

Revisión

Elastometría hepática de transición. Nueva técnica de diagnóstico en hepatología.

Transient elastometry of the liver. New diagnostic technique in hepatology.

Dr. Marcos Pintos

Ex Asistente Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Mercedes Perendones

Profesor Adjunto Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Mabel Goñi

Profesor Agregado Clínica Médica. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 2013 - 35(3):80-84

Es conocida la importancia que reviste el grado de fibrosis en el manejo de las enfermedades hepáticas crónicas. Desde hace muchos años el estudio de elección para evaluar la misma es la biopsia hepática. En la actualidad se busca un método alternativo y de carácter no invasivo, para su diagnóstico y evaluación. Es así que han surgido pruebas tanto serológicas como imagenológicas, las que solas o en combinación, han logrado sustituir en muchos casos a la punción biopsia hepática. Este trabajo tiene como objetivo conocer una nueva técnica de diagnóstico por imagen que evalúa la fibrosis del hígado de una forma segura, precisa y de bajo costo. La elastometría de transición es actualmente un método ampliamente usado alrededor del mundo para la valoración de los pacientes portadores de enfermedades hepáticas crónicas, en particular las virales, y en especial la hepatitis crónica por virus C. La misma estará próximamente disponible en el país con posibilidad de acceso de todo el sistema sanitario.

Palabras clave: Fibrosis hepática, Enfermedad hepática crónica, Elastometría hepática.

ABSTRACT: Arch Med Interna 2013 - 35(3):80-84

The importance of the degree of fibrosis in the management of chronic liver diseases is well recognized. For many years, the liver biopsy has been the study of choice to evaluate it. More recently, efforts have been geared to finding an alternative non invasive method for its diagnosis and assessment. Hence, there is evidence that both combined or alone, new serology and imaging testing have succeeded in replacing the liver biopsy puncture. This work is intended to discuss a new imaging diagnostic technique to evaluate the liver in a harmless, precise and inexpensive way. Transient elastometry is a broadly used method currently available around the world for the work-up of patients with chronic liver diseases –particularly viral infections– and more specifically, chronic hepatitis caused by virus C. The technique will be available in the country soon, and the entire health system will have access to it.

Keywords: Liver fibrosis, Chronic liver disease, Liver elastometry.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas crónicas tienen como consecuencia la activación de mecanismos inflamatorios, provocando la sustitución progresiva de los hepatocitos por tejido fibroso, lo que conduce en último término a la cirrosis. Este es el estadio final común de las hepatopatías crónicas y entraña un grave problema de salud asociado a una importante morbimortalidad.

Las enfermedades más prevalentes que ocasionan fibrosis hepática son la hepatitis vírica C (VHC) y el consumo excesivo de alcohol, seguidas de otras etiologías como la

hepatitis B (VHB), la cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante primaria, la hemocromatosis, la hepatitis autoinmune, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA) y la enfermedad de Wilson⁽¹⁾.

En cualquier hepatopatía crónica el pronóstico del paciente está determinado fundamentalmente, por el desarrollo y la extensión de la fibrosis.

El proceso suele ser progresivo, pero también puede permanecer estable, o incluso, y en contra de lo que se pensaba, puede revertir, tanto desde fibrosis avanzada como desde cirrosis, hecho que está relacionado con la posibilidad de realizar tratamiento específico a la etiología^(1,2). El diag-

nostico de la fibrosis hepática y su estadio tiene fundamental importancia para la indicación y el inicio del tratamiento de algunas de estas patologías, así como para su posterior control y seguimiento. La misión del médico tratante radica en la realización de un diagnóstico preciso, tanto para prevenir la progresión de la fibrosis utilizando la terapéutica adecuada, como para minimizar o retrasar la aparición de las complicaciones relacionadas con el estadio de cirrosis⁽³⁾.

METODOLOGÍA

El objetivo de la presente revisión es describir la utilidad de la elastometría de transición para la detección de fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas, sus fortalezas y debilidades.

Se realizó una revisión del tema en base a la literatura publicada desde el año 2005 al 2013 en revistas científico-médicas arbitradas. Los criterios de búsqueda fueron estudios clínicos y/o metaanálisis en pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y portadores de enfermedad hepática crónica, en idioma inglés o español.

Se utilizó el portal Timbó como forma de acceso a las principales bases de datos en línea como son PubMed, Medline, Lilacs, The Cochrane Library, Springer, Scopus, Science Direct, OvidSP, Jstor, entre otras.

MARCO TEÓRICO

Biopsia hepática

Actualmente la biopsia hepática constituye la técnica diagnóstica de elección para determinar el grado de fibrosis hepática y es considerada el gold standard de diagnóstico de la enfermedad⁽¹⁾.

La forma más frecuente actual de obtención de la muestra es por punción transparietal a ciegas o guiada por ecografía o tomografía. El tamaño de la muestra oscila entre 1 y 4 cm de longitud y 1,2 a 2 mm de diámetro, lo que tan solo representa el 1/50.000 de la masa total del hígado.

El análisis histopatológico de la biopsia informa no solo el grado de fibrosis hepática, sino también la actividad necroinflamatoria, el grado de esteatosis, a la vez que puede aportar información sobre la etiología del trastorno hepático⁽¹⁾.

Existen diferentes scores para diferenciar el estadio de fibrosis hepática. Una de las más utilizadas es el METAVIR scoring system que mide la fibrosis en una escala de 0-4, donde F0 corresponde a su ausencia; F1 a fibrosis portal sin septos; F2 a fibrosis portal con algunos septos; F3 cuando presenta numerosos septos sin cirrosis; y F4 a cirrosis. Se considera fibrosis significativa cuando el estadio de fibrosis es F2 y fibrosis avanzada cuando se informa un estadio F3-F4.

La detección de pacientes en estadio F2 o superior conlleva importantes implicaciones clínicas pues, en la mayoría de los casos, se considera el umbral para iniciar un tratamiento específico etiológico⁽¹⁾.

Además del METAVIR, existen otros métodos como la escala de clasificación de Knodell o índice de actividad histológica, la de Ishak o la de Brunt que son específicas para fibrosis debida a EHGNA⁽¹⁾.

A pesar de que la biopsia es considerada el patrón oro para valorar el estadio de fibrosis hepática, su exactitud y reproducibilidad han sido cuestionadas por varios motivos. Por un lado, los posibles errores de muestreo (por tamaño inadecuado, fragmentación tisular, o por la propia afectación heterogénea del parénquima hepático). Estudios laparoscópicos han mostrado que el diagnóstico de cirrosis a través de

la biopsia hepática percutánea no se realiza correctamente en un 10 a 30% de los casos^(1,2). Por otro lado las diferencias existentes inter e intraobservador en la interpretación de las biopsias, que puede llegar al 20% aún en patólogos expertos^(4,5). Existen además contraindicaciones que imposibilitan su realización como las alteraciones de la coagulación sanguínea o la falta de colaboración del paciente⁽¹⁾. Se suma a lo anterior que por su carácter invasivo, este procedimiento tampoco es el adecuado para el seguimiento seriado de la patología hepática, así como su respuesta terapéutica^(1,4).

Otras limitaciones no menos importantes son su elevado costo y una baja aceptación por parte de los pacientes, que en ocasiones conlleva demoras en el inicio del tratamiento.

Además, la biopsia no está exenta de riesgos ya que tiene una morbilidad de 1 cada 1.000 pacientes. Si bien la mayoría de las complicaciones son menores y asociadas a la punción percutánea como dolor, hemorragia leve que no requiere transfusión o hipotensión transitoria; se han descrito complicaciones mayores como hemorragia que requiere transfusión o tratamiento quirúrgico, perforación de órganos adyacentes, neumo-hemotorax, peritonitis biliar, sepsis y reacción alérgica a anestésicos. En un porcentaje muy pequeño (1:10.000 pacientes) puede ocasionar la muerte^(1,3).

Es por este motivo que los científicos se han preocupado en desarrollar una técnica diagnóstica no invasiva y de bajo riesgo para el diagnóstico y estadificación de los pacientes con fibrosis hepática. Existiendo actualmente métodos serológicos e imagenológicos con gran aceptación en la práctica médica.

TÉCNICAS NO INVASIVAS PARA LA VALORACIÓN DE FIBROSIS HEPÁTICA

Exámenes serológicos

Dentro de los exámenes serológicos, unos son de cálculo sencillo, como el APRI, el índice de Forns, el FIB-4 o el Fibroindex, mientras que otros suponen una formulación más compleja.

Entre los biomarcadores directos, podemos diferenciar los que se asocian al depósito de moléculas en la matriz extracelular (laminina, procolageno, ácido hialurónico); los relacionados con la degradación de dicha matriz extracelular (propéptido aminoterminal tipo III procolageno, inhibidores tisulares de metaloproteinasas TIMP-1 y TIMP-2, y metaloproteinasas); y las citoquinas asociadas a fibrosis hepática (factores de crecimiento tisular TGF- α , TGF- β , y el factor beta de crecimiento derivado de plaquetas PDGF-BB)^(1,6).

La principal desventaja de estos marcadores es su falta de especificidad pues realmente reflejan los procesos de fibrogénesis y fibrinólisis, y no directamente la presencia de fibrosis, y algunos se ven influidos por enfermedades extra hepáticas.

Técnicas de imagen

La ecografía, la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son algunos de los métodos de imagen empleados como técnicas no invasivas en el estudio de fibrosis hepática. En la mayoría de los casos, han demostrado ser capaces de detectar cambios en el parénquima hepático cuando existe una fibrosis significativa, pero no resultan útiles para detectar estadios inferiores ni para realizar la estadificación de fibrosis.

En general, son procedimientos costosos, con ciertos riesgos porque en algunos pacientes es necesario administrar contraste y en otros se expone al paciente a radiaciones⁽¹⁾.



Figura 1: FibroScan® (empresa Echosens - Paris, Francia)

La elastometría o elastografía de transición (ET) es una nueva técnica diagnóstica que ha revolucionado el campo del diagnóstico no invasivo para la fibrosis hepática. Descrita por primera vez en la literatura médica en el año 1999, es hasta el momento comercializada con el nombre de FibroScan® (FS) por la empresa Echosens (Paris, Francia) (Figura 1).

El uso de la ET en pacientes con enfermedad hepática se basa en la relación existente entre la rigidez del hígado y el grado de fibrosis hepática⁽¹⁾.

ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN

Descripción de la técnica y ventajas de la misma

El FibroScan® consta de un transductor de ultrasonidos (de 5 MHz de frecuencia) acoplado sobre el eje de un vibrador. La sonda del transductor de ultrasonidos se coloca sobre la piel, en un espacio intercostal a la altura del lóbulo derecho hepático. Con la ayuda de una imagen ecográfica en modo tiempo-movimiento se selecciona el área a estudiar, que debe tener un espesor determinado y estar libre de estructuras vasculares importantes. Una vez localizada el área más adecuada, se inicia la exploración presionando el botón de la sonda para generar una vibración de baja frecuencia (50 Hz) y moderada amplitud. Esta vibración induce una onda elástica que se propagara a través de los tejidos, siendo analizada mediante la adquisición de señales de ultrasonido con las que se genera el mapa de rastreo de dicha onda elástica, de acuerdo a los parámetros de profundidad y tiempo. De esta manera, se determina la velocidad de propagación de la onda elástica que está relacionada con la elasticidad tisular hepática: a menor elasticidad del tejido, mayor velocidad de

propagación de la onda^(1,3,7).

El FibroScan® mide la elasticidad de un cilindro de parénquima hepático de aproximadamente 1 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud, lo que representa un volumen 100 veces mayor que el explorado con la biopsia y por esto se considera que es más representativo de la totalidad del parénquima hepático. Aporta una información que se aproxima 1:500 en relación a la masa total del hígado, comparado con 1:50.000 que es lo que aporta la punción biopsia hepática^(1,3). La profundidad de las mediciones oscila entre 25 y 45 mm, distancia que evita la interferencia en la medición del tejido celular subcutáneo y la capsula hepática, en la mayoría de los adultos. Para cada paciente, generalmente se realizan diez mediciones de la elasticidad y el resultado final que ofrece el FibroScan® es la mediana de todas las mediciones realizadas. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa), y el rango de valores de elasticidad va de 2,5 a 75 kPa. Cuando la medición no es válida, el FibroScan® no da ningún resultado. Es el software el encargado de determinar cuándo una medición es válida o no. Se considera que la exploración es correcta si la proporción de mediciones validas respecto al total de mediciones realizadas es de al menos el 60% y el rango intercuartilico no excede el 30% del valor de la mediana, para evitar excesiva variabilidad entre los resultados^(1,4).

Esta tecnología tiene otras ventajas como su carácter no invasivo, no doloroso, de fácil realización, un tiempo de exploración corto (puede tardar menos de 5 minutos) y la obtención inmediata de resultados, y que éstos son operador independientes^(3,4).

Efectividad diagnóstica y seguridad

La valoración estándar de la efectividad de un test se realiza mirando el área bajo la curva (AUROC), teniendo como medida perfecta un score de 1,0⁽⁴⁾. Se acepta que una prueba diagnóstica es excelente cuando su AUROC es superior a 90% y buena si es superior al 80%.

La ET presenta un AUROC global del 92 al 98%, considerándose por tanto una técnica válida y de gran utilidad clínica para detectar cirrosis, al punto de que en esta situación podría suprimirse la realización de la biopsia⁽¹⁾.

Apoya esto, que la correlación entre la elasticidad media con ET y la fibrosis diagnóstica mediante biopsia fue analizada en 25 estudios, describiéndose en 21 de ellos una relación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$)⁽¹⁾.

La capacidad diagnóstica de la ET sería mayor en la identificación de la fibrosis avanzada o cirrosis, y resultaría menos exacta en el diagnóstico de los estadios iniciales e intermedios, existiendo gran heterogeneidad en los estudios para estos grados de fibrosis.

Para la mayoría de los autores lo más importante desde el punto de vista clínico es que la ET sea capaz de detectar los niveles de fibrosis superiores a F2 con el fin de iniciar el tratamiento⁽¹⁾.

Es útil además en el seguimiento clínico de la fibrosis hepática, dado que se trata de un proceso en continua evolución; y en la monitorización de pacientes en tratamiento⁽¹⁾ al tratarse de una técnica no invasiva, rápida y de bajo costo. En relación con la seguridad de la ET, existe acuerdo en que es una prueba segura, sin efectos adversos^(3,4).

Limitaciones de uso

La técnica tiene buena resolución en el 95% de los pacientes. Dentro de las limitaciones para la aplicación de esta se encuentran la ascitis, la obesidad y los espacios intercostales estrechos.

La ascitis impide su aplicación dado que los líquidos interfieren con la señal de onda, sin embargo visto que la misma es indicativa de cirrosis hepática, en estos casos no suele ser necesario valorar el nivel de fibrosis^(4,7).

En referencia a la obesidad, se considera que es el único factor independiente del fallo de medida con ET cuando el índice de masa corporal es mayor de 28^(3,4,7).

Se ha comprobado algún grado de discordancia con la biopsia hepática en uno de cada 8 pacientes obesos, y ésta está dada fundamentalmente por una sobreestimación de la fibrosis⁽⁸⁾.

Con referencia a este inconveniente actualmente se han desarrollado nuevas sondas o transductores específicos que mejoran la performance del estudio.

Recientemente se ha desarrollado una sonda específica para pacientes obesos (sonda XL), que mejora el diagnóstico de la ET en estos pacientes.

Según se ha comunicado recientemente, la mitad de los pacientes que no pueden ser valorados con el transductor estándar por su obesidad, son estudiados con éxito cuando se utiliza la nueva sonda XL⁽⁹⁾. La combinación de ambas sondas permite obtener un 91,2% de éxitos en las mediciones de la ET.

Elastografía de transición en relación a otros métodos diagnósticos no invasivos

Se ha estudiado el uso combinado de la ET con marcadores serológicos, lo que parece aumentar la capacidad diagnóstica. De esta forma se estudió el comportamiento diagnóstico del FibroScan® junto con FibroTest y APRI y se encontró que el mayor grado de concordancia contra la biopsia hepática se alcanzaba al utilizar de forma combinada FibroScan® y FibroTest. Tanto es así, que hay autores que plantean que el uso combinado de ambas técnicas sustituyen totalmente la biopsia hepática en los pacientes con VHC^(1,3,10).

Aplicación

Las patologías hepáticas crónicas secundarias a infecciones virales, han sido las más estudiadas, sobre todo por VHC.

Numerosos estudios han demostrado la correlación significativa que existe en el diagnóstico de fibrosis por ET vs biopsia hepática en pacientes con VHC, con un AUROC de 0,77 a 0,90 para fibrosis moderada (F2 o más) y de 0,90 a 0,97 para fibrosis severa (estadio de cirrosis), con puntos de corte de 6,2 a 8,7 kPa y de 9,6 a 14,8 kPa respectivamente^(1,11-13). También se ha demostrado la utilidad de la ET para valorar la disminución de la fibrosis en los pacientes respondedores al tratamiento con Interferón-pegilado más Ribavirina. La monitorización de este grupo de pacientes parece ser una de las más prometedoras para esta técnica^(11,14-17). Por último la ET ha sido utilizada en determinar la recurrencia de VHC luego del trasplante hepático, teniendo un AUROC de 0,90 a 0,98 para el punto de corte de 8,5 kPa⁽¹²⁾.

Estudios recientes, sobre todo en poblaciones de origen asiático, han demostrado igual rendimiento diagnóstico de la ET para pacientes con VHB. Tiene un AUROC de 0,81 a 0,95 para fibrosis significativa y de 0,80 a 0,98 para cirrosis con puntos de corte de 6,3 a 7,9 kPa y de 9,0 a 13,8 kPa respectivamente. El punto de corte es menor que en los pacientes con VHC, lo que puede explicarse porque la fibrosis ocasionada por el VHB es de menor entidad, visto que es una patología que tiende a generar mayor nodularidad⁽¹²⁾.

Se ha comenzado a estudiar el valor diagnóstico de la

ET para otras etiologías hepáticas crónicas no virales con resultados alentadores, pero que aún requieren validación para su punto de corte^(12,18). En los casos de EHGNA donde el problema fundamental es diferenciar los pacientes con esteatosis simple de aquellos con esteatohepatitis, el FibroScan® es igualmente útil sobre todo cuando se lo asocia a pruebas serológicas^(8,19, 20).

Pero además se ha utilizado la ET en la valoración de la presión portal y la presencia de hepatocarcinoma. Vizzutti et al han demostrado que la ET es útil para la determinación de la progresión de la presión portal, lo que se traduce en la predicción del desarrollo de várices esofágicas grandes con un AUROC de 0,76 a 0,85⁽¹²⁾. Kazemi et al plantean que con un punto de corte de 20 kPa es posible descartar la presencia de várices esofágicas de grado 2/3 y de várices en fundus gástrico con un VPN del 90%, evitando la realización de endoscopias en un 50% de los pacientes^(1,13).

Foucher et al han correlacionado distintos puntos de corte del FibroScan® con la presencia de várices esofágicas en distintos tipos de situaciones como son la clasificación de Child-Pugh, la presencia de ascitis o sangrado digestivo previo⁽¹²⁾. Se ha estudiado la capacidad de la ET en predecir la presencia de hepatocarcinoma, así como la recurrencia del mismo en pacientes sometidos a tratamientos curativos, encontrando valores de corte con resultados estadísticamente significativos⁽¹²⁾.

Impacto

La introducción del FibroScan® en los sistemas de salud no requiere una infraestructura especial, tan solo serían necesarias instancias de capacitación para el personal encargado de la exploración⁽¹⁾.

Resulta evidente, además, que la ET permitiría estudiar un mayor volumen de pacientes que la biopsia, dando, con ello, la oportunidad de acceder al tratamiento a más pacientes y de no retrasar ni el diagnóstico ni el inicio del tratamiento cuando este sea necesario.

La incorporación de la ET implicaría un gasto de inversión inicial pero su utilización posiblemente llevaría a un considerable ahorro a medio y largo plazo. Como se ha mencionado, se espera que el uso de esta tecnología genere una reducción del número de biopsias, con la consiguiente reducción de las complicaciones asociadas a su práctica, que se traduciría en potenciales ahorros para el sistema sanitario⁽¹⁾.

Se han publicado algoritmos de práctica clínica para el abordaje de distintas enfermedades hepáticas, tomando como referencia los hallazgos de la ET y marcadores serológicos de fibrosis, con la finalidad de suprimir al máximo la necesidad de punción biopsica y minimizar los riesgos^(3, 8,19).

Las autoridades de salud francesas han aprobado desde hace ya varios años un algoritmo de estudio basado en ET y test serológicos no invasivos, para los pacientes con VHC no complicada y su respuesta al tratamiento, lo que posteriormente se ha confirmado en estudios clínicos^(7,21).

Disponibilidad en Uruguay

La Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) aprobó este año un proyecto presentado por dos grupos médicos (UDA Enfermedades Heáto-Bilio-Pancreáticas del Hospital Central de las Fuerzas Armadas y la Policlínica de Hepatología del Hospital Pasteur) para la adquisición del Fibroscan® en el marco de los programas para la adquisición de tecnología de punta no existente en el país. Actualmente se está en la etapa de autorizar su importación, por parte del Departamento de Tecnología Médica del Ministerio de Salud

Pública. Se considera que para inicios del año 2014 estará en condiciones de uso. El proyecto comprende actividades asistenciales, docentes y de investigación, lo que permitirá en un futuro próximo contar con experiencia nacional.

CONCLUSIÓN

La Elastografía de Transición, aparece como una nueva tecnología sanitaria no invasiva, rápida y efectiva para el diagnóstico de fibrosis hepática, sin efectos secundarios para el paciente. Esta ampliamente aceptada su utilidad para el diagnóstico y estadificación en los pacientes portadores de enfermedades hepáticas crónicas virales, sobre todo por VHC. En otras etiologías y/o situaciones clínicas su uso está aún en vías de desarrollo, siendo sin duda un campo promisorio de investigación y asistencia clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Asensio del Barrio C, Polo de Santos M, Luengo Matos S, Sanchez Gomez L, Alcazar Alcazar R. "Elastografía de Transición (FibroScan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: revisión sistemática y meta-análisis". [en línea]. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), [acceso octubre 2013] 2009. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=14/09/2012-eab16a6bf7>
- Zois CD, Baltayiannis GH, Karayiannis P, Tsianos EV. Systematic review: hepatic fibrosis -regression with therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(10):1175-1187.
- Nguyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* ; 2006; 18:1321-1325.
- Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *Journal of Hepatology* 48 (2008) 835-847.
- Malekzadeh R, Poustchi H. Fibroscan for assessing liver fibrosis: An acceptable alternative for liver biopsy. *Hepat Mon*. 2011; 11:157-158.
- Anastasiou J, Alisa A, Virtue S, Portmann B, Murray-Lyon I, Williams R. Noninvasive markers of fibrosis and inflammation in clinical practice: prospective comparison with liver biopsy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010 22:474-480.
- Castéra L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W. Pitfalls of Liver Stiffness Measurement: A 5-Year Prospective Study of 13,369 Examinations. *Hepatology*. 2010;51(3):828-35.
- Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Beaton M, Levstik M, et al. Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):564-70.
- de Ledinghen V, Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chu SH, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: Comparison between M and XL probe of FibroScan. *J Hepatol*. 2012;56:833-9.
- Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005; 128: 343-50.
- Takemoto R, Nakamuta M, Aoyagi Y, Fujino T, Yasutake K, Koga K, et al. Validity of FibroScan values for predicting hepatic fibrosis stage in patients with chronic HCV infection. *J Dig Dis*. 2009;10: 145-8.
- Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol*. 2012;18: 163-73.
- Carrión JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 320: 415-23.
- Vergniol J, Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Tournan R, Terreboune E. Changes of non-invasive markers and FibroScan values during HCV treatment. *J Viral Hepat*. 2009 Feb;16(2):132-40.
- Wang JH, Changchien CS, Hung CH, Tung WC, Kee KM, Chen CH et al. Liver stiffness decrease after effective antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: Longitudinal study using FibroScan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:964-9.
- Scott DR, Levy MT. Liver transient elastography (Fibroscan): a place in the management algorithms of chronic viral hepatitis. *Antivir Ther*, 2010; 15: 1-11.
- Fransen van de Putte D, Blom R, van Soest H, Mundt M, Verveer C, Arends J, et al. Impact of Fibroscan on management of chronic viral hepatitis in clinical practice. *Ann Hepatol* 2011; 4: 469-476.
- Ganne-Carrie N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology* 2006;44:1511-1517.
- Terán Lantarón A, Crespo García J. Cribado de la enfermedad hepática por depósito de grasa: cómo y a quien. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 278-288.
- Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, Bugianesi E, Smedile A, Brunello F, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol*. 2011;54:64-71.
- Poynard T, de Ledinghen V, Zarski JP, Stanciu C, Munteanu M, Vergniol J, et al. Relative performances of FibroTest, Fibroscan, and biopsy for the assessment of the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: A step toward the truth in the absence of a gold standard. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):541-8.