elastography (fibroscan) for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009;49:1083-1089.
39. Myers RP, Crotty P, Pomier-Layrargues G, Ma M, Urbanski SJ, Elkashab M. Prevalence, risk factors and causes of discordance in fibrosis staging by transient elastography and liver biopsy. *Liver Int* 2010;30: 1471-1480.

40. Jérôme Boursier, Jean-Pierre Zarski, Victor de Ledinghen. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013 Mar;57(3):1182-91

41. Ishak K, Baptista A, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-699.

42. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982 Apr;143(1):29-36.