Diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática y cirrosis.

Yoav Lurie , Muriel Webb , Ruth Cytter-Kuint , Shimon Shteingart y Gerardo Z Lederkremer

World J Gastroenterol . 2015 7 de noviembre; 21 (41): 11567-11583.

Resumen

Consejo central: la fibrosis hepática (que conduce a la cirrosis hepática), y no la inflamación y la citólisis, es la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad hepática. Durante los últimos 20 años, se ha hecho evidente, incluso para sus defensores, que la biopsia de hígado ya no es el "estándar de oro". A lo sumo, es el antiguo estándar. Las puntuaciones de diagnóstico, fórmulas y modalidades de imagen no invasivas, que se pueden repetir con la frecuencia que se requiera, son más baratas, mejor toleradas, más seguras y más aceptables para el paciente que la biopsia de hígado. Aunque su precisión aún es controvertida, la evidencia preliminar indica que podrían ser al menos tan buenos como una biopsia de hígado.

INTRODUCCIÓN

Hasta mediados de los 20 º siglo, las enfermedades crónicas del hígado podrían ser diagnosticadas ante mortem con certeza sólo en una etapa muy avanzada, por lo general después de la aparición de cirrosis [1 , 2]. Los primeros marcadores no invasivos cuantificables de la enfermedad hepática fueron los niveles séricos de enzimas hepáticas. La fosfatasa alcalina y las transaminasas estuvieron disponibles en 1930 y 1955-1956, respectivamente. El espectro de la enfermedad hepática crónica se expandió, y la parte sumergida de la enfermedad hepática crónica "iceberg" se hizo conocida. Casi al mismo tiempo (1958), Menghini introdujo su técnica y aguja de “una segunda biopsia de hígado”. El examen del tejido hepático "Intra Vitam" fue posible y contribuyó a la exposición de partes ocultas adicionales del iceberg, tanto cualitativa como cuantitativamente. Varias técnicas de imagen llegaron más tarde y contribuyeron con su parte.

La introducción de terapias más y más eficientes en la década de 1980 transformó la hepatología de una disciplina principalmente descriptiva a una activa, capaz de curar a muchos pacientes. La cuantificación más precisa del grado de daño hepático se hizo necesaria para las decisiones de "Tratamiento o no tratamiento", pero ni biopsia hepática (LB) [3] ni parámetros únicos como alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferase (AST) o plaqueta los numeros eran adecuados De pie sobre los hombros de gigantes, Child y Turcotte [4] y Maddrey et al [5], los investigadores combinaron el poder de los parámetros individuales insertándolos en varias puntuaciones y fórmulas, mejorando así su poder predictivo.

La siguiente revisión es una guía práctica para el clínico.

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA FIBROSIS DEL HÍGADO

La fibrosis hepática, que conduce a cirrosis hepática, es el resultado de varios procesos, que incluyen la estimulación de la fibrogénesis [síntesis de matriz extracelular (MEC)] y la regulación de la fibrólisis (degradación de la MEC) [6 , 7]. Se inicia por una variedad de insultos que conducen a la muerte de hepatocitos, infecciones prominentes virales [virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC)], alcohol y dieta [enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)]. Esto conduce a la activación de células estrelladas hepáticas (HSC), que es el principal mecanismo que conduce a la fibrosis hepática [8]. Las HSC son un almacenamiento principal para el retinol, un precursor de la vitamina A, y controlan la rotación de ECM mediante la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMP) y los inhibidores de MMP (TIMP). Tres etapas están involucradas en el proceso fibrogénico a través de la activación de HSC: una fase preinflamatoria de la activación de HSC al morir hepatocitos, una fase inflamatoria, cuando las HSC se estimulan aún más para transdiferenciarse a los miofibroblastos (MFB) [9], y una fase postinflamatoria, cuando Los MFB segregan citocinas estimulantes y componentes de ECM. Estas citoquinas pueden estimular los MFB y las HSC, creando un circuito de retroalimentación positivo que perpetúa el proceso fibrogénico. La principal citoquina que media este efecto es la transformación del factor de crecimiento beta (TGF-β) [10]. TGF-β estimula la expresión génica de la ECM y disminuye la degradación de la ECM por la regulación negativa de las MMP y la regulación positiva de los TIMP. Las HSC también pueden activarse a través del estrés oxidativo en forma de especies reactivas de oxígeno, una vía importante en la lesión hepática alcohólica, NSFLD y sobrecarga de hierro. Las especies oxidativas también pueden ser producidas por células activadas de Kupffer. Los MFB cambian la estructura de la ECM al alterar los tipos de colágeno, laminina, glicoproteínas y proteoglicanos depositados (por ejemplo, sulfato de heparano). Los cambios en la secreción y degradación de los componentes de la MEC se utilizan como biomarcadores para algunas de las técnicas de detección no invasivas. El cambio en la estructura de la ECM, a su vez, aumenta la rigidez de la ECM, un cambio que se mide en algunas de las técnicas físicas para el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática.

Muchos de los marcadores séricos son enzimas que se miden en pruebas de laboratorio de rutina, pero no son específicas del hígado y pueden liberarse por la inflamación de otros tejidos.

Otras son moléculas secretadas, tales como bilirrubina, alfa-fetoproteína, alfa-2-macroglobulina, haptoglobina y apolipoproteína A1.

La albúmina se secreta específicamente del hígado y sus niveles se reducen principalmente en la enfermedad hepática grave, pero también en otras enfermedades clínicamente relevantes (enfermedades inflamatorias, enfermedades renales con proteinuria significativa, desnutrición, enteropatía por pérdida de proteínas). Por lo tanto, aunque la albúmina es un buen indicador de mala salud, carece de especificidad para la enfermedad hepática.

Ninguno de estos marcadores es de mucha utilidad por sí solo, pero es útil cuando se combina en los paneles de marcadores [11 , 12].

Se han establecido combinaciones de biomarcadores o paneles de marcadores en los últimos años para uso clínico. Los más comunes se resumen en la tabla Tabla1.1 . Todos se basan en biomarcadores indirectos (ver más abajo), excepto el ácido hialurónico o el hialuronano (HA) y los paneles que lo incluyen (Fibrometer y Hepascore).

tabla 1. Precisión diagnóstica de los marcadores séricos establecidos.

Prueba	Parámetros	Pronóstico	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
APRI	AST, recuento de plaquetas	Fibrosis significativa	81	55	0.77
		Cirrosis	77	75	0.84
FIB-4	Recuento de plaquetas, AST, ALT, edad	Fibrosis significativa	64	68	0.74
		Cirrosis	90	58	0.87
Fibrotest	Haptoglobina, α2-macroglobulina, apolipoproteína A1, γGT, bilirrubina	Fibrosis significativa	92	38	0.79
		Cirrosis	83	76	0.86
Índice de Forns	Edad, recuento de plaquetas, γGT, colesterol	Fibrosis significativa	88	52	0.76
		Cirrosis	98	27	0.87
DECIR AH	hialuronano	Fibrosis significativa	-	-	0.75
		Cirrosis [1]	sesenta y cinco	86	0.92
HepaScore	Bilirrubina, γGT, hialuronano, α2-macroglobulina, edad, género	Fibrosis significativa	66	79	0.79
		Cirrosis	72	86	0.89
Fibrometro	Recuento de plaquetas, índice de protrombina, AST, macro globulina α2, hialuronano, urea, edad	Fibrosis significativa	69	81	0.82

[1] Todos los valores son medianas. Excepto estos valores, que fueron tomados de la ref. [11], todos los demás valores son de la ref. [42]. Índice APRI: AST al índice de plaquetas; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa, γGT: γ-glutamiltransferasa.

Aunque algunos de estos marcadores, o combinaciones de ellos, ahora están establecidos en el uso clínico, su valor pronóstico no es claro. Son cada vez más útiles en la exclusión de la fibrosis avanzada y la cirrosis, pero no distinguen bien las etapas tempranas e intermedias de la fibrosis, un problema compartido con el anterior "patrón oro": LB [3 , 13].

Sin embargo, algunos marcadores experimentales novedosos prometen mejorar esta capacidad diagnóstica no invasiva en un futuro próximo.

Los biomarcadores se pueden dividir en marcadores directos e indirectos. Los biomarcadores directos reflejan los cambios en la estructura de la ECM, incluidos los marcadores de la rotación de la ECM, la fibrogénesis y la fibrólisis. Los biomarcadores indirectos están relacionados con daño hepático y / o disminución de la función hepática, durante el desarrollo de fibrosis y cirrosis. También se les ha llamado biomarcadores clase I (directa) y clase II (indirecta) [14]. Para mayor claridad, discutiremos los marcadores establecidos y experimentales por separado.

Marcadores séricos establecidos.

Relación AST / ALT: ALT y AST comúnmente denominadas erróneamente "Pruebas de la función hepática" son en realidad "Pruebas de daño hepático", ya que se liberan de las células dañadas. Tomados en conjunto, producen mucha más información que cada uno solo.

De Ritis et al [15] propuso la relación AST / ALT en 1957, solo 2 años después de que se describieran estas pruebas. Williams y Hoofnagle de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) describieron hallazgos muy similares en 1988: "En la mayoría de los casos de hepatitis viral crónica, la proporción AST / ALT fue inferior a 1.0. Sin embargo, hubo una correlación estadísticamente significativa entre la relación AST / ALT y la presencia de cirrosis. Entre 100 pacientes con hepatitis crónica de tipo B, la relación media AST / ALT fue de 0,59 en los que no tenían cirrosis y 1,02 en los que tenían cirrosis. Además, la relación AST / ALT a menudo se elevó a más de 1.0 cuando la cirrosis se manifestó por primera vez. Por lo tanto, el hallazgo de una relación AST / ALT de más de 1.0 en un paciente con enfermedad hepática no alcohólica debería sugerir la presencia de cirrosis. Adicionalmente,

El grupo de Testa de Génova demostró en 1999 que una relación AST / ALT de <1 clasificó correctamente a 170 pacientes con hepatitis crónica, y clasificó erróneamente a siete pacientes con cirrosis como personas con hepatitis crónica. Por lo tanto, una proporción <1 descarta cirrosis con un alto grado de certeza. La relación AST / ALT se desempeñó menos bien entre 171 cirróticos; de hecho, 130 tenían una proporción> 1, pero 41 tenían una proporción de <1. También hubo una fuerte correlación entre el índice de De Ritis y la formación de monoetilglicinaxilidida (MEGX) y el aclaramiento del verde de indocianina (ICG) [16].

Es fascinante observar que, 16 años después, en el curso de posgrado 2015 de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), uno de los mensajes para llevar a casa fue idéntico: "Las pruebas simples y complejas basadas en suero tienen un valor predictivo de> 90% para excluyendo la cirrosis, aunque son poco predictivos de la cirrosis "[17].

McPherson et al [18], de Newcastle upon Tyne, descubrieron que el índice de De Ritis podía evitar el LB en el 69% de los pacientes con LNAGN y tenía un valor predictivo negativo (VAN) para excluir la fibrosis avanzada del 95% con un valor de corte de 0,8. Las otras puntuaciones, el Bard, la Fibrosis 4 (OFIB-4) y la puntuación de fibrosis NAFLD, también se realizaron muy bien, con un ahorro del 38% -62% de las biopsias.

APRI: representa el índice de relación de plaquetas AST. Se calcula de la siguiente manera: APRI = [nivel AST (/ ULN) / recuento de plaquetas (10^9 / L)] × 100 y es uno de los paneles de marcadores más simples que pueden diagnosticar fibrosis y cirrosis significativas con una precisión aceptable [19] . Ha sido ampliamente evaluado en el VHC. Un metanálisis que incluyó 40 estudios y un total de 8739 pacientes con VHC mostró que APRI tenía un área bajo la característica operativa del receptor (AUROC) de 0,77 para el diagnóstico de fibrosis significativa (≥ F2), 0,80 para fibrosis severa (≥ F3), y 0.83 para la cirrosis [20]. Se encontraron resultados similares para la cirrosis en un grupo de pacientes crónicos con VHB [21]]. Estudios recientes indican que el APRI fue comparable a otros paneles establecidos más complejos al excluir la fibrosis avanzada pero no moderada [22 , 23]. En una comparación de cuatro pruebas (FibroTest, APRI, FIB-4 y Forns 'Score) antes y después del tratamiento con telaprevir de 1208 pacientes con VHC crónico, APRI mostró la disminución más significativa [24], lo que confirma la validez de esta prueba encontrada en la anterior estudios [25 , 26]. Un metaanálisis de 22 estudios (*n*= 4266) mostró que el resumen AUROCs de APRI para la fibrosis y cirrosis significativa fue de 0,76 [95% intervalo de confianza (IC), 0,74-0,79] y 0,82 (IC del 95%: 0,79-0,86), respectivamente. Para fibrosis significativa, un umbral de APRI de 0.5 fue 81% sensible y 50% específico. Con una prevalencia del 40% de fibrosis significativa, este umbral tenía un VAN del 80% y podría reducir la necesidad de biopsias de hígado en un 35%. Para la cirrosis, un umbral de 1.0 fue 76% sensible y 71% específico. Con una prevalencia de cirrosis del 15%, el VAN de este umbral fue del 91% [27].

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la evaluación del grado de fibrosis hepática y cirrosis en pacientes con hepatitis C sugirieron que “En entornos con recursos limitados, se debe utilizar el índice de relación aminotransferasa / plaquetas (APRI) o FIB-4 para la evaluación de la fibrosis hepática en lugar de otras pruebas no invasivas que requieren más recursos como la elastografía o Fibrotest ". (nota, esta fue una recomendación condicional, basada en evidencia de baja calidad) [28].

NAFLD, firmemente establecida como entidad clínica solo en 1979 [29], se está convirtiendo rápidamente en la enfermedad hepática más prevalente en la sociedad adinerada. Debido a que es asintomático y carece de marcadores serológicos, su inicio y curso son aún más insidiosos que las enfermedades hepáticas víricas y autoinmunes. Por lo tanto, el primer paso de diagnóstico es una ecografía del hígado. Sin embargo, como lo demostró el grupo de Tapper de Boston en 358 pacientes con NAFLD comprobada por biopsia, el 17,6% de los pacientes diagnosticados de esteatosis también padecen fibrosis avanzada "biopsia confirmada" y el 16,7% (uno de cada seis) de los pacientes sin esteatosis detectada en EE. UU. Esteatohepatos no alcohólicos avanzados (NASH, por sus siglas en inglés), definidos como un puntaje de actividad NFALD (NAS)> 4. Claramente, solo en los EE. UU. no es suficiente, y los autores recomendaron agregar APRI. Un valor APRI> 1 fue el predictor más significativo de fibrosis avanzada en la población de estudio.30].

En 2015, Xiao et al [31] de Chengdu compararon APRI y FIB-4, los dos índices no invasivos más validados, en un metanálisis de 39 artículos con 9377 pacientes con hepatitis B. Para el diagnóstico de cirrosis, APRI tuvo un AUROC de 0.726, y FIB-4 tuvo un AUROC de 0.844. Los autores concluyeron que APRI y FIB4 pueden identificar la fibrosis relacionada con el VHB con sensibilidad y precisión moderadas.

FIB-4: Es una combinación de cuatro variables simples: AST, ALT, edad y recuento de plaquetas. Se calcula con la siguiente fórmula:

El índice FIB-4 = [edad (años) × AST (IU / L)] / [recuento de plaquetas (10^{9} / L) × ALT (IU / L)] $^{1/2}$.

Se evaluó inicialmente en pacientes coinfectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / VHC [32]. FIB-4 se realizó de manera similar a FibroTest en el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con VHC [33], y también en un estudio más reciente de 89 pacientes con VHB y VHC [34]. También fue comparable a APRI, con AUROC alrededor de 0,8 [35] y de 0,73 en un estudio reciente de 388 pacientes [23].

Fibrotest: "Fibrosure in the US" patentado por Biopredictive, París, Francia es probablemente el más validado de los paneles establecidos. Es una combinación patentada de cinco marcadores bioquímicos séricos (alfa-2-macroglobulina, apolipoproteína A1, haptoglobina, γ-glutamiltranspeptidasa y bilirrubina) que están alterados con fibrosis hepática [36]. Su puntuación está correlacionada con el grado de daño hepático. Un metaanálisis de ocho estudios, incluidos 1842 pacientes, mostró un AUROC promedio de 0,84 para el diagnóstico de fibrosis avanzada [37], lo que confirma estudios previos que indicaron la validez de la prueba para el diagnóstico de fibrosis avanzada y cirrosis, pero no de leve o fibrosis intermedia [38]. Las puntuaciones pueden estar influenciadas por la inflamación aguda, que conduce a aumentos en los niveles séricos de α 2-macroglobulina y haptoglobina [39]. También se observó una reducción en la puntuación de Fibrotest después del tratamiento de los pacientes [25 , 40], aunque en un estudio reciente el cambio no fue tan significativo con Fibrotest que con otras pruebas [24].

El índice de Forns combina cuatro variables simples: recuento de plaquetas, niveles de colesterol, edad y gamma glutamiltransferasa (GGT) [41]. En una revisión reciente de 22 estudios, la mediana de AUROC obtenida para la fibrosis significativa para el índice de Forns fue de 0,76 para la fibrosis significativa y de 0,87 para la cirrosis, similar a la obtenida con APRI [42]. La puntuación también se redujo significativamente durante el tratamiento antiviral [24 , 25].

El hialuronano es un glicosaminoglicano de alto peso molecular que se encuentra en la MEC. Entra en la circulación durante el recambio de ECM y es rápidamente absorbido y degradado en el hígado a través de las células endoteliales hepáticas. Los niveles elevados de HA pueden reflejar una mayor producción de HA o una reducción del aclaramiento de HA en circulación y, por lo tanto, pueden correlacionarse con la actividad inflamatoria y la fibrosis. En pacientes con VHC crónicos, el AUROC de HA fue de 0,79 para la cirrosis [43], pero fue menos satisfactorio para la fibrosis menos grave. El AUROC fue de 0,72 en un estudio reciente de 89 pacientes [34].

Hepascore combina HA con varios otros parámetros: bilirrubina, GGT, macroglobulina alfa-2, edad y género [44]. El AUROC para el diagnóstico de cirrosis fue alto, 0,89, pero no fue mejor que otras pruebas de fibrosis significativa [42].

Fibrometer, patentado por Echosens (París, Francia) combina glucosa, AST, ferritina, plaquetas, ALT, peso corporal y edad con una fórmula patentada [45]. En una revisión reciente, la mediana de AUROC para Fibrometer fue 0,82 para fibrosis significativa y 0,91 para cirrosis [42], mejor cuando se comparó directamente con APRI y FibroTest. También mostró mejoría durante el tratamiento antiviral [25].

El cirrómetro, patentado por Echosens combina los mismos parámetros que el Fibrometro pero con coeficientes específicos para el diagnóstico de cirrosis y fue desarrollado por el mismo grupo de investigadores de Angers, Francia. Boursier et al [46] de ese grupo publicaron un seguimiento a largo plazo (media de 9,5 años) de 373 pacientes, que ascienden a 3508 años persona. FIB-4, APRI y Fibrometer al inicio del estudio en realidad fueron mejores que un puntaje de fibrosis de Metavir en el inicio al predecir eventos graves relacionados con el hígado. El cirrómetro fue el único predictor de muerte relacionada con el hígado. La combinación de Fibrometer y Cirrómetro arrojó un mejor índice que la puntuación de fibrosis de Metavir, FIB4, APRI, Fibrotest y Hepascore. Este es un documento importante debido a dos razones: primero, muestra que los marcadores séricos pueden ser mejores que la biopsia, y segundo, no compara los diferentes parámetros en un momento dado, sino que sigue a un grupo de pacientes longitudinalmente y luego, en el momento El final del seguimiento, determina qué parámetros fueron mejores pronosticadores. Este tipo de estudios longitudinales de seguimiento a largo plazo probablemente producirán un mejor pronóstico, porque hasta ahora la mayoría de los estudios compararon un marcador no invasivo con un estándar imperfecto. Aún así, como los propios autores reconocen, el Fibrometro y el Cirrómetro deben ser evaluados más a fondo.

Se ha propuesto que la combinación de varias de las pruebas mencionadas anteriormente podría reducir la necesidad de realizar una biopsia [47]. Los marcadores no invasivos para la estadificación de la fibrosis hepática están a punto de reemplazar la histología hepática como el estándar de oro, al menos para la hepatitis C [48].

Marcadores experimentales del suero.

Marcadores experimentales directos: la mayoría de los marcadores séricos experimentales propuestos para el diagnóstico de fibrosis y cirrosis son marcadores directos relacionados con el metabolismo de la ECM. Pueden clasificarse como experimentales, ya que todavía no tienen una gran aceptación clínica. El gran aumento en la síntesis de colágeno por las HSC activadas puede ser un indicador del proceso fibrogénico. El colágeno se sintetiza como un precursor con extensiones de propéptidos en los extremos N y C [49]. Antes de la deposición de colágeno en la ECM, los propéptidos son escindidos por las proteasas N y C terminales. El pro-péptido N-terminal de colágeno tipo III (PIIINP) ha sido objeto de muchos estudios como marcador de fibrosis hepática [50 , 51]. Se informó de detectar cirrosis con una sensibilidad de aproximadamente 94% y una especificidad de aproximadamente el 81% [52], aunque otros estudios mostraron valores más bajos (Tabla (Tabla2).2). En un estudio reciente que comparó pacientes pediátricos y adultos con VHC, se obtuvo una correlación significativa con la fibrosis avanzada en adultos (AUROC 0.894) pero no en niños [53]. Los niveles de péptido amino terminal del procolágeno tipo III (PIIINP) están elevados en la hepatitis y se correlacionan con los niveles de aminotransferasa, y es más probable que sea un marcador de inflamación que de fibrosis [54 , 55]. El principal problema con PIIINP, así como con todos los demás marcadores relacionados con la ECM, es que no son específicos para el hígado, y su aumento puede reflejar fibrosis o inflamación en otros órganos. El propéptido N-terminal de colágeno tipo I (PINP) también se ha estudiado para el diagnóstico de fibrosis hepática, pero similar al PIIINP, también puede relacionarse más con la inflamación [56]. Los niveles de colágeno de tipo IV también se han correlacionado con la fibrosis hepática [57]. La glicoproteína YKL-40, involucrada en la remodelación de la MEC [58], se expresa en tejido hepático, particularmente en HSC. Las concentraciones séricas de YKL-40 se correlacionaron con otros marcadores relacionados con ECM, como PIIINP y HA. Varios estudios han demostrado elevadas concentraciones de YKL-40 en los sueros de pacientes con enfermedades hepáticas. Se informó un AUROC de 0,81 para la fibrosis avanzada en pacientes con VHC [59]. Al igual que con otros componentes de la ECM, el YKL-40 también puede originarse en tejidos distintos al hígado [60]. Los niveles de laminina también se han evaluado para el diagnóstico de fibrosis, y en un estudio reciente de 87 pacientes con VHB crónico, dio una sensibilidad del 71,9% y una especificidad del 80,0% para una fibrosis significativa [61].

Tabla 2. **Precisión diagnóstica de marcadores séricos experimentales seleccionados**.

Marcador	Pronóstico	Sensibilidad	Especificidad	AUROC
PIIINP	Fibrosis significativa	74	75	0.72
	Cirrosis	64	66	0.76
PINP	Fibrosis significativa	70	73	-
	Cirrosis	63	73	-
YKL-40	Fibrosis significativa	78	81	0.81
	Cirrosis	80	71	0.80
TIMP	Fibrosis significativa	66	72	0.71
	Cirrosis	91	sesenta y cinco	0.90
sH2a + ALT [1]	Fibrosis significativa	sesenta y cinco	85	0.79
	Fibrosis avanzada y cirrosis	-	-	0.86

[1] Excepto estos valores, que fueron tomados de la ref. [87], todos los demás valores son medianas de la ref. [11]. PIIINP: pro-péptido N-terminal de colágeno tipo III; PINP: propéptido N-terminal de colágeno tipo I; TIMP: inhibidor tisular de la metaloproteinasa; sH2a: H2a soluble; ALT: alanina aminotransferasa.

Como se mencionó anteriormente, algunas citoquinas median la fibrogénesis hepática y se han investigado como posibles marcadores de fibrosis. TGF-β estimula la síntesis de ECM en las HSC. Los niveles de TGF-β se correlacionan con la presencia de fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática alcohólica (ALD) y VHC [62], y en un estudio reciente, el AUROC obtenido para la fibrosis avanzada fue de 0,835 [53]. TNF-α se asoció con fibrosis en ALD [63] y en pacientes con VHB crónicos [64]. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) también se ha propuesto como un marcador potencial para la progresión de la fibrosis [65]. El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) es sintetizado por HSCs y hepatocitos y es fuertemente dependiente de TGF-β [66 , 67] y también está relacionado con el proceso fibrogénico [66]. Sus niveles también se correlacionan con la fibrosis y disminuyen en la cirrosis, cuando finalmente se reduce la fibrogénesis. En estudios de CTGF, dio un AUROC para la cirrosis y la fibrosis de 0.955 y 0.887, respectivamente [68].

El proceso fibrolítico en el hígado se refleja en los niveles séricos de MMP y TIMP. Las concentraciones de MMP-1 disminuyen, mientras que los niveles de TIMP-1 aumentan durante la fibrosis en pacientes con VHC [69]. TIMP-1 y MMP-2 (secretados por HSC activadas) se correlacionan bien con la cirrosis, pero la correlación con la fibrosis es menos clara [69 - 71].

Marcadores experimentales indirectos: Recientemente, se han descrito y evaluado marcadores experimentales indirectos. Los marcadores de daño celular y muerte incluyen CK18, evaluada en un grupo de 143 alcohólicos, que podría predecir una fibrosis grave con un AUROC de 0,84 [72]. La liberación de Golgi protein-73 (GP73) se midió en dos estudios

con 229 y 296 pacientes con diferentes tipos de enfermedad hepática, que mostraron un AUROC de 0.9 para cirrosis pero resultados mucho menos significativos para la fibrosis [73 , 74]. En un estudio que incluyó 111 individuos con NAFLD, se midieron los niveles de ferritina, dando un AUROC de 0,87 para la fibrosis avanzada y la cirrosis en combinación con el IMC. Se encontró que los indicadores de estrés oxidativo, como el malondialdido (MDA) y la superóxido dismutasa (SOD), se correlacionaban con la fibrosis en un estudio con 150 pacientes con VHC, que dieron AUROC de 0.9 y 0.8, respectivamente, para la fibrosis avanzada y la cirrosis. Nuevamente, como se mencionó anteriormente, el principal inconveniente de todos estos marcadores es la falta de especificidad del hígado, ya que pueden ser liberados de otros tejidos dañados. Se informó que la expresión de interferón (IFN) -L3 estaba algo más restringida al hígado en una infección viral [75]. Se informó que los cambios en los niveles de IFN-L3 se correlacionan con la respuesta al VHC. En un estudio reciente de 119 pacientes con VHC crónicos, el IFN-L3 sérico aumentó con fibrosis avanzada [76].

Se ha utilizado un enfoque empírico en varios estudios para encontrar diferencias en el proteoma con el desarrollo de fibrosis y cirrosis. De esta manera, se identificaron una serie de marcadores potenciales, *por ejemplo* , proteína 4 asociada a microfibrillas (MFAP-4), que dio un AUROC de 0,97 para cirrosis y 0,76 para fibrosis avanzada [77]. Otros posibles marcadores identificados en un estudio de pacientes con hepatitis C crónica fueron la macroglobulina alfa 2 (A2M) / hemopexina con AUROC 0.80 para la detección de fibrosis significativa y 0.92 para la fibrosis avanzada [78]. También identificado en otro estudio como un marcador potencial fue la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) además de la A2M establecida y la apolipoproteína (AI) [79]]. Del mismo modo, se investigaron las diferencias en la ganancia de pacientes. Al analizar la unión de las glicoproteínas séricas a un panel de múltiples lectinas, se analizaron 183 pacientes con VHC crónicos, lo que dio un AUROC de 0,80 para fibrosis significativa; 0.88 para la fibrosis severa; y 0.93 para la cirrosis, más alta que las obtenidas en comparación directa con varios marcadores establecidos [80]. En un enfoque glicómico diferente, se analizó la N-glicida sérica de 128 pacientes con VHB crónicos utilizando electroforesis de carbohidratos asistida por fluoróforo asistida por secuenciador de ADN (DSA-FACE). Los cocientes de picos seleccionados dieron correlación con la fibrosis, obteniendo un AUROC de 0.675, 0.736 y 0.754 en el diagnóstico de fibrosis significativa, fibrosis avanzada y cirrosis temprana, respectivamente [81]. Estos enfoques empíricos y económicos tienen el inconveniente de la complejidad del análisis.

Finalmente, se identificaron una serie de marcadores experimentales que son específicos del hígado, un atributo que promete un diagnóstico más específico. En un estudio reciente de 293 pacientes con VHB, los niveles séricos de transferrina fueron más bajos en la fibrosis avanzada y la cirrosis (F3, F4) que en la fibrosis leve (F1, F2). Sin embargo, hubo un aumento en F1, F2, por lo que la diferencia entre ausencia de fibrosis (F0) y F3, F4 fue muy pequeña [82]. Se encontró que los niveles séricos de las cadenas beta C3 y C4 del complemento (sintetizados en el hígado), analizados por electroforesis bidimensional en gel, disminuyeron en pacientes con VHC con cirrosis [83]. Los niveles de hepatocitos del receptor de asialoglicoproteínas se reducen significativamente con la fibrosis y la cirrosis [84 , 85]. Una forma soluble de este receptor (sH2a) se secreta al plasma y mostró niveles muy constantes en individuos sanos y una disminución significativa, 3 veces mayor, en la cirrosis [86]. Un estudio en pacientes con VHC arrojó un AUROC de 0,72 para la fibrosis avanzada. En combinación con ALT, los AUROC fueron 0,86 para la fibrosis avanzada y cirrosis y 0,79 para la fibrosis significativa [87].

EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS DEL HÍGADO MEDIANTE MÉTODOS DE IMAGEN

Imagen de resonancia magnética

La resonancia magnética (RM) se usa de manera rutinaria para evaluar la cirrosis y sus complicaciones. Sin embargo, la detección de estadios menos avanzados de fibrosis es más desafiante, y para este propósito se utilizaron varias técnicas novedosas de RM . [88]

Modalidades establecidas

RM convencional: Los cambios morfológicos relacionados con la cirrosis pueden evaluarse con la RM convencional. Los cambios macroestructurales incluyen la nodularidad de la superficie, el ensanchamiento de las fisuras, la expansión de la fosa de la vesícula biliar, la muesca del lóbulo derecho y la ampliación de los segmentos laterales del lóbulo izquierdo y el lóbulo caudado. Los cambios en el parénquima incluyen septos fibróticos y puentes, nódulos regenerativos y nódulos sideróticos o nódulos esteatóticos. Otros cambios notables en algunos de los casos están relacionados con la hipertensión portal, como la esplenomegalia, las várices porto-sistémicas, la ascitis y el engrosamiento de la pared intestinal. La administración de material de contraste intravenoso (iv) mejora la visibilidad de la fibrosis y los cambios relacionados con la cirrosis y las complicaciones de la cirrosis. La fibrosis tiene un patrón de realce específico con realce máximo en las fases tardías (fases venosa / equilibrio).*por ejemplo* , derivaciones arterio-portal, HCC) [89].

Tecnicas innovadoras

Elastografía MR: similar a la elastografía transitoria ecográfica (TE), la elastografía MR se basa en el hecho de que la velocidad y la longitud de onda de la onda que se propaga en el tejido aumenta a medida que aumenta la rigidez del medio, *por ejemplo* , el hígado fibrótico. Se requieren software y hardware específicos para realizar la elastografía MR. Un dispositivo conductor se coloca sobre el abdomen superior derecho del paciente y genera ondas de presión acústica a 40-

120 Hz. Estas ondas crean ondas de corte en el hígado. Las imágenes representan la onda mecánica de propagación y un algoritmo específico genera un mapa de rigidez cuantitativa.

En varios estudios, la elastografía por RM detectó fibrosis avanzada y cirrosis en pacientes con NAFLD y en pacientes con hepatitis B crónica. La evaluación cuantitativa se correlacionó significativamente con la etapa de fibrosis. También demostró ser una herramienta eficiente para diferenciar los grados más bajos y más altos de cirrosis.

En comparación con otras técnicas de RM, la elastografía por RM es más sensible para la evaluación de la fibrosis hepática y la cirrosis en comparación con las características morfológicas detectadas con la RM convencional. También tiene un acuerdo interobservador mucho más alto en comparación con MRI y las imágenes ponderadas por difusión (DWI). A diferencia de la ecografía, la elastografía por RM no se ve afectada por la falta de ventana acústica, la obesidad o la presencia de ascitis y no depende del operador. Huwart et al [90] demostraron que la elastografía por RM es más precisa que la elastografía de EE. UU., APRI, o una combinación de ambas, y su coeficiente de repetibilidad fue mejor que la elastografía de EE. UU.

En un metaanálisis de 12 estudios realizados por Singh et al [91] que utilizaban LB como estándar, se encontró que la elastografía por RM es altamente precisa para el diagnóstico de la edad, el sexo, el IMC, la inflamación y la etiología del hígado con fibrosis avanzada enfermedad.

Las limitaciones de la elastografía por RM son su costo y el hecho de que consume mucho tiempo. La rigidez del hígado también puede verse afectada por la sobrecarga de hierro hepática, esteatosis, congestión vascular, colestasis e hipertensión portal. En estos casos, la precisión de la elastografía por RM puede verse alterada [90 - 100].

Mapeo T1 del hígado: En este método, se obtienen imágenes de tiempo de relajación T1 y se crean mapas T1 utilizando el software del escáner. Haimerl et al [101] mostraron que los mapas T1 después de la administración de medio de contraste específico del hígado (Gd-EOB-DTPA) se correlacionaban con el estadio de la cirrosis, pero no se encontró correlación entre la fibrosis y las imágenes mejoradas sin contraste. Otros estudios de Allkemper et al [102] y Rauscher et al [103] encontraron una correlación entre la cirrosis y los tiempos de relajación T1 en la RM realzada sin contraste.

Un estudio de Banerjee et al [104] utilizó el mapeo T1 para la evaluación de la fibrosis, la espectroscopia 1H MR para cuantificar el contenido de lípidos y la secuencia T2 * para evaluar la sobrecarga de hierro. Un algoritmo creó un valor T1 corregido de hierro, eliminando el efecto de hierro elevado en el valor T1. Los valores de RM se compararon con los datos histológicos. El valor T1 corregido identificó fibrosis con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 93% y se correlacionó fuertemente con diferentes estadios de fibrosis, excepto por una superposición entre la fibrosis leve y moderada. Además, la espectroscopia 1H MR se correlacionó fuertemente con la esteatosis hepática. El contenido de hierro hepático tuvo una fuerte correlación negativa con T2 *. En este estudio, los datos para los tres parámetros (fibrosis, esteatosis y contenido de hierro) se obtuvieron en una exploración de 23 minutos [101 -104].

Tecnicas experimentales

Agentes de contraste específicos reticuloendoteliales: pocos estudios se han realizado con agentes de contraste específicos del sistema reticuloendotelial. El óxido de hierro superparamagnético (SPIO) causa una caída de la señal en el hepatocito que contiene parénquima hepático y, como consecuencia, aumenta la visibilidad de la detección de tejido fibrótico que se ve menos afectado por este agente de contraste.

Otros estudios investigaron la técnica de resonancia magnética con contraste doble. Esta técnica combina un agente de contraste a base de gadolinio y SPIO en el mismo estudio. El efecto sinérgico de ambos agentes de contraste aumenta la visibilidad del tejido fibrótico y ayuda a diferenciar la fibrosis hepática avanzada de la fibrosis leve. Esta técnica también permitió la cuantificación de la textura del hígado y su correlación con el estadio de la fibrosis. Sin embargo, estos agentes de contraste ya no están disponibles clínicamente [105 - 109].

Resonancia magnética ponderada por susceptibilidad **: la** imagen ponderada por susceptibilidad es una secuencia de gradiente de eco con mayor sensibilidad a la presencia de hierro, hemoglobina y calcificaciones. Se demostró que la medición de la relación de intensidad de señal del hígado al músculo se correlaciona con la fibrosis hepática con un alto acuerdo interobservador [110].

RM ponderada por difusión: las secuencias de DWI evalúan la capacidad de los protones para difundirse dentro de un tejido. Esta secuencia se utiliza de forma rutinaria para fines oncológicos. El mapa del coeficiente de difusión aparente (ADC) es un mapa calculado derivado de las imágenes DWI y se correlaciona con la capacidad de difusión del protón. Los estudios preliminares que utilizan diversos hardware y diferentes secuencias han intentado correlacionar entre el valor reducido de ADC que aparece en la fibrosis y el grado de fibrosis, pero los resultados no fueron consistentes. En estudios realizados por Razek et al [111] y Lewin et al [112], DWI se correlacionó con la fibrosis en niños y adultos. En otro estudio, el DWI se correlacionó con los estadios de fibrosis con una sensibilidad del 75% -85% (depende del estadio de la fibrosis) y una especificidad del 68% -94%. En este estudio, la capacidad de identificar la fibrosis fue significativamente mayor para la elastografía por RM que la DWI.

Las limitaciones de DWI en la evaluación de la fibrosis se deben al hecho de que la difusión se ve afectada por los cambios de perfusión, la esteatosis hepática, la presencia de hierro en el tejido y los cambios inflamatorios. Además, la secuencia es sensible a la susceptibilidad y a los artefactos relacionados con el movimiento; y como el análisis cuantitativo se basa en las imágenes, también es muy limitado [89 , 93 , 111 , 112].

IRM de perfusión: los cambios parenquimatosos en la fibrosis causan una obliteración gradual de los vasos intrahepáticos y sinusoides y retardan el paso de la sangre dentro del parénquima. Además, en la hipertensión portal, el flujo portal hacia el hígado disminuye y se produce el flujo arterial. Estos cambios en el flujo cinético relacionados con la fibrosis y la cirrosis se pueden evaluar con resonancia magnética con contraste dinámico. Esta técnica demostró ser confiable en la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica.

Las limitaciones del estudio están relacionadas con el hecho de que la perfusión también se ve afectada por el estado cardíaco, el estado de ayuno, la congestión hepática, la inflamación, las masas hepáticas y el flujo venoso portal hepático, y, por lo tanto, los cambios cinéticos no reflejan la fibrosis exclusivamente. El análisis de imágenes es un proceso que consume tiempo; y la calidad de la imagen no es suficiente para la evaluación de los nódulos, lo que da como resultado dos inyecciones de material de contraste durante la exploración [89 , 113 , 114].

Espectroscopia de RM: las evaluaciones de la fibrosis hepática mediante espectroscopia de RM lograron resultados no uniformes en diferentes estudios. La PDE (phophodiester) se puede medir mediante espectroscopia MR con sensibilidad y especificidad del 81% y 69%, respectivamente, para diferenciar la fibrosis avanzada de la fibrosis leve. Un estudio realizado por Godfrey et al [96] mostró una correlación deficiente entre el cociente fosfomonoéster: phophodiester (PME: PDE) y el estadio de la cirrosis. Las limitaciones de esta técnica son que requiere mucho tiempo y requiere hardware y software especiales [115 , 116].

Tomografía computarizada

Los cambios morfológicos del hígado, los signos de cirrosis y los signos de hipertensión portal se pueden detectar mediante tomografía computarizada (TC, esplenomegalia, circulación venosa colateral y vena porta agrandada), pero la TC es menos sensible para cirrosis menos avanzada.

CT de perfusión: la CT de perfusión puede ayudar a diferenciar la fibrosis mínima de la fibrosis intermedia en pacientes con enfermedad hepática crónica. El tiempo transitorio medio es el parámetro más sensible, pero todavía hay una gran superposición entre los diferentes parámetros.

Fibro CT: un método de procesamiento experimental de imágenes de tomografía computarizada convencionales, que se analizan mediante software adicional. El análisis óptico de las imágenes de TC del hígado utilizando esta técnica detectó el estadio y la distribución de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica [117 , 118].

Otros metodos fisicos

Ecografia

US convencional: US es una modalidad ampliamente disponible y de bajo costo que no tiene radiación ionizante, lo que permite exámenes repetidos. Por estas razones, a menudo se realiza como la modalidad inicial para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad hepática difusa y para el diagnóstico no invasivo de fibrosis hepática.

Los hallazgos de EE. UU. Que sugieren una progresión de la fibrosis en pacientes con enfermedad hepática crónica incluyen ecogenicidad del parénquima alterada con ecotextura engrosada y nodularidad de la superficie que refleja la presencia de nódulos regenerativos y tabiques fibrosos. A medida que avanza la cirrosis, se observa una hipertrofia característica del segmento caudado y lateral con pérdida de volumen del lóbulo derecho del hígado, mientras que en la fase avanzada se completa la atrofia hepática [119]. Estos hallazgos pueden carecer de alta sensibilidad y especificidad, y la morfología del hígado puede ser normal en la etapa temprana de la cirrosis.

En un estudio comparativo prospectivo de 85 pacientes con afecciones hepáticas evaluadas histológicamente, la fibrosis se detectó de forma fiable en el examen de EE. UU. Con una sensibilidad del 57% y una especificidad del 88% [120].

Varios estudios han evaluado el rendimiento de las características de los Estados Unidos. Los primeros estudios sobre la precisión de los criterios de los EE. UU. Encontraron que al utilizar una proporción del ancho del lóbulo caudado transversal al ancho del lóbulo derecho transversal, los hígados cirróticos se podían separar del hígado no cirrótico con una sensibilidad del 84%, una especificidad del 100% y una precisión de 94% [121]. Un estudio posterior examinó la puntuación de los componentes de 2 (nodularidad y velocidad portal) o 7 (nodularidad, velocidad portal, tamaño del hígado, hipertrofia del caudado, ecogenicidad, diámetro de la vena porta y tamaño del bazo) para el diagnóstico de cirrosis. La sensibilidad fue de 82.2% y 78.7%, mientras que la especificidad fue de 79.9% y 80.1%, respectivamente. La nodularidad de la superficie del hígado se considera uno de los signos de EE. UU. Más sensibles y más reproducibles cuando se asocia con una reducción de la velocidad portal [122 , 123].

En un estudio más reciente, se investigaron tres parámetros de EE. UU., La nodularidad de la superficie del hígado, la hipertrofia del lóbulo caudado y el patrón de flujo sanguíneo venoso hepático, y se compararon con los hallazgos histológicos en LB. Se demostró que la nodularidad de la superficie hepática es el signo más directo de la fibrosis avanzada, con una sensibilidad y especificidad reportadas de 54% y 95%, respectivamente. La adición de otros signos, como la hipertrofia del lóbulo caudado, aumentó la sensibilidad pero disminuyó la especificidad de los EE. UU. [124].

Doppler y EE. UU. También pueden detectar el desarrollo de hipertensión portal al medir el diámetro de la vena porta, que no debe superar los 13 mm en respiración tranquila, velocidad de flujo, flujo hepatofugal, ascitis y esplenomegalia.

Contraste mejorado de Estados Unidos: El contraste mejorado de EE. UU. (CEUS) se utiliza en la caracterización de los tumores hepáticos. Sin embargo, en los últimos años, también se ha utilizado para evaluar la fibrosis hepática, debido a cambios en la microcirculación intrahepática (derivaciones intrahepáticas) que pueden ocurrir en enfermedades hepáticas crónicas con evolución fibrótica. Se han realizado varias mediciones, el tiempo de llegada en las venas hepáticas (HVAT) o, más recientemente, el tiempo de tránsito intrahepático (ITT), que se define como el tiempo de demora entre la llegada de contraste en la vena porta y en la vena hepática, esta última Considerado como un parámetro mejorado en varios estudios. En un estudio, el tiempo de llegada de contraste en la vena hepática por debajo de 17 s tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 93% para la cirrosis.125 , 126].

Aunque la medición HVAT es simple, tiene algunas limitaciones, *por ejemplo* , casos con derivaciones extrahepáticas. Staub et al [126] utilizaron un corte de 13 s para el tiempo de tránsito e hicieron el diagnóstico de fibrosis severa con una especificidad de 78.57%, una sensibilidad de 78.95%, un valor predictivo positivo de 78.33%, un VAN de 83.33 %, y una precisión de rendimiento de 78.79% [127 , 128].

CEUS requiere experiencia adicional y costo adicional, y esto puede limitar su disponibilidad para la detección de cirrosis de rutina

Elastografía: En las últimas dos décadas se han desarrollado nuevos métodos basados en los Estados Unidos. La fibrosis en el hígado, como en otros tejidos, determina una reducción de la elasticidad o un aumento de la rigidez. La elastografía de EE. UU. Que puede evaluar la rigidez tisular permite una estimación no invasiva de la fibrosis hepática [129 - 131]]. Hay dos tipos de elastografía de EE. UU., Elastografía de deformación (SE), también denominada elastografía en tiempo real (Hi-RTE) y elastografía de onda de corte (SWE). La SE es una técnica cualitativa y la evaluación de la rigidez del tejido se obtiene después de la compresión manual. SWE es una técnica que proporciona una medida cuantitativa de la rigidez, expresada en metros por segundo (la velocidad de onda de corte) o en kilopascales (módulo de Young) después de un pulso acústico / mecánico inducido por la propia máquina.

Entre los métodos de SWE, TE (Fibroscan) es el único método sin imágenes, mientras que el Impulso de la Fuerza de Radiación Acústica (ARFI) (Siemens, Erlangen, Alemania y Philips) y la Elastografía de Ondas de Corte en Tiempo Real 2D (2D-SWE) (sistema Aixplorer, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Francia) son métodos de imagen implantados en máquinas de EE. UU.

Elastografía en tiempo real - Hi-RTE o SE: la elastografía en tiempo real está integrada en una máquina de los EE. UU. (Hitachi Medical Systems Europe Holding AG, Zug, Suiza) y es técnicamente diferente de los métodos SWE. Hi-RTE se basa en la deformación del tejido inducida por la presión del operador. Recientemente, se usó una nueva sonda lineal para evaluar el parénquima hepático, mientras que se consideró que la compresión interna producida por el latido del corazón estresaba el tejido.

Hi-RTE es un método cualitativo utilizado para evaluar la fibrosis hepática, en la que se proporciona rigidez en la escala de color o en el método semicuantitativo basado en la relación de tensión entre dos regiones de interés (ROI). Los primeros datos sobre la hepatitis crónica evaluados por RTE fueron publicados por Friedrich-Rust. RTE se realizó en 79 pacientes con hepatitis viral crónica y en comparación con la puntuación histológica después de LB. La precisión diagnóstica fue de 0,75 para el diagnóstico de fibrosis significativa (estadio de fibrosis según puntuación METAVIR> o = F2), 0,73 para fibrosis grave (F> o = F3) y 0,69 para cirrosis [131]. Tatsumi realizó Hi-RTE en 119 pacientes con enfermedad hepática crónica y comparó los resultados con LB, TE y marcadores séricos. Los niveles de tensión hepática medidos por TE en tiempo real se correlacionaron bien con la rigidez hepática. Hi-RTE mostró una correlación negativa con los estadios fibróticos y los hallazgos de TE, lo que sugiere que RTE es una prueba mejor que la de TE [132]. Meng realizó un estudio muy reciente en el que se realizaron elastografías de tejidos en tiempo real (TE) y LB en 166 pacientes con hepatitis B crónica y se compararon con TE. Encontraron que la TE en tiempo real tiene un rendimiento diagnóstico similar al de la TE en la evaluación de la fibrosis hepática [133]]. Colombo realizó un estudio que evaluó 45 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y 27 sujetos normales y comparó tres métodos elastográficos: TE, ARFI y Hi-RTE. Los AUROC para predecir fibrosis significativa (F ≥ 2) para TE, RTE y ARFI fueron 0,89, 0,75 y 0,81, respectivamente (TE fue significativamente mejor que RTE, y no hubo diferencias significativas entre TE y ARFI ni entre ARFI y RTE). Los AUROC para predecir la cirrosis hepática (F = 4) para TE, RTE y ARFI fueron 0,92, 0,85 y 0,93, respectivamente, sin diferencias significativas entre las tres curvas [134].

TE: TE es un método novedoso, y los primeros datos clínicos que utilizaron esta técnica se publicaron en 2003.

TE (Fibroscan; Echosens, París, Francia) fue el primer método elastográfico basado en los EE. UU. Para evaluar la elasticidad al medir la velocidad de las ondas de corte elásticas en el parénquima generado por un empuje mecánico. Un transductor de modo ultrasónico M se coloca sobre el lóbulo derecho del hígado a través de un espacio intercostal y produce una vibración mecánica que genera ondas de corte elásticas que se propagan a través del tejido. La propagación es seguida por adquisiciones de US de pulso-eco, y la velocidad de las ondas se mide y expresa en kilopascales. La velocidad de las ondas se correlaciona directamente con la elasticidad del tejido. Cuanto más rígido es el tejido, más rápido se propaga la onda de corte. El examen se realiza en un paciente que no está en ayunas recostado en decúbito dorsal con el brazo en abducción máxima, y la medición se realiza en el espacio intercostal derecho. La TE es rápida, fácil de realizar y bien tolerada por los pacientes con resultados disponibles de inmediato. La técnica es independiente del operador. La rigidez del hígado se calcula como la mediana de 10 mediciones validadas de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las mediciones con un rango intercuartil inferior al 30% del valor mediano y una tasa de éxito superior al 60% se consideran confiables. Varios estudios han demostrado la reproducibilidad del método [135 , 136].

El TE se validó por primera vez para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica y luego se evaluó en otras etiologías de las enfermedades hepáticas difusas crónicas [137- 141]. Todos estos estudios han demostrado que no existe un límite específico para discriminar la fibrosis hepática y que varía según la etiología de la enfermedad hepática. Muchos estudios demostraron que la TE es muy sensible y puede diferenciar entre la ausencia y la fibrosis leve de la fibrosis significativa y la cirrosis, pero no es lo suficientemente precisa como para diferenciar entre los estadios de fibrosis leve, especialmente entre F0-1 y F2. Usando un valor de corte de 6.6 kPa, Sporea et al [142] alcanzó la mejor discriminación entre ausencia de fibrosis / fibrosis leve (F <2) y la presencia de fibrosis moderada a grave (F ≥ 2). En el metanálisis de Friedrich-Rust et al [143], la media de AUROC en pacientes con VHC fue de 0,84 con un límite óptimo sugerido de 7,6 kPa para detectar fibrosis significativa (F ≥ 2), y la media de AUROC fue de 0,94 con un corte óptimo de 13 kPa para predecir la cirrosis. Un metaanálisis más reciente publicado por Tsochatzis et al [140] incluyeron 40 estudios y pacientes con diversas etiologías de enfermedad hepática crónica (hepatitis B, C, alcohol y otras causas de cirrosis crónica). Los datos con respecto a los pacientes con hepatitis C crónica se extrajeron de 14 estudios, y el resumen de sensibilidad y especificidad fueron de 0,78 y 0,80, respectivamente, para predecir fibrosis significativa. Los datos con respecto a los pacientes con hepatitis B crónica se extrajeron de cuatro estudios, la sensibilidad del resumen fue de 0,84 y la especificidad del resumen fue de 0,78. En este análisis para predecir la cirrosis hepática (F4 en la biopsia), la sensibilidad del resumen fue de 0,83 y la especificidad del resumen fue de 0,89, y el corte óptimo promedio fue de 15,0 ± 4,1 kPa (mediana de 14,5 kPa). El resumen de sensibilidad y especificidad para predecir fibrosis significativa fue de 0,79 y 0,78, respectivamente. El corte óptimo medio fue de 7,3 ± 1.

Recientemente, la Federación Europea de Sociedades de Ultrasonido en Medicina y Biología (EFSUMB) emitió pautas en las que los valores superiores a 6,8-7,6 kPa en la hepatitis viral crónica pueden indicar la presencia de fibrosis significativa (F ≥ 2) con una alta probabilidad, mientras que el rango 11.0 -13.6 kPa puede indicar una etapa cirrótica (F = 4) [144]. Las pautas de la EASL indican que la TE puede usarse para evaluar la fibrosis hepática (nivel de recomendación A2) en pacientes con hepatitis C crónica [145].

La TE también se puede usar para predecir las complicaciones de la cirrosis, como la hipertensión portal, o puede tener un papel en el entorno posterior al trasplante [146 - 148]. Las limitaciones de TE incluyen el requisito de equipo costoso y la falta de cortes estandarizados para el diagnóstico de estadios de fibrosis. Además, la TE no se puede realizar en pacientes con obesidad y ascitis debido a una mala penetración.

En los últimos años, se han utilizado otros métodos SWE basados en EE. UU., Integrados en equipos convencionales de EE. UU., Que permiten la visualización del tejido junto con la evaluación de la elasticidad del tejido.

Elastografía supersónica de onda de corte o SWE 2D: la elastografía supersónica de onda de corte (SSWE) utiliza la fuerza de radiación acústica para inducir movimientos microscópicos del tejido, produciendo una onda de corte en el tejido. En los métodos de SWE, en contraste con RTE, la fuerza de deformación y la deformación del tejido son conocidas y, por esa razón, se puede obtener una estimación cuantitativa de la rigidez del tejido, expresada como módulo de Young (kilopascal) o velocidad de onda de corte (m / s).

El WE bidimensional es el único método que puede proporcionar mediciones en tiempo real de la rigidez del hígado [149]. La técnica está disponible en el Aixplorer ® sistema. El paciente se coloca en posición supina con el brazo derecho en abducción máxima, y se coloca una sonda convexa en el espacio intercostal derecho, utilizando la mejor ventana acústica disponible para la evaluación hepática. La adquisición se realiza en el lóbulo hepático derecho y no se recomienda el movimiento de la sonda para evitar artefactos de movimiento y permitir la estabilización del mapa. El paciente debe contener la respiración durante 3 a 4 s en la fase de expiración para obtener una imagen estable. La caja SWE debe colocarse en un área homogénea sin vasos, lejos de la cápsula de Glisson. El valor de elasticidad se muestra en la imagen y la asignación de colores en el cuadro se representa en tiempo real. Para las mediciones cuantitativas, una región redonda de interés se coloca dentro de la caja SWE, y se registra la rigidez mínima y la rigidez máxima expresadas en kilopascales.

Contrariamente a TE, el método se puede utilizar en pacientes con ascitis. El primer estudio clínico fue publicado por Bavu et al [150], que evaluó a 133 pacientes con hepatitis C crónica por medio de SWE, TE y, en un subgrupo de pacientes, LB. Los AUROC para los valores de elasticidad evaluados por SWE fueron 0,95 para fibrosis significativa, 0,96 para fibrosis grave y 0,97 para cirrosis hepática. En este estudio, los AUROC para SWE fueron mejores que los de TE realizados en la misma sesión para F ≥ 2, F ≥ 3 y F4. Ferraioli et al [151] comparó SSWE con TE y LB. El valor de corte fue de 7.4 kPa para F ≥ 2 (AUROC =

0.91), 8.7 kPa para F ≥ 3 (AUROC = 0.99), y 9.2 kPa para F = 4 (AUROC = 0.97). Los AUROC fueron similares a los del estudio Bavu. Más recientemente, Leung realizó un estudio en una cohorte de pacientes con VHB, comparando TE y SWE del hígado y del bazo. La SWE del hígado tuvo una precisión significativamente mayor que la TE del hígado y la SWE del bazo en todas las etapas de fibrosis. Los AUROC para el SWE 2D del hígado, el TE del hígado y el SWE 2D del bazo fueron 0,86, 0,80 y 0,81, respectivamente, para fibrosis leve (estadio F1); 0,88, 0,78 y 0,82, respectivamente, para fibrosis moderada (etapa F2); 0,93, 0,83 y 0,83, respectivamente, para fibrosis severa (etapa F3); y 0,98, 0,92 y 0,84, respectivamente, para la cirrosis (etapa F4).152]. Zheng et al [153] realizaron un estudio muy reciente que incluyó a 198 pacientes con enfermedad hepática crónica de diferentes etiologías (VHC, VHB, hepatitis autoinmune, PBC, enfermedad hepática inducida por fármacos) utilizando LB como estándar de referencia para la mayoría de ellos. Evaluaron el rendimiento individual y combinado de 2D SWE y los EE. UU. Convencionales al evaluar la fibrosis hepática y la cirrosis para determinar cuándo debería agregarse el SWE 2D a los EE. UU. De rutina. La SWE bidimensional fue significativamente superior a la US convencional en la detección de fibrosis hepática, pero para el diagnóstico de cirrosis descompensada, no hubo diferencias significativas entre la SWE 2D y la US convencional.

ARFI: La elastografía ARFI se realiza con un sistema Siemens Acuson S2000TM de EE. UU. El mismo principio se utiliza en un sistema de Philips. Las imágenes ARFI son un método de elastografía basado en EE. UU. Integrado en máquinas convencionales de EE. UU. Donde una región de interés en el hígado se excita mecánicamente con un pulso acústico que induce el desplazamiento localizado del tejido, lo que da lugar a la propagación de la onda de corte. En este método, se obtiene una única medición sobre un FOV pequeño (SWE de cuantificación de puntos). En comparación con TE, la elastografía ARFI también se puede utilizar en pacientes con ascitis [154]. Por lo general, se realizan 10 mediciones válidas y se calcula un valor de mediana (expresado en m / s). En comparación con TE, ARFI tiene una precisión similar pero menores tasas de fallas de medición [155].

ARFI se utilizó y validó por primera vez en pacientes con hepatitis C crónica y, posteriormente, en otras etiologías de las enfermedades hepáticas crónicas [156]. Sporea et al [157] en una gran cohorte de pacientes, la medición del LS por medio de ARFI es un método confiable para predecir la gravedad de la fibrosis en pacientes con VHC. De manera similar a TE, hay una gran superposición de las mediciones ARFI para la fibrosis F0-F2, y solo la fibrosis grave y la cirrosis pueden excluirse con gran certeza. La correlación global con la fibrosis histológica no fue significativamente diferente para TE en comparación con la elastografía ARFI. Sin embargo, TE fue mejor que ARFI para predecir la presencia de cirrosis hepática y fibrosis (F ≥ 1). Un metanálisis que incluyó 36 estudios reveló una buena precisión de las imágenes ARFI para la estadificación de F ≥ 2 y F ≥ 3 con un AUROC de 0,84, y una excelente precisión diagnóstica con un AUROC de 0,93 para F = 4 [155]. En un estudio multicéntrico internacional retrospectivo que incluyó a 914 pacientes con hepatitis C crónica (10 centros, cinco países de Europa y Asia), todos los pacientes fueron evaluados por medio de LB, ARFI y, en un subgrupo de pacientes, también por TE. Se encontró una correlación altamente significativa (r = 0.654) entre las mediciones ARFI y la fibrosis (P <0.0001), siendo significativamente mayor en Europa en comparación con los pacientes asiáticos (r = 0.756, P < 0.0001 *vs* r = 0.544, P <0.0001). Los valores predictivos de ARFI para varias etapas de fibrosis fueron: F ≥ 1 - corte> 1.19 m / s (AUROC = 0.779); F ≥ 2 de corte> 1.33 m / s (AUROC = 0.792); F ≥ 3 de corte> 1.43 m / s (AUROC = 0.829); y F = 4 corte> 1.55 m / s (AUROC = 0.842). Los valores de corte para predecir fibrosis significativa y cirrosis fueron diferentes en sujetos europeos *frente a* asiáticos: 1.21 m / s (AUROC = 0.857) y 1.74 m / s (AUROC = 0.892) en sujetos europeos, y 1.32 m / s (AUROC = 0.736) y 1.55 m / s (AUROC = 0.736) en pacientes asiáticos [158].

Se incluyeron trece estudios que incluyeron 1163 pacientes con hepatopatías crónicas en un metanálisis reciente. La sensibilidad y la sensibilidad fueron de 0,74 y 0,83, respectivamente, para la detección de fibrosis significativa (F ≥ 2) con ARFI y 0,78 y 0,84, respectivamente, con TE. Para el diagnóstico de cirrosis, la sensibilidad y especificidad para ARFI fueron 0,87 y 0,87, respectivamente, y para TE fueron 0,89 y 0,87, respectivamente, para TE. La mediana del valor de corte óptimo de la rigidez hepática evaluado por ARFI para la detección de fibrosis y cirrosis significativas fue de 1,3 m / sy 1,8 m / s, respectivamente [159]. Un estudio comparó la viabilidad de tres métodos elastográficos de ondas de corte. En una cohorte de 332 pacientes, con o sin hepatopatías, la rigidez hepática fue evaluada por TE, ARFI y SWE. Las mediciones confiables se obtuvieron en un porcentaje significativamente más alto por medio de ARFI en comparación con TE y SWE: 92.1% *versus* 72.2% y 92.1% *vs* 71.3%, respectivamente. En sujetos en los que se obtuvieron mediciones confiables de rigidez hepática mediante los tres métodos elastográficos, la precisión fue similar para ARFI y SWE para el diagnóstico de fibrosis significativa y cirrosis en comparación con TE [160].

PUNTOS PRÁCTICOS INTEGRATIVOS Y CONCLUSIONES

Opinamos que las herramientas poderosas y gratuitas como FIB-4, De Ritis Ratio y APRI, preferiblemente con tecnologías de imágenes baratas (como se mencionó anteriormente), pero posiblemente sin ellas, deberían ser el primer paso en la evaluación de la fibrosis hepática. cirrosis. Una gran parte, si no la mayoría abrumadora de las biopsias de hígado, podría evitarse.

Algunos de los marcadores de suero experimentales, especialmente aquellos que son específicos del hígado, combinados con nuevas técnicas de imagen y físicas podrían crear un escenario casi libre de biopsia en un futuro próximo.

Notas al pie

Declaración de conflicto de intereses: los autores no tienen ningún conflicto de intereses que informar.

Acceso abierto: este artículo es un artículo de acceso abierto que fue seleccionado por un editor interno y revisado por expertos externos. Se distribuye de acuerdo con la licencia Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0), que permite a otros distribuir, remezclar, adaptar, desarrollar este trabajo de forma no comercial y licenciar sus obras derivadas en diferentes términos, siempre que El trabajo original está debidamente citado y el uso no es comercial. Ver: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Revisión por pares iniciada: 7 de mayo de 2015

Primera decisión: 26 de junio de 2015.

Artículo en prensa: 15 de septiembre de 2015.

P- Revisor: Marginean CO, Petersen JR S- Editor: Yu J L- Editor: Filipodia E- Editor: Wang CH

Referencias

1. Mayor RH. Descripciones clásicas de la enfermedad. 3ª ed. Estados Unidos: Charles C Thomas Pub Ltd; 1978.

2. Sherlock S. Enfermedades del hígado y sistema biliar. 3ª ed. Oxford: publicaciones de Blackwell Scientific; 1962.

3. Bedossa P, Carrat F. Biopsia de hígado: lo mejor, no el patrón oro. J Hepatol. 2009; 50 : 1–3. [PubMed]

4. Niño CG, Turcotte JG. Cirugía e hipertensión portal. Mayor Probl Clin Surg. 1964; 1 : 1–85. [PubMed]

5. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Tratamiento con corticosteroides de la hepatitis alcohólica. Gastroenterología. 1978; 75 : 193–199. [PubMed]

6. Bataller R, Brenner DA. Fibrosis hepática. J Clin Invest. 2005; 115 : 209–218. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

7. Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mecanismos de la fibrosis hepática. Clin Chim Acta. 2006; 364 : 33–60. [PubMed]

8. Geerts A. Historia, heterogeneidad, biología del desarrollo y funciones de las células estrelladas hepáticas quiescentes. Semin Hígado Dis. 2001; 21 : 311–335. [PubMed]

9. Gressner AM, Lotfi S, Gressner G, Haltner E, Kropf J. Sinergismo entre hepatocitos y células de Kupffer en la activación de células que almacenan grasa (lipocitos perisinusoidales) J Hepatol. 1993; 19 : 117–132. [PubMed]

10. Inagaki Y, Okazaki I. Información emergente sobre la señal de Smad del factor de crecimiento transformante beta en la fibrogénesis hepática. Intestino. 2007; 56 : 284–292. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

11. Ahmad W, Ijaz B, Gull S, Asad S, Khaliq S, Jahan S, Sarwar MT, Kausar H, Sumrin A, Shahid I, et al. Una breve revisión sobre técnicas moleculares, genéticas y de imagen para la evaluación de la fibrosis del VHC. Virol J. 2011; 8 : 53. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

12. Liu T, Wang X, Karsdal MA, Leeming DJ, Genovese F. Marcadores moleculares séricos de la fibrosis hepática. Biomark Insights. 2012; 7 : 105-117. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

13. Castera L, Pinzani M. Biopsia y métodos no invasivos para el diagnóstico de fibrosis hepática: ¿se necesitan dos para el tango? Intestino. 2010; 59 : 861–866. [PubMed]

14. Gressner OA, Gao C. Monitoreo de la progresión fibrogénica en el hígado. Clin Chim Acta. 2014; 433 : 111-122. [PubMed]

15. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. Una prueba enzimática para el diagnóstico de hepatitis viral; Las actividades séricas de la transaminasa. Clin Chim Acta. 1957; 2 : 70–74. [PubMed]

16. Giannini E, Botta F, Fasoli A, Ceppa P, Risso D, Lantieri PB, Celle G, Testa R. La insuficiencia hepática progresiva progresiva se asocia con un aumento en la relación AST / ALT. Dig Dis Sci. 1999; 44 : 1249-1253. [PubMed]

17. LA A. Diagnóstico no invasivo de fibrosis en NAFLD, ¿qué tan confiable es? EASL curso de posgrado en enfermedad hepática metabólica. Viena, Austria: El Congreso Internacional del Hígado; 2015. pp. 24–25.

18. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Día CP. Los sistemas simples de puntuación de fibrosis no invasiva pueden excluir de manera confiable la fibrosis avanzada en pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico. Intestino. 2010; 59 : 1265–1269. [PubMed]

19. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. Un índice no invasivo simple puede predecir tanto la fibrosis significativa como la cirrosis en pacientes con hepatitis C crónica. Hepatología. 2003; 38 : 518–526. [PubMed]

20. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, Sun Y, Xuan SY. Rendimiento del índice de aspartato aminotransferasa a plaquetas para la estadificación de la fibrosis relacionada con la hepatitis C: un metanálisis actualizado. Hepatologia. 2011; 53 : 726–736. [PubMed]

21. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, Lei XZ, Liu C, Tang H. Evaluación prospectiva de FibroScan para el diagnóstico de fibrosis hepática en comparación con el índice de biopsia de hígado / plaquetas AST y FIB -4 en pacientes con infección crónica por VHB. Dig Dis Sci. 2011; 56 : 2742–2749. [PubMed]

22. Usluer G, Erben N, Aykin N, Dagli O, Aydogdu O, Barut S, Cevik F, Ormen B. Comparación de marcadores de fibrosis no invasivos y biopsia hepática clásica en hepatitis crónica C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31 : 1873–1878. [PubMed]

23. Martin J, Khatri G, Gopal P, Singal AG. Exactitud del ultrasonido y marcadores no invasivos de la fibrosis para identificar a los pacientes con cirrosis. Dig Dis Sci. 2015; 60 : 1841-1847. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

24. Haseltine EL, Penney MS, George S, Kieffer TL. El tratamiento exitoso con regímenes basados en telaprevir para la hepatitis C crónica produce mejoras significativas en los marcadores séricos de la fibrosis hepática. J Hepat Viral. 2015; 22 : 701–707. [PubMed]

25. Halfon P, Carrat F, Bédossa P, Lambert J, Pénaranda G, Perronne C, Pol S, Cacoub P. Efecto del tratamiento antiviral sobre los marcadores séricos de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados con el virus de la hepatitis C: el estudio Fibrovic 2 - ANRS HC02. Antivir Ther. 2009; 14 : 211–219. [PubMed]

26. Papastergiou V, Stampori M, Lisgos P, Pselas C, Prodromidou K, Karatapanis S. Durabilidad de una respuesta virológica sostenida, secuelas clínicas tardías y cambios a largo plazo en la aspartato aminotransferasa al índice de proporción de plaquetas después de un tratamiento exitoso con peginterferón / Ribavirina para la hepatitis C crónica: un estudio prospectivo. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013; 25 : 798–805. [PubMed]

27. Shaheen AA, Myers RP. Precisión diagnóstica del índice de aspartato aminotransferasa a plaquetas para la predicción de la fibrosis relacionada con la hepatitis C: una revisión sistemática. Hepatologia. 2007; 46 : 912–921. [PubMed]

28. Directrices de la OMS aprobadas por el Comité de Revisión de Directrices. Pautas para la detección, el cuidado y el tratamiento de personas con infección por hepatitis C. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.

29. Reuben A. Dejar gourmandising. Hepatologia. 2002; 36 : 1303–1306. [PubMed]

30. Tapper EB, Krajewski K, Lai M, Challies T, Kane R, Afdhal N, Lau D. Biomarcadores simples no invasivos de fibrosis avanzada en la evaluación de la enfermedad del hígado graso no alcohólico. Gastroenterol Rep (Oxf) 2014; 2 : 276–280. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

31. Xiao G, Yang J, Yan L. Comparación de la precisión diagnóstica del índice de aspartato aminotransferasa a plaquetas y el índice de fibrosis-4 para detectar fibrosis hepática en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis B: una revisión sistémica y un metanálisis. Hepatologia. 2015; 61 : 292–302. [PubMed]

32. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, S Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, et al. Desarrollo de un índice no invasivo simple para predecir fibrosis significativa en pacientes con coinfección por VIH / VHC. Hepatologia. 2006; 43 : 1317–1325. [PubMed]

33. Vallet-Pichard A, Mazo V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: un marcador económico y preciso de fibrosis en la infección por VHC. Comparación con biopsia hepática y fibrotest. Hepatologia. 2007; 46 : 32–36. [PubMed]

34. Stibbe KJ, Verveer C, Francke J, Hansen BE, Zondervan PE, Kuipers EJ, de Knegt RJ, van Vuuren AJ. Comparación de la evaluación no invasiva para diagnosticar la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B y C crónica. Scand J Gastroenterol. 2011; 46 : 962–972. [PubMed]

35. Amorim TG, Staub GJ, Lazzarotto C, Silva AP, Manes J, Ferronato Mda G, Shiozawa MB, Narciso-Schiavon JL, Dantas-Correa EB, Schiavon Lde L. Validación y comparación de modelos simples no invasivos para la predicción del hígado La fibrosis en la hepatitis crónica C. Ann Hepatol. 2012; 11 : 855–861. [PubMed]

36. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, Messous D, Myers RP, Thabut D, Ratziu V, Mercadier A, Benhamou Y, Hainque B. Resumen del valor diagnóstico de los marcadores bioquímicos de la fibrosis hepática (FibroTest, HCV FibroSure) y necrosis (ActiTest) en pacientes con hepatitis C crónica. Comp Hepatol. 2004; 3 : 8. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

37. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Marcadores no invasivos de la fibrosis hepática en la hepatitis B crónica. Curr Hepat Rep. 2011; 10 : 87–97. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

38. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Naveau S, Thabut D, Lebrec D, Zoulim F, et al. Metanálisis del valor diagnóstico de FibroTest en la enfermedad hepática crónica. BMC Gastroenterol. 2007; 7 : 40. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

39. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, Tahiri M, Munteanu M, Thabut D, Cadranel JF, et al. Valor diagnóstico de los marcadores bioquímicos (FibroTest-FibroSURE) para la predicción de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. BMC Gastroenterol. 2006; 6 : 6. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

40. Poynard T, Moussalli J, Munteanu M, Thabut D, Lebray P, Rudler M, Ngo Y, Thibault V, Mkada H, Charlotte F, et al. Regresión lenta de la fibrosis hepática presumida por biomarcadores repetidos después de la cura virológica en pacientes con hepatitis C crónica. J. Hepatol. 2013; 59 : 675–683. [PubMed]

41. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, Bruguera M, Sánchez-Tapias JM, Rodés J. Identificación de pacientes con hepatitis C crónica sin fibrosis hepática mediante un modelo predictivo simple. Hepatologia. 2002; 36 : 986–992. [PubMed]

42. Chou R, Wasson N. Análisis de sangre para diagnosticar fibrosis o cirrosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C: una revisión sistemática. Ann Intern Med. 2013; 158: 807-820. [PubMed]

43. McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, Tong MJ. Medición del ácido hialurónico sérico en pacientes con hepatitis C crónica y su relación con la histología hepática. Consenso Grupo de Estudio de Interferón. J Gastroenterol Hepatol. 2000; 15 : 945–951. [PubMed]

44. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, Farrell G, McCaughan GW, Jeffrey GP. Hepascore: un predictor validado y preciso de la fibrosis hepática en la infección crónica por hepatitis C. Clin Chem. 2005; 51 : 1867–1873. [PubMed]

45. Calès P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konaté A, Gallois Y, Ternisien C, Chevailler A, Lunel F. Un nuevo panel de marcadores sanguíneos para evaluar el grado de fibrosis hepática. Hepatologia. 2005; 42 : 1373–1381. [PubMed]

46. Boursier J, Brochard C, Bertrais S, Michalak S, Gallois Y, Fouchard-Hubert I, Oberti F, Rousselet MC, Calès P. Combinación de análisis de sangre para detectar fibrosis significativa y cirrosis mejora la evaluación del pronóstico hepático en hepatitis crónica C. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40 : 178–188. [PubMed]

47. Sebastiani G, Vario A, Guido M, Noventa F, Plebani M, Pistis R, Ferrari A, Alberti A. Algoritmos de combinación paso a paso de marcadores no invasivos para diagnosticar fibrosis significativa en la hepatitis crónica C. J Hepatol. 2006; 44 : 686–693. [PubMed]

48. Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H. Hepatology 2015: Un libro de texto clínico. 6ª ed. Alemania: editorial voladora; 2015. p. 655.

49. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens: estructura, función y biosíntesis. Adv Drug Deliv Rev.2003; 55 : 1531-1546. [PubMed]

50. Nøjgaard C, Johansen JS, Christensen E, Skovgaard LT, Price PA, Becker U. Niveles séricos de YKL-40 y PIIINP como marcadores pronósticos en pacientes con enfermedad hepática alcohólica. J Hepatol. 2003; 39 : 179–186. [PubMed]

51. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ. Los marcadores séricos detectan la presencia de fibrosis hepática: un estudio de cohorte. Gastroenterología. 2004; 127 : 1704–1713. [PubMed]

52. Teare JP, Sherman D, Greenfield SM, Simpson J, Bray G, Catterall AP, Murray-Lyon IM, Peters TJ, Williams R, Thompson RP. Comparación de las concentraciones séricas de péptido procolágeno III y el índice de PGA para la evaluación de la fibrosis hepática. Lanceta. 1993; 342 : 895–898. [PubMed]

53. Valva P, Casciato P, Díaz Carrasco JM, Gadano A, Galdame O, Galoppo MC, Mullen E, De Matteo E, Preciado MV. El papel de los biomarcadores séricos en la predicción de la progresión de la fibrosis en la infección crónica del virus de la hepatitis C en niños y adultos. Más uno. 2011; 6 : e23218. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

54. Guéchot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. La precisión diagnóstica del hialuronano y el suero del péptido amino-terminal procolágeno tipo III como marcadores de fibrosis hepática en la hepatitis viral crónica C se evaluó mediante el análisis de la curva ROC. Clin Chem. 1996; 42 : 558–563. [PubMed]

55. Montalto G, Soresi M, Aragona F, Tripi S, Carroccio A, Anastasi G, Magliarisi C, Barresi E, Notarbartolo A. [Procolágeno III y laminina en hepatopatías virales crónicas] Presse Med. 1996; 25: 59–62. [PubMed]

56. Schytte S, Hansen M, Møller S, Junker P, Henriksen JH, Hillingsø J, Teisner B. Extracción hepática y renal de procolágeno aminopropéptido de tipo I circulante en pacientes con función hepática normal y en pacientes con cirrosis alcohólica. Scand J Clin Lab Invest. 1999; 59 : 627–633. [PubMed]

57. Maruyama K, Okazaki I, Takagi T, Ishii H. Formación y degradación del colágeno de la membrana basal. Alcohol Alcohol Suppl. 1991; 1 : 369–374. [PubMed]

58. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC, Guzman-Granier E, Hastier P, Pradier C, Barjoan EM, Demuth N, Longo F, Rampal P. Chondrex (YKL-40), un nuevo marcador potencial de fibrosis sérica en Pacientes con hepatopatía alcohólica. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000; 12 : 989–993. [PubMed]

59. Saitou Y, Shiraki K, Yamanaka Y, Yamaguchi Y, Kawakita T, Yamamoto N, Sugimoto K, Murata K, Nakano T. Estimación no invasiva de la fibrosis hepática y respuesta a la terapia con interferón mediante un marcador de fibrogénesis sérica, YKL-40, en Pacientes con enfermedad hepática asociada al VHC. Mundo J Gastroenterol. 2005; 11 : 476–481. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

60. Mylin AK, Rasmussen T, Johansen JS, Knudsen LM, Nørgaard PH, Lenhoff S, Dahl IM, Johnsen HE. Concentraciones séricas de YKL-40 en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple y expresión de YKL-40 en células plasmáticas malignas. Eur J Haematol. 2006; 77 : 416–424. [PubMed]

61. Li F, Zhu CL, Zhang H, Huang H, Wei Q, Zhu X, Cheng XY. Papel del ácido hialurónico y la laminina como marcadores séricos para predecir fibrosis significativa en pacientes con hepatitis B crónica. Braz J Infect Dis. 2012; 16 : 9–14. [PubMed]

62. Kanzler S, Baumann M, Schirmacher P, Dries V, Bayer E, Gerken G, Dienes HP, Lohse AW. Predicción de la fibrosis hepática progresiva en la infección por hepatitis C por los niveles séricos y tisulares del factor de crecimiento transformante beta. J Hepat Viral. 2001; 8 : 430–437. [PubMed]

63. McClain C, Barve S, Joshi-Barve S, Song Z, Deaciuc I, Chen T, Hill D. Metabolismo disociado de citoquinas, alteración del metabolismo hepático de metionina y disfunción del proteasoma en la hepatopatía alcohólica. Alcohol Clin Exp Res. 2005; 29 : 180S – 188S. [PubMed]

64. Akpolat N, Yahsi S, Godekmerdan A, Demirbag K, Yalniz M. Relación entre los niveles séricos de citoquinas y los cambios histopatológicos del hígado en pacientes con hepatitis B. World J Gastroenterol. 2005; 11 : 3260–3263. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

65. Zhang BB, Cai WM, Weng HL, Hu ZR, Lu J, Zheng M, Liu RH. Valor diagnóstico del factor de crecimiento derivado de plaquetas BB, factor de crecimiento transformante beta1, metaloproteinasa de matriz 1 e inhibidor tisular de metaloproteinasa de matriz 1 en suero y células mononucleares de sangre periférica para la fibrosis hepática. Mundo J Gastroenterol. 2003; 9 : 2490–2496. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

66. Gressner OA, Gressner AM. Factor de crecimiento del tejido conectivo: un interruptor maestro fibrogénico en las enfermedades hepáticas fibróticas. Hígado Int. 2008; 28 : 1065-1079. [PubMed]

67. Gressner OA, Lahme B, Demirci I, Gressner AM, Weiskirchen R. Efectos diferenciales de TGF-beta sobre la expresión del factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF / CCN2) en células estrelladas hepáticas y hepatocitos. J Hepatol. 2007; 47 : 699–710. [PubMed]

68. Gressner AM, Yagmur E, Lahme B, Gressner O, Stanzel S. Factor de crecimiento del tejido conectivo en suero como una nueva prueba candidata para la evaluación de la fibrosis hepática. Clin Chem. 2006; 52 : 1815–1817. [PubMed]

69. Leroy V, Monier F, Bottari S, Trocme C, Sturm N, Hilleret MN, Morel F, Zarski JP. Metaloproteinasas de matriz circulante 1, 2, 9 y sus inhibidores TIMP-1 y TIMP-2 como marcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica: comparación con PIIINP y ácido hialurónico. Soy J Gastroenterol. 2004; 99 : 271–279. [PubMed]

70. Boeker KH, Haberkorn CI, Michels D, Flemming P, Manns MP, Lichtinghagen R. Potencial diagnóstico de TIMP-1 y MMP-2 circulantes como marcadores de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica. Clin Chim Acta. 2002; 316 : 71–81. [PubMed]

71. Walsh KM, Timms P, Campbell S, MacSween RN, Morris AJ. Niveles plasmáticos de metaloproteinasa-2 de matriz (MMP-2) e inhibidores tisulares de las metaloproteinasas -1 y -2 (TIMP-1 y TIMP-2) como marcadores no invasivos de la enfermedad hepática en la hepatitis C crónica: comparación mediante el análisis de ROC. Dig Dis Sci. 1999; 44 : 624–630. [PubMed]

72. Lavallard VJ, Bonnafous S, Patouraux S, Saint-Paul MC, Rousseau D, Anty R, Le Marchand-Brustel Y, Tran A, Gual P. Los marcadores séricos de muerte de hepatocitos y apoptosis son biomarcadores no invasivos de fibrosis severa en pacientes Con enfermedad hepática alcohólica. Más uno. 2011; 6 : e17599. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

73. Liu X, Wan X, Li Z, Lin C, Zhan Y, Lu X. Golgi protein 73 (GP73), un marcador de suero útil en enfermedades hepáticas. Clin Chem Lab Med. 2011; 49 : 1311–1316. [PubMed]

74. Morota K, Nakagawa M, Sekiya R, Hemken PM, Sokoll LJ, Elliott D, Chan DW, Dowell BL. Una evaluación comparativa de la proteína de Golgi 73, hemopexina fucosilada, α-fetoproteína y PIVKA-II en el suero de pacientes con hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Clin Chem Lab Med. 2011; 49 : 711–718. [PubMed]

75. Sommereyns C, Paul S, Staeheli P, Michiels T. IFN-lambda (IFN-lambda) se expresa de forma dependiente del tejido y actúa principalmente sobre las células epiteliales in vivo. PLoS Pathog. 2008; 4 : e1000017. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

76. Aoki Y, Sugiyama M, Murata K, Yoshio S, Kurosaki M, Hashimoto S, Yatsuhashi H, Nomura H, Kang JH, Takeda T, et al. Asociación de IFN-λ3 sérico con marcadores inflamatorios y de fibrosis en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. J Gastroenterol. 2015; 50 : 894–902. [PubMed]

77. Mölleken C, Sitek B, Henkel C, Poschmann G, Sipos B, Wiese S, Warscheid B, Broelsch C, Reiser M, Friedman SL, et al. Detección de nuevos biomarcadores de cirrosis hepática mediante análisis proteómico. Hepatologia. 2009; 49 : 1257–1266. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

78. Cheung KJ, Tilleman K, Deforce D, Colle I, Moreno C, Gustot T, Van Vlierberghe H. Utilidad de un nuevo índice de proteoma derivado del suero FI-PRO (fibrosis-proteína) en la predicción de la fibrosis en la hepatitis C crónica . Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011; 23 : 701–710. [PubMed]

79. Ho AS, Cheng CC, Lee SC, Liu ML, Lee JY, Wang WM, Wang CC. Los nuevos biomarcadores predicen la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C: macroglobulina alfa 2, proteína de unión a la vitamina D y apolipoproteína AI. J. Biomed Sci. 2010; 17 : 58. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

80. Ito K, Kuno A, Ikehara Y, Sugiyama M, Saito H, Aoki Y, Matsui T, Imamura M, Korenaga M, Murata K, et al. LecT-Hepa, un marcador biológico derivado de múltiples lectinas, como predictor de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica. Hepatologia. 2012; 56 : 1448-1456. [PubMed]

81. Qu Y, Gao CF, Zhou K, Zhao YP, Xu MY, Lu LG. Los marcadores séricos N-glycomic en combinación con los paneles mejoran el diagnóstico de hepatitis B crónica. Ann Hepatol. 2012; 11 : 202–212. [PubMed]

82. Cho HJ, Kim SS, Ahn SJ, Park JH, Kim DJ, Kim YB, Cho SW, Cheong JY. Transferrina sérica como biomarcador de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica. Clin Mol Hepatol. 2014; 20 : 347–354. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

83. Gangadharan B, Antrobus R, Chittenden D, Rossa J, Bapat M, Klenerman P, Barnes E, Dwek RA, Zitzmann N. Nuevos enfoques para el descubrimiento de biomarcadores: la búsqueda de marcadores de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C. J Proteome Res. 2011; 10 : 2643–2650. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

84. Du S, Mao Y, Tong J, Li F, Che L, Li S, Yang H, Ba J, Hu N, Xing H, et al. Un nuevo sistema de evaluación de la función hepática que utiliza el modelado radiofarmacocinético de albúmina de suero humano de tecnecio-99m-DTPA-galactosil. Nucl Med Commun. 2013; 34 : 893–899. [PubMed]

85. Pimstone NR, Stadalnik RC, Vera DR, Hutak DP, Trudeau WL. Evaluación de la función hepatocelular mediante la captación mediada por el receptor de un análogo de asialoglicoproteína marcado con tecnecio-99m. Hepatologia. 1994; 20 : 917–923. [PubMed]

86. Benyair R, Kondratyev M, Veselkin E, Tolchinsky S, Shenkman M, Lurie Y, Lederkremer GZ. Niveles séricos constantes de receptor de asialoglicoproteína secretada sH2a y disminuyen con la cirrosis. Mundo J Gastroenterol. 2011; 17 : 5305–5309. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

87. Veselkin E, Kondratyev M, Lurie Y, Ron E, Santo M, Reif S, Elashvili I, Bar L, Lederkremer GZ. Una forma secretada del receptor asialoglicoproteína, sH2a, como un nuevo marcador potencial no invasivo para la fibrosis hepática. Más uno. 2011; 6 : e27210. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

88. Hussain SM, Reinhold C, Mitchell DG. Cirrosis y caracterización de la lesión en la RM. Radiografía. 2009; 29 : 1637-1652. [PubMed]

89. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shiehmorteza M, Viamonte B, Mazhar S, Peterson M, Kono Y, Santillan C, Casola G, et al. RM de fibrosis hepática: estado actual de la técnica. Radiografía. 2009; 29 : 1615-1635. [PubMed]

90. Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, Salameh N, Annet L, Danse E, Peeters F, ter Beek LC, Rahier J, Sinkus R, et al. Elastografía por resonancia magnética para la estadificación no invasiva de la fibrosis hepática. Gastroenterología. 2008; 135 : 32–40. [PubMed]

91. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, Miller FH, Motosugi U, Low RN, Hassanein T, Asbach P, Godfrey EM, Yin M, et al. Rendimiento diagnóstico de la elastografía por resonancia magnética en la estadificación de la fibrosis hepática: una revisión sistemática y un metanálisis de los datos de los participantes individuales. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13 : 440–451.e6. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

92. Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, et al. La elastografía por resonancia magnética predice fibrosis avanzada en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico: un estudio prospectivo. Hepatologia. 2014; 60 : 1920–1928. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

93. Venkatesh SK, Wang G, Lim SG, Wee A. Elastografía por resonancia magnética para la detección y estadificación de la fibrosis hepática en la hepatitis B crónica. Eur Radiol. 2014; 24 : 70–78. [PubMed]

94. Venkatesh SK, Yin M, Takahashi N, Glockner JF, Talwalkar JA, Ehman RL. Detección no invasiva de la fibrosis hepática: características de la RM con respecto a la elastografía con RM. Imagen Abdominal. 2015; 40 : 766–775. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

95. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, Fasanati CW, Bolster B, Shah S, Zuehlsdorff S, et al. Evaluación de la hepatitis crónica y la fibrosis: comparación de la elastografía por RM y la imagen ponderada por difusión. AJR Am J Roentgenol. 2011; 196 : 553–561. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

96. Godfrey EM, Patterson AJ, Priest AN, Davies SE, Joubert I, Krishnan AS, Griffin N, Shaw AS, Alexander GJ, Allison ME, et al. Una comparación de la elastografía por RM y la espectroscopia por RM 31P con la estadificación histológica de la fibrosis hepática. Eur Radiol. 2012; 22 : 2790–2797. [PubMed]

97. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, Manduca A, Grimm RC, Rossman PJ, Fidler JL, Ehman RL. Valoración de la fibrosis hepática con elastografía por resonancia magnética. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 : 1207–1213.e2. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

98. Batheja M, Vargas H, Silva AM, Walker F, Chang YH, De Petris G, Silva AC. Elastografía por resonancia magnética (ERM) en la evaluación de la fibrosis hepática: rendimiento en una cohorte de pacientes con datos histológicos. Imagen Abdominal. 2015; 40 : 760–765. [PubMed]

99. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. Hepatologia. 2011; 53 : 325–335. [PubMed]

100. Papastergiou V, Tsochatzis E, Burroughs AK. Valoración no invasiva de la fibrosis hepática. Ann Gastroenterol. 2012; 25 : 218–231. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

101. Haimerl M, Verloh N, Zeman F, Fellner C, Müller-Wille R, Schreyer AG, Stroszczynski C, Wiggermann P. Evaluación de los signos clínicos de la cirrosis hepática mediante el mapeo T1 en el Md-EOB-DTPA DTPA mejorado 3T MRI. Más uno. 2013; 8 : e85658. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

102. Allkemper T, Sagmeister F, Cicinnati V, Beckebaum S, Kooijman H, Kanthak C, Stehling C, Heindel W. Evaluación de la enfermedad hepática fibrótica con T1ρ RM de hígado completo: un estudio de factibilidad en 1.5 T. Radiología. 2014; 271 : 408–415. [PubMed]

103. Rauscher I, Eiber M, Ganter C, Martirosian P, Safi W, Umgelter A, Rummeny EJ, Holzapfel K. Evaluación de T1ρ como posible biomarcador de RM para la cirrosis hepática: comparación de sujetos control sanos y pacientes con cirrosis hepática. Eur J Radiol. 2014; 83 : 900–904. [PubMed]

104. Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM, Piechnik SK, Sarania N, Philips R, Collier JD, Booth JC, Schneider JE, Wang LM, et al. Resonancia magnética multiparamétrica para el diagnóstico no invasivo de enfermedad hepática. J Hepatol. 2014; 60 : 69–77. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

105. Gandhi SN, MA marrón, Wong JG, Aguirre DA, Sirlin CB. Agentes de contraste de RM para imágenes del hígado: qué, cuándo, cómo. Radiografía. 2006; 26 : 1621-1636. [PubMed]

106. Lucidarme O, Baleston F, Cadi M, Bellin MF, Charlotte F, Ratziu V, Grenier PA. Detección no invasiva de la fibrosis hepática: ¿Es la técnica de imágenes de RM superparamagnética potenciada con partículas de óxido de hierro una técnica contributiva? Eur Radiol. 2003; 13 : 467–474. [PubMed]

107. Aguirre DA, Behling CA, Alpert E, Hassanein TI, Sirlin CB. Fibrosis hepática: diagnóstico no invasivo con imágenes de RM mejoradas con material de doble contraste. Radiología. 2006; 239 : 425–437. [PubMed]

108. Hughes-Cassidy F, Chavez AD, Schlang A, Hassanein T, Gamst A, Wolfson T, Sirlin C. Óxidos de hierro superparamagnéticos y quelatos de gadolinio de bajo peso molecular son sinérgicos para la visualización directa de la fibrosis hepática avanzada. Imágenes de Reson J Magn. 2007; 26 : 728–737. [PubMed]

109. Bahl G, Cruite I, Wolfson T, Gamst AC, Collins JM, Chavez AD, Barakat F, Hassanein T, Sirlin CB. Clasificación no invasiva de la fibrosis hepática basada en parámetros de textura de imágenes de resonancia magnética con doble contraste. Imágenes de Reson J Magn. 2012; 36 : 1154–1161. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

110. Balassy C, Feier D, Peck-Radosavljevic M, Wrba F, Witoszynskyj S, Kiefer B, Reiter G, Dai Y, Ba-Ssalamah A. Imágenes de RM ponderadas por sensibilidad en la clasificación de la fibrosis hepática: un estudio de factibilidad. Radiología. 2014; 270 : 149-158. [PubMed]

111. Razek AA, Abdalla A, Omran E, Fathy A, Zalata K. Diagnóstico y cuantificación de la fibrosis hepática en niños con imágenes de RM ponderadas por difusión. Eur J Radiol. 2011; 78 : 129–134. [PubMed]

112. Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, Guéchot J, Hoeffel C, Arrivé L, Tubiana JM, et al. Imagen de resonancia magnética ponderada por difusión para la evaluación de la fibrosis en la hepatitis C crónica. Hepatología. 2007; 46 : 658–665. [PubMed]

113. Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, Taouli B. Fibrosis hepática avanzada: diagnóstico con perfusión 3D de RM de hígado completo: experiencia inicial. Radiología. 2008; 246 : 926-934. [PubMed]

114. Chen BB, Hsu CY, Yu CW, Wei SY, Kao JH, Lee HS, Shih TT. Imágenes de resonancia magnética con contraste dinámico con Gd-EOB-DTPA para la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica. Eur Radiol. 2012; 22 : 171–180. [PubMed]

115. Noren B, Dahlqvist O, Lundberg P, Almer S, Kechagias S, Ekstedt M, Franzén L, Wirell S, Smedby O. Separación de fibrosis avanzada y avanzada en enfermedad hepática difusa mediante espectroscopia de resonancia magnética 31P. Eur J Radiol. 2008; 66 : 313–320. [PubMed]

116. Sangwaiya MJ, Sherman DI, Lomas DJ, Shorvon PJ. Últimos avances en la obtención de imágenes de la enfermedad hepática fibrótica. Acta Radiol. 2014; 55 : 802–813. [PubMed]

117. Ronot M, Asselah T, Paradis V, Michoux N, Dorvillius M, Baron G, Marcellin P, Van Beers BE, Vilgrain V. La fibrosis hepática en la infección crónica por el virus de la hepatitis C: diferenciación mínima de la fibrosis intermedia con perfusión CT. Radiología. 2010; 256 : 135-142. [PubMed]

118. Romero-Gómez M, Gómez-González E, Madrazo A, Vera-Valencia M, Rodrigo L, Pérez-Alvarez R, Pérez-López R, Castellano-Megias VM, Nevado-Santos M, Alcón JC, et al. El análisis óptico de las imágenes de tomografía computarizada del hígado predice el estadio y la distribución de la fibrosis en la hepatitis C crónica. Hepatología. 2008; 47 : 810–816. [PubMed]

119. Heller MT, Tublin ME. El papel de la ecografía en la evaluación de la enfermedad hepática difusa. Radiol Clin North Am. 2014; 52 : 1163-1175. [PubMed]

120. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ecografía en la detección de fibrosis hepática y esteatosis. Br Med J (Clin. Res. Ed.) 1986; 292 : 13-15. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

121. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnóstico de cirrosis basado en cambios regionales en la morfología hepática: un análisis radiológico y patológico. Radiología. 1980; 135 : 273–283. [PubMed]

122. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, Zironi G, Grigioni W, Bolondi L. ¿Cuál es el criterio para diferenciar la hepatitis crónica de la cirrosis compensada? Un estudio prospectivo que compara la ecografía y la biopsia hepática percutánea. J Hepatol. 1997; 27 : 979–985. [PubMed]

123. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrosis: diagnóstico con estudio ecográfico de la superficie del hígado. Radiología. 1989; 172 : 389–392. [PubMed]

124. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Fibrosis hepática severa o cirrosis: exactitud de los EE. UU. Para la detección: análisis de 300 casos. Radiología. 2003; 227 : 89–94. [PubMed]

125. Abbattista T, Ridolfi F, Ciabattoni E, Marini F, Bendia E, Brunelli E, Busilacchi P. Diagnóstico de la cirrosis hepática mediante análisis de tiempo de tránsito en ecografía con contraste. Radiol med. 2008; 113 : 860–874. [PubMed]

126. Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, Chaigneau C, Morichaut-Beauchant M, Levillain P, Prevost C, Aubé C, Lebigot J, Oberti F, et al. Estadificación de la fibrosis hepática con ecografía con contraste: estudio prospectivo multicéntrico en comparación con la puntuación METAVIR. Eur Radiol. 2009; 19 : 1991–1997. [PubMed]

127. Goyal N, Jain N, Rachapalli V, Cochlin DL, Robinson M. Evaluación no invasiva de la cirrosis hepática mediante ecografía. Clin Radiol. 2009; 64 : 1056-1066. [PubMed]

128. Li N, Ding H, Fan P, Lin X, Xu C, Wang W, Xu Z, Wang J. El tiempo de tránsito intraepepático predice la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica: evaluación cuantitativa con ecografía con contraste. Ultrasonido Med Biol. 2010; 36 : 1066-1075. [PubMed]

129. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Elastografía por ultrasonido: principios y técnicas. Diagnóstico de imágenes por intervalos. 2013; 94 : 487–495. [PubMed]

130. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, et al. Directrices EFSUMB y recomendaciones sobre el uso clínico de la elastografía por ultrasonido. Parte 1: Principios básicos y tecnología. Ultraschall Med. 2013; 34 : 169–184. [PubMed]

131. Dietrich CF, Cantisani V. Estado actual y perspectivas de la elastografía. Eur J Radiol. 2014; 83: 403–404. [PubMed]

132. Tatsumi C, Kudo M, Ueshima K, Kitai S, Takahashi S, Inoue T, Minami Y, Chung H, Maekawa K, Fujimoto K, et al. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática mediante marcadores fibróticos séricos, elastografía transitoria (FibroScan) y elastografía tisular en tiempo real. Intervirología. 2008; 51 Suppl 1 : 27–33. [PubMed]

133. Meng F, Zheng Y, Zhang Q, Mu X, Xu X, Zhang H, Ding L. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática mediante elastografía tisular en tiempo real y elastografía transitoria (FibroScan) J Ultrasound Med. 2015; 34 : 403–410. [PubMed]

134. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, Zabbialini D, Del Poggio P. Comparación cabeza a cabeza de elastografía transitoria (TE), elastografía de tejidos en tiempo real (RTE), e imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI) en el diagnóstico de fibrosis hepática. J Gastroenterol. 2012; 47 : 461–469. [PubMed]

135. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, et al. Elastografía transitoria: un nuevo método no invasivo para la evaluación de la fibrosis hepática. Ultrasonido Med Biol. 2003; 29 : 1705–1713. [PubMed]

136. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibilidad de la elastografía transitoria en la evaluación de la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad hepática crónica. Intestino. 2007; 56 : 968–973. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

137. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Lédinghen V. Comparación prospectiva de elastografía transitoria, Fibrotest, APRI y biopsia de hígado para la evaluación de la fibrosis en Hepatitis crónica C. Gastroenterología. 2005; 128 : 343–350. [PubMed]

138. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, de Lédinghen V, Marcellin P, Dhumeaux D, Trinchet JC, et al. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática mediante la medición de la rigidez en pacientes con hepatitis C crónica. Hepatología. 2005; 41 : 48–54. [PubMed]

139. Castera L, Forns X, Alberti A. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática mediante elastografía transitoria. J Hepatol. 2008; 48 : 835–847. [PubMed]

140. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastografía para el diagnóstico de la gravedad de la fibrosis en la enfermedad hepática crónica: un meta-análisis de la precisión diagnóstica. J Hepatol. 2011; 54 : 650–659. [PubMed]

141. Chon YE, Choi EH, canción KJ, Park JY, Kim do Y, Han KH, Chon CY, Ahn SH, Kim SU. Rendimiento de la elastografía transitoria para la estadificación de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis B crónica: un metanálisis. Más uno. 2012; 7 : e44930. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

142. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, Tudora A, Curescu M, Cornianu M, Lazar D. Comparación de la medición de la rigidez del hígado por elastografía transitoria con la biopsia de hígado. Mundo J Gastroenterol. 2008; 14 : 6513–6517. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

143. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, Herrmann E. Rendimiento de la elastografía transitoria para la estadificación de la fibrosis hepática: un metaanálisis. Gastroenterología. 2008; 134 : 960–974. [PubMed]

144. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, Bojunga J, Correas JM, Gilja OH, Klauser AS, Sporea I, Calliada F, Cantisani V, et al. Directrices EFSUMB y recomendaciones sobre el uso clínico de la elastografía por ultrasonido. Parte 2: Aplicaciones clínicas. Ultraschall Med. 2013; 34 : 238–253. [PubMed]

145. Asociación Europea para el Estudio del Hígado. EASL Guías de práctica clínica: manejo de la infección por el virus de la hepatitis C. J Hepatol. 2011; 55 : 245–264. [PubMed]

146. Shi KQ, Fan YC, Pan ZZ, Lin XF, Liu WY, Chen YP, Zheng MH. Elastografía transitoria: un metaanálisis de la precisión diagnóstica en la evaluación de la hipertensión portal en la enfermedad hepática crónica. Hígado Int. 2013; 33 : 62–71. [PubMed]

147. Calvaruso V, Bronte F, Conte E, Simone F, Craxì A, Di Marco V. La medición de la rigidez del bazo modificada mediante elastografía transitoria se asocia con la presencia de grandes várices esofágicas en pacientes con cirrosis por el virus de la hepatitis C compensada. J Hepat Viral. 2013; 20 : 867–874. [PubMed]

148. Adebajo CO, Talwalkar JA, Poterucha JJ, Kim WR, Charlton MR. Elastografía transitoria basada en ultrasonido para la detección de fibrosis hepática en pacientes con virus de hepatitis C recurrente después del trasplante de hígado: una revisión sistemática y un metanálisis. Transplante De Hígado 2012; 18 : 323–331. [PubMed]

149. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, Perazzo H, Ngo Y, Royer L, Fedchuk L, Sattonnet F, Pais R, Lebray P, et al. Evaluación de la fibrosis hepática mediante elastografía de onda de corte en tiempo real: aplicabilidad y rendimiento diagnóstico mediante métodos sin un estándar de oro. J Hepatol. 2013; 58 : 928-935. [PubMed]

150. Bavu E, Gennisson JL, Couade M, Bercoff J, Mallet V, Fink M, Badel A, Vallet-Pichard A, Nalpas B, Tanter M, et al. Evaluación no invasiva in vivo de la fibrosis hepática mediante imágenes de cizallamiento supersónico: un estudio clínico en 113 pacientes con virus de la hepatitis C. Ultrasonido Med Biol. 2011; 37 : 1361–1373. [PubMed]

151. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, Zicchetti M, Filice G, Filice C. Exactitud de la elastografía de onda de corte en tiempo real para evaluar la fibrosis hepática en la hepatitis C crónica: un estudio piloto. Hepatologia. 2012; 56 : 2125–2133. [PubMed]

152. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, Chu SH, Chan AW, Choi PC, Ahuja AT, et al. Elastografía cuantitativa de la fibrosis hepática y rigidez del bazo en portadores de hepatitis B crónica: comparación de la elastografía de onda de corte y la elastografía transitoria con la correlación de la biopsia hepática. Radiología. 2013; 269 : 910–918. [PubMed]

153. Zheng J, Guo H, Zeng J, Huang Z, Zheng B, Ren J, Xu E, Li K, Zheng R. Elastografía de onda de corte bidimensional y US convencional: la evaluación óptima de la fibrosis hepática y la cirrosis. Radiología. 2015; 275 : 290–300. [PubMed]

154. Palmeri ML, Wang MH, Dahl JJ, Frinkley KD, Nightingale KR. Cuantificación del módulo de cizallamiento hepático in vivo utilizando la fuerza de radiación acústica. Ultrasonido Med Biol. 2008; 34 : 546–558. [Artículo libre de PMC] [PubMed]

155. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S, et al. Rendimiento de las imágenes por impulso de la fuerza de radiación acústica para la estadificación de la fibrosis hepática: un metanálisis combinado. J Hepat Viral. 2012; 19 : e212 – e219. [PubMed]

156. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, Sotoudeh F, Richter S, Bojunga J, Herrmann E, Poynard T, Dietrich CF, Vermehren J, et al. Fibrosis hepática en hepatitis viral: evaluación no invasiva con imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica versus elastografía transitoria. Radiología. 2009; 252 : 595–604. [PubMed]

157. Sporea I, Sirli RL, Deleanu A, Popescu A, Focsa M, Danila M, Tudora A. Elastografía por impulso de la radiación acústica en comparación con la elastografía transitoria y la biopsia hepática en pacientes con hepatopatías crónicas. Ultraschall Med. 2011; 32 Suppl 1 : S46 – S52. [PubMed]

158. Sporea I, Bota S, Peck-Radosavljevic M, Sirli R, Tanaka H, Iijima H, Badea R, Lupsor M, Fierbinteanu-Braticevici C, Petrisor A, et al. Fuerza de radiación acústica Elastografía de impulso para la evaluación de la fibrosis en pacientes con hepatitis C crónica: un estudio multicéntrico internacional. Eur J Radiol. 2012; 81 : 4112–4118. [PubMed]

159. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic M. Meta-análisis: Elastografía ARFI versus elastografía transitoria para la evaluación de la fibrosis hepática. Hígado Int. 2013; 33 : 1138-1147. [PubMed]

160. Sporea I, Bota S, Jurchis A, Sirli R, Grădinaru-Tascău O, Popescu A, Ratiu I, Szilaski M. Impulso de la fuerza de radiación acústica y imágenes de corte supersónico versus elastografía transitoria para la evaluación de la fibrosis hepática. Ultrasonido Med Biol. 2013; 39 : 1933–1941. [