



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR, A. C.

CLÍNICA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Y OBESIDAD

PREVALENCIA DE CIRROSIS HEPÁTICA MEDIANTE ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA EN UNA
POBLACIÓN SOCIOECONÓMICAMENTE VULNERABLE

T E S I S

QUE PARA OBTENER TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JORGE TORRES SÁNCHEZ

TUTOR

DR. NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia
Profesor Adjunto del Curso de Gastroenterología
Coordinador de Investigación
Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur, A. C.

Dr. Misael Uribe Esquivel
Profesor Titular del Curso de Gastroenterología
Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad
Fundación Clínica Médica Sur, A. C.

DEDICATORIA

Primeramente a mi familia, sin ellos nada de esto sería posible. Nunca se han detenido.

No quiero dejar en el olvido a todos mis maestros y amigos que a lo largo de estos años han dejado en mi huellas inborrables, claros pensamientos e impulsos que me han permitido llegar a obtener nuevas ideas, desarrollarlas y finalmente verlas hechas realidad.

Agradecido siempre.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	MARCO TEÓRICO	9
	Biopsia hepática y sus controversiones	9
	Estadio histológicos de fibrosis	10
	Usos clínicos de pruebas no invasivas para la evaluación de fibrosis hepática	12
	Elección de la prueba	13
	Pruebas serológicas	15
	Marcadores indirectos de fibrosis	16
	Índice AST para las plaquetas (APRI)	16
	FibroTest, FibroSure, ActiTest	17
	Hepascore	18
	Índice AST/ALT	18
	Otros marcadores indirectos	18
	Marcadores directos de fibrosis	20
	FibroSpect II	20
	SHASTA	21
	Panel de Fibrosis Hepática Europeo (ELF)	21
	Marcadores específicos	21
	Pruebas radiológicas	23
	Elastografía transitoria basada en ultrasonido	24
	Elastografía por resonancia magnética	27
	Elastografía onda de corte en tiempo real	27
	Imagen transversal	28
	Combinación de pruebas	29
III.	JUSTIFICACIÓN	30
IV.	PREGUNTA A RESPONDER	30
V.	HIPÓTESIS	30
VI.	OBJETIVOS	31
VII.	VARIABLES	31
VIII.	TIPO DE ESTUDIO	31
IX.	MATERIAL Y MÉTODOS	32
X.	RESULTADOS	35
XI.	DISCUSIÓN	39
XII.	CONCLUSIONES	42
XIII.	GLOSARIO	43
XIV.	ABREVIATURAS	44
XV.	REFERENCIAS	45

I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas del hígado representan una importante causa de morbilidad y mortalidad en mundo occidental, afectando aproximadamente a 360 por cada 100 000 personas cada año, y encabezando con el duodécimo lugar como causa de morbilidad general con cerca de 800 000 muerte por año únicamente atribuible a la cirrosis (1-3). El abuso del consumo de alcohol, la infección por virus hepatotróficos y las enfermedades metabólicas son las causas comunes de fibrosis hepática (4-6).

La **cirrosis** se define como el desarrollo histológico de nódulos de regeneración rodeados por bandas fibrosas en respuesta a una lesión hepática crónica, lo que conlleva a hipertensión portal y a enfermedad terminal del hígado. (4). Aunque la prevalencia exacta de cirrosis alrededor del mundo es desconocida, se acepta que aproximadamente el 1% de la población general tiene cirrosis histológicamente demostrable (4). En México la cirrosis es la tercera causa de mortalidad general en hombres y la séptima en mujeres entre los 23 a 64 años de edad (5, 7-9). Se estima que en México existen un millón 200 mil personas con hepatitis C (1.4% de la población general), 400 a 600 mil personas infectadas con hepatitis B y tres millones de adictos al alcohol; todos ellos con riesgo incrementado para desarrollo de cirrosis (5, 7-9).

Entre 100,000 a 200,000 pacientes es estimada la prevalencia en México, lo que equivale de 0.04 a 0.09% (10) aparentemente menor con lo reportado por otros países como Estados Unidos de América (11, 12). Esta información puede ser subestimada ya que se reconoce el

alto índice de subdiagnóstico de cirrosis por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica y hepatitis C. En México se ha reportado que la mortalidad debido a cirrosis está entre 11.6 a 47.4 por 100,000 habitantes, con la tasa más alta en el área central del país (5, 7, 8).

Tabla 1. Uso de la biopsia hepática en la práctica clínica

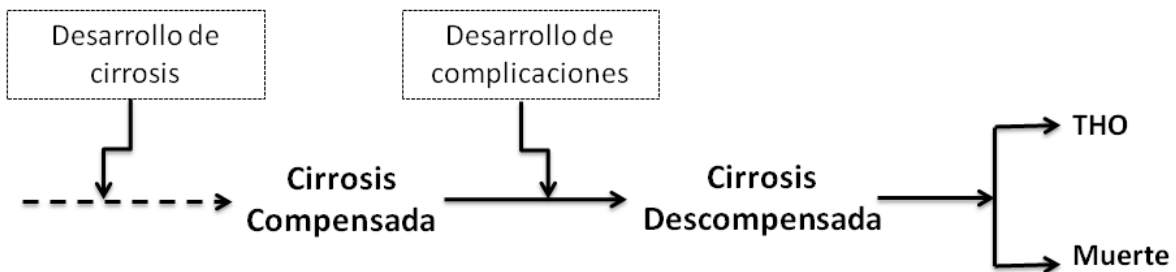
	Diagnóstico	Estadio	Pronóstico	Manejo
Hepatitis B	-	++++	+(+)	++
Hepatitis C	-	++++	+(+)	++++
Hemocromatosis	+	++++	+(+)	+
Enfermedad de Wilson	++	++++	+	-
A1-AT	+	+++	+(+) (depende de si existe enfermedad pulmonar)	(+)
HAI	+++	++++	+(+)	++++
CBP	++ (AAM negativo; síndrome de sobreposición ?)	++++	+++	++
CEP	++ (enfermedad de pequeños conductos; síndrome de sobreposición ?)	+	-	(+)
Alcohol	+(+)	+++	++	(+)
EH/EHNA	+++	+++	+(+)	(+)
CHC	++ (depende del tamaño)	-	-	++++
Otras lesiones focales	++	-	-	++
Enfermedades infiltrativas	++++	+(+)	(+)	+(+)
LHID	++	+	+	+
Falla hepática aguda	+(+)	-	-	++(depende del diagnóstico)
Post-THO	++++	+++	+(+)	+++

Abreviaturas: A1-AT, enfermedad de deficiencia de alfa1-antitripsina; HAI, hepatitis autoinmune; AAM, anticuerpos antimitocondriales; LHID, lesión hepática inducida por drogas; CHC, carcinoma hepatocelular; EH/EHNA, esteatosis hepática/esteatohepatitis no alcohólica; THO, trasplante hepática ortotópico; CBP, cirrosis biliar primaria; CEP, colangitis esclerosante primaria.

Rockey DC *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49: 1017-1044

Los recientes avances en el entendimiento de la historia natural y curso clínico (**Figuras 1 y 2**) y fisiopatología de la cirrosis, en el tratamiento y en sus complicaciones, han resultado en la mejoría del manejo, calidad y, sobretodo, expectativa de vida. Actualmente el trasplante hepático sigue siendo la única opción curativa para un seleccionado grupo de pacientes, pero los tratamientos farmacológicos que pueden detener la progresión hacia cirrosis descompensada e incluso revertir la cirrosis están actualmente en continuo desarrollo (4).

Historia natural



Componentes del pronóstico

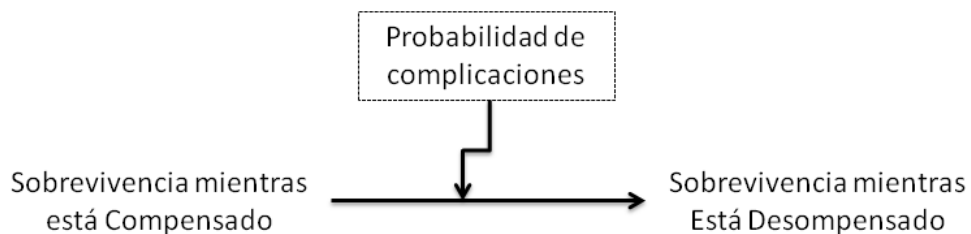


Fig. 1. La historia natural de la cirrosis y los componentes del pronóstico

G. D'Amico et al. / Journal of Hepatology 44 (2006) 217-231

Originalmente se pensó que la fibrosis hepática era irreversible pero actualmente es bien reconocido que, como todo proceso dinámico, potencialmente puede tener un desenlace favorable. Los nuevos avances en investigación molecular en fibrogénesis y regresión de la

fibrosis ofrecen objetivos potenciales para el desarrollo de una terapia antifibrótica (13, 14) y secundariamente impulsan la necesidad de nuevos métodos no invasivos para medir los cambios en fibrosis.

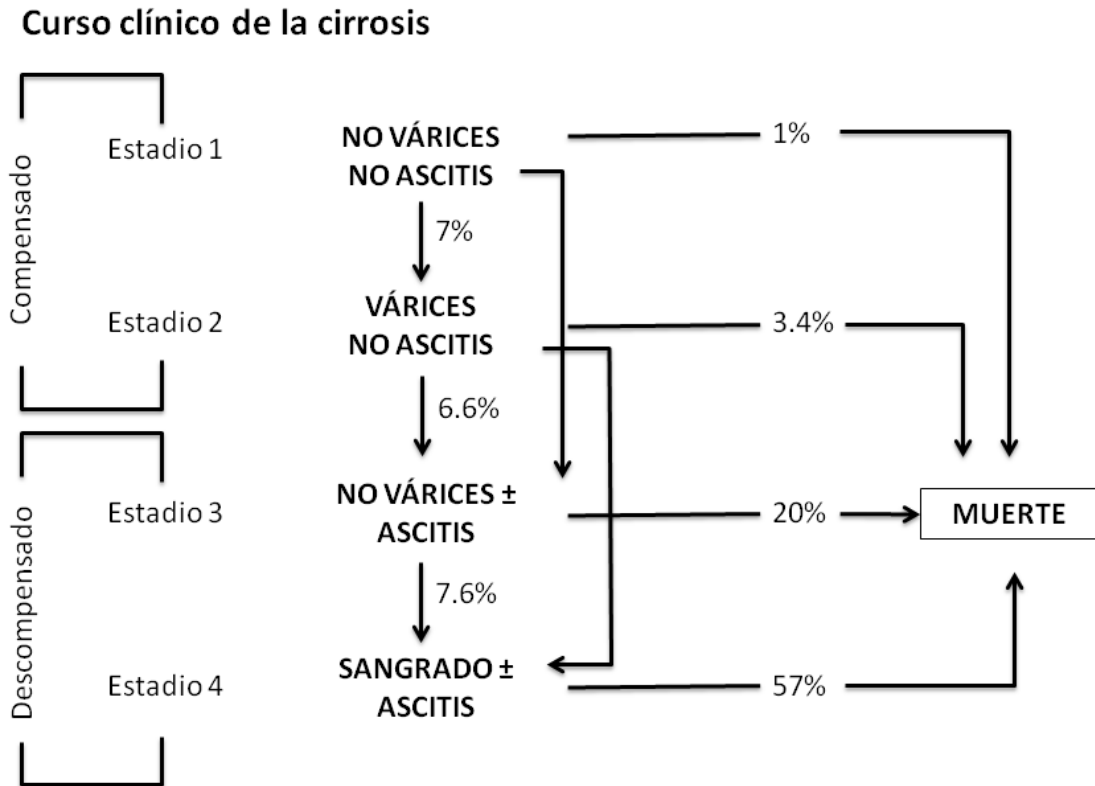


Fig. 2. Curso clínico de la cirrosis: probabilidades de desenlace a 1 año de acuerdo a los estadios clínicos

G. D'Amico et al. / Journal of Hepatology 44 (2006) 217-231

II. MARCO TEÓRICO

Biopsia hepática y sus controversias

Los estudios convencionales, biológicos y serológicos, cuando son examinados individualmente ofrecen poco valor para la evaluación de la fibrosis. Como resultado, el examen histopatológico mediante biopsia hepática es considerada el estándar de oro imperfecto pero permanece como la mejor herramienta para realizar el diagnóstico de cirrosis (**Tablas 1-3**) y es, por mucho, una técnica muy invasiva y no está aceptada para tamizaje a gran escala (4, 15). Debido a que presenta muchas limitaciones, incluyendo que es un procedimiento invasivo por lo que se asocia a complicaciones (mortalidad asociada de 0.2%, complicaciones graves 1%) y probablemente con mayor incidencia en pacientes cirróticos, 2-3% de los pacientes necesitan de cuidado hospitalario para manejo de complicaciones, además de que no es ampliamente aceptado por los pacientes (**Tabla 4**). Además solamente puede evaluar una pequeña porción del hígado por lo que es susceptible de variación de muestreo así como variabilidad inter e intraobservador (4). Este es el razonamiento de desarrollar técnicas no invasivas para tamizaje y detectar fibrosis avanzada o cirrosis en la población general.

Tabla 2. Indicaciones de biopsia hepática

Diagnóstico

Enfermedades hepáticas parenquimatosas múltiples

Pruebas de funcionamiento hepático de etiología desconocida

Fiebre de origen desconocido

Anormalidades focales o difusas en estudios de imagen

Pronóstico-Estadificación de enfermedad del parénquima hepático conocida

Manejo-Desarrollo de planes terapéuticos basados en el análisis histológico

Rockey DC *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49: 1017-1044

Tabla 3. Contraindicaciones de biopsia hepática percutánea

Absolutas
Paciente no cooperador
Coagulopatía grave
Infección del lecho hepático
Obstrucción biliar extrahepática
Relativas
Ascitis
Obesidad mórbida
Posibles lesiones vasculares
Amiloidosis
Quiste hidatídico

Rockey DC *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49: 1017-1044

Tabla 4. Complicaciones de biopsia hepática

Complicación	Indicencia
Dolor en cuadrante superior derecho del abdomen o en región de hombro derecho	20% ⁽¹⁶⁾
Sangrado mayor	0.078 – 0.32% ^(17, 18)
Hemorragia libre intraperitoneal	5.5% ⁽¹⁹⁾
Hematomas subcapsulares o intrahepáticos	2.3% ⁽¹⁸⁾
Hemobilia	0.006% ⁽¹⁷⁾
Bacteriemia transitoria	6-14% ⁽²⁰⁾
Peritonitis biliar	0.09% ⁽²¹⁾
Neumotórax	0.0078% ⁽¹⁸⁾
Hemotórax	0.063% ⁽¹⁸⁾
Otros: enfisema subcutáneo, neumoperitoneo, neumoescrito, absceso subfrénico, crisis carcinoide, pancreatitis por hemobilia, perforación visceral, ruptura de aguja de biopsia	

Rockey DC *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49: 1017-1044

Estadios histológicos de fibrosis

Las pruebas no invasivas de fibrosis hepática intentan predecir el estadio de la fibrosis que puede ser vista histológicamente. Existen varios sistemas de puntuación histológica para enfermedad hepática crónica (**Tabla 5**), pero la más utilizada es la de Metavir que consiste

en una escala de cinco puntos: F0 sin fibrosis, F1 para fibrosis portal sin septos, F2 pocos septos, F3 numerosos septos sin fibrosis, y F4 cirrosis. Generalmente se considera que los pacientes tienen fibrosis significativa si su escala de fibrosis es \geq F2. Esta escala presenta algunas inconsistencias dado que en hepatitis C hasta un tercio de los pacientes difieren en al menos un estadio cuando la biopsia se realiza de lóbulo izquierdo comparado con el derecho, con resultados similares para el grado de inflamación; además, en hepatitis C el estadio correcto se alcanza en el 65% y 75% de los casos cuando las muestras de biopsia son de 15 mm y 25 mm respectivamente, mientras que solamente el 16% de las muestras en la práctica clínica alcanzan 25 mm de longitud. A pesar de lo anterior, las biopsias se siguen necesitando para confirmar cirrosis en pacientes con función hepática compensada y para sugerir posibles causas. La confirmación de cirrosis por biopsia no es necesaria si existen claros signos de cirrosis (ascitis, coagulopatía, hígado reducido con apariencia nodular) (4).

Tabla 5. Comparación de términos en tres sistemas simples para definir grados histológicos y estadios de hepatitis crónica: IASL, Metavir y Batts-Ludwig.

IASL	Metavir	Batts-Ludwig
Grado (Actividad, Inflamación)		
Hepatitis crónica mínima	A1	Grado 1
Hepatitis crónica leve	A1	Grado 2
Hepatitis crónica moderada	A2	Grado 3
Hepatitis crónica grave	A3	Grado 4
Estadio (Fibrosis)		
Leve-Fibrosis portal	F1	Estadio 1
Moderada-Fibrosis periportal o septos porto-portal	F1	Estadio 2
Grave-Puentes de fibrosis (pocos)	F2	Estadio 3
Grave-Puentes de fibrosis (muchos)	F3	Estadio 3
Cirrosis	F4	Estadio 4

Abreviaturas: IASL, International Association for the Study of the Liver. Rockey DC *et al.* Liver biopsy. *Hepatology* 2009;49: 1017-1044

Usos clínicos de pruebas no invasivas para la evaluación de fibrosis hepática

Las pruebas no invasivas de fibrosis hepática principalmente se utilizan para estadificar fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica y determinar la probabilidad de fibrosis hepática avanzada. En los pacientes en quienes el tratamiento no fue exitoso, las pruebas subsecuentes son de utilidad para determinar la progresión de la fibrosis.

Las pruebas son frecuentemente empleadas para diferenciar pacientes con fibrosis significativa (F2-F4) de aquellos con mínima fibrosis o su ausencia (F0-F1). La mayoría de las pruebas han sido evaluadas en poblaciones específicas (generalmente en pacientes con virus de hepatitis C, VHC) lo cual se debe de tener en cuenta al intentar generalizar los resultados a otras poblaciones.

En pacientes con infección crónica con VHC, la evaluación de la progresión de la fibrosis puede ser evaluada por varias razones:

- El estadio de la fibrosis ayuda a predecir la probabilidad de respuesta a la terapia basada en interferón, dado que los estadios avanzados de fibrosis (F3 o F4) generalmente tienen poca respuesta.
- El tratamiento puede retrasarse o diferirse si la progresión de la fibrosis ha ocurrido en un intervalo prolongado de tiempo.
- El tiempo aproximado para el desarrollo de cirrosis puede ser estimada
- Los pacientes con cirrosis requieren tamizaje para carcinoma hepatocelular (CHC).

También pueden tener un papel en la monitorización de pacientes que consumen medicamentos asociados daño hepático crónico, como metotrexate. En un estudio de 24 pacientes quienes consumían metotrexate y fueron llevado a biopsia hepática, la ET correctamente identificó 88% de los pacientes que no tenían fibrosis significativa, y el FibroTest identificó 83% de los pacientes que tenían fibrosis significativa (22-26).

Elección de la prueba

En general, existen dos categorías generales de pruebas no invasivas para fibrosis: serológicas y radiológicas. La elección depende inicialmente de la disponibilidad local, por lo que actualmente realizar el abordaje con la combinación de ambas.

Cuatro sistemas de marcadores serológicos comerciales han sido validados exhaustivamente: FibroTest/FibroSure (en los Estados Unidos por LabCorp, y en París, Francia, por BioPredictive), Hepatoscore (Quest Diagnostics), FibroSpect (Prometheus Corp) y el Panel del Grupo Europeo para de Estudio de la Fibrosis Hepática (European Liver Fibrosis Study Group panel). Adicionalmente, el índice aspartato aminotransferasa para las plaquetas (aspartate amino transferase to platelet ratio, APRI), el cual ha sido extensamente estudiado.

Los paneles serológicos constan de marcadores de fibrosis que son útiles para diferenciar pacientes con fibrosis significativa (F2-F4) de aquellos sin fibrosis significativa (F0-F1) y no requieren de equipo especializado para obtener las muestras. Sin embargo, en el caso de

que los p neles tengan propietario, las muestra sanguíneas necesitan ser enviadas fuera para ser analizadas. Una desventaja adicional de estos p neles es que no son confiables para diferencias entre los diferentes estadios de fibrosis. Además que los resultados indeterminados con communes, como en el caso de FibroTest en más del 50%.

Si bien se ha progresado en el desarrollo de marcadores séricos exactos para fibrosis hepática, éstos no pueden suplantar actualmente el análisis histológico. El marcador de fibrosis ideal es aquel que tenga cualidades como:

- Específico
- Basado en la biología de la enfermedad
- No invasivo
- Fácilmente reproducible en todos los pacientes
- Tenga correlación con la severidad de la enfermedad y su desenlace y,
- No sea afectado por co-morbilidades o medicamentos.

Por otra parte, las pruebas séricas tienen varias limitaciones:

- Típicamente reflejan el cambio de recambio de la matriz extracelular, no del depósito, y esto se incrementa cuando existe alta actividad inflamatoria. Por el contrario, el gran depósito de matriz extracelular puede pasar indetectado si existe mínima inflamación
- Ninguno de los marcadores son hígado-específicos, por lo que la inflamación de sitios concurrentes puede contribuir a los niveles séricos

- Los niveles séricos se afectan por la tasa de aclaramiento, lo cual se ve afectado por disfunción de las células endoteliales sinusoidales o excreción biliar anormal
- Son subrogados, no biomarcadores

Pruebas serológicas

Los pánels más estudiados son el índice aspartato aminotransferasa para las plaquetas (aspartate amino transferase to platelet ratio, APRI), FibroTest/FibroSure, Hepascore y FibroSpect.. Además de que ofrecen buena habilidad para diferenciar pacientes con fibrosis significativa de los que no la tienen, pueden ser utilizados para monitorizar cambios en la fibrosis a través del tiempo, por lo que parece todavía más importante que el evaluar el estadio de la enfermedad en sólo un tiempo en particular.

En general los marcadores séricos se puede categorizar en directos o indirectos (**Tabla 6**).

Tabla 6. Clasificación de marcadores séricos de fibrosis hepática

	Indirectos	Directos
Característica	Reflejan alteraciones en la función hepática pero no reflejan fielmente el metabolismo de la matriz extracelular	Reflejan el recambio de la matriz extracelular
Ejemplos	<ul style="list-style-type: none"> – Cuenta plaquetaria – Estudios de coagulación – Aminotransferasas hepáticas 	<ul style="list-style-type: none"> – Procolágeno tipos I y III – Inhibidor tisular de metaloproteinasas

La habilidad de estos marcadores para detectar pacientes con fibrosis significativa fue examinada en una revisión sistemática de 14 estudios. El área mediana bajo la curva ROC

(acrónimo de Receiver Operating Characteristic, característica operativa del receptor) fue de 0.82. sugiriendo buena habilidad predictive. Sin embargo las pruebas no fueron capaces de diferenciar confiablemente entre los diferentes estadios de fibrosis y los autores estiman que únicamente el 35% de los pacientes serían clasificados adecuadamente como tener o no fibrosis significativa. El resto de los pacientes tendría un resultado indeterminado.

Marcadores indirectos de fibrosis

Incluyen pruebas bioquímicas serológicas que reflejan alteraciones en la función hepática pero no reflejan directamente el metabolismo de matriz extracelular. Los marcadores individuales incluyen niveles séricos de aminotransferas, cuenta plaquetaria, parámetros de coagulación, gamma-glutamilttransferasa (GGT), bilirrubina total, alfa-2-macroglobulina y alfa-2-globulina (haptoglobina). Estos marcadores se combinaron en varios grupos para poder predecir la presencia de fibrosis.

Índice AST para las plaquetas (APRI). Basado en los niveles de AST y cuenta plaquetaria, es fácil de calcular. Se calcula utilizando la elevación de AST (nivel de AST dividido por el límite normal alto [LNA] del laboratorio) y la cuenta plaquetaria por mm³ dividida por 1000.

$$\text{APRI} = (\text{Elevación de AST/cuenta plaquetaria}) \times 100$$

Ejemplo: un paciente con nivel de AST de 90 unidades/L en un laboratorio con LNA de 45 unidades/L y una cuenta plaquetaria de 120,000 mm³ tendría un APRI de:

$$(2/120) \times 100 = 1.67$$

APRI fue primeramente estudiado en pacientes con VHC, VIH y coinfección con VHC, o hepatopatía alcohólica (27-34). Un meta-análisis de 40 estudios encontró que para predecir fibrosis significativa (F2-F4), un punto de corte de APRI de 0.7 tiene una sensibilidad de 76% y una especificidad de 72%. Sin embargo, su precisión es menor en pacientes coinfectados con VIH y VHC (35). Así, APRI parece ser la más útil para excluir fibrosis significativa en pacientes con infección crónica con VHC.

FibroTest, FibroSure y ActiTest. FibroTest y FibroSure son pruebas de propiedad idénticas comercializadas bajo diferentes nombres en Europa y América, respectivamente. ActiTest es una modificación del FibroTest. Estas pruebas han sido primeramente estudiadas en pacientes crónicos con VHC (36-40).

FibroTest involucra la evaluación de alfa-2-macroglobulina, alfa-2-globulina (haptoglobina), gammaglobulina, apolipoproteína A1, GGT y bilirrubina total (41). También toma en cuenta la edad y sexo de los pacientes.

Los resultados de ensayos individuales se combinaron y son utilizados para clasificar pacientes que fibrosis leve (F0-F1), fibrosis significativa (F2-F4), o un estadio

indeterminado de fibrosis. La sensibilidad y especificidad para la detección de fibrosis significativa son de 75 y 85 por ciento, respectivamente. (36-39).

ActiTest es una modificación de FibroTest e incorpora tanto fibrosis hepática como actividad necroinflamatoria. ActiTest parece mejorar la identificación de fibrosis más avanzada asociada a inflamación histológica (42). Pacientes con VHC crónico y que están siendo tratados con interferón pegilado parecen mejorar tanto en las escalas ActiTest y FibroTest comparado con grupo control sin tratamiento, lo que apoya el papel de la monitorización en respuesta al tratamiento (43). Un meta-análisis que incluyó un total de 1570 pacientes concluyó que estas pruebas eran alternativas confiables a la biopsia hepática en pacientes con hepatitis C crónica (40).

Hepascore. Involucra la combinación de bilirrubina, GGT, ácido hialurónico, alfa-2-macroglobulina, edad y sexo. Si bien no es más preciso que FibroTest en pacientes con hepatopatía crónica (44), es útil para predecir fibrosis en hepatitis C (45, 46).

Índice AST/ALT. Esta razón es de aproximadamente 0.8 en sujetos normales. Si bien algunos estudios han propuesto que un índice >1 sugiere la presencia de cirrosis (47), los hallazgos han sido inconsistentes y por tanto su utilidad clínica para diagnóstico de cirrosis permanece incierta (20, 48, 49).

Otros marcadores indirectos. Se han desarrollado otras pruebas pero no han sido estudiadas tan ampliamente como APRI o FibroTest/FibroSure. Algunas de estas han

tenido un nicho en grupos específicos de pacientes, como en pacientes con esteatosis hepática (EH).

- **Índice FIB-4.** Combina los valores bioquímicos (cuenta plaquetaria, ALT y AST) con la edad. Tiene buena precisión predictiva para fibrosis avanzada en al menos dos estudios que involucran pacientes con VHC crónico (50, 51), y en un reporte fue mejor que otros marcadores sérico para predecir fibrosis avanzada en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (52).
- **Puntuación de fibrosis de** esteatosis hepática no alcohólica. Toma en cuenta la edad, índice de masa corporal, niveles séricos de glucosa, niveles de aminotransferasas, cuenta plaquetaria y albúmina. En un estudio de validación un punto de corte alto (>0.676) se asoció con un valor predictivo positivo para fibrosis avanzada (F3-F4) de 82% (sensibilidad 43%, especificidad 96%), y un punto de corte bajo (<-1.45) se asoció con un valor predictivo negativo de 88% (sensibilidad 77%, especificidad 71%) (53).
- **Índice PGA.** Combina la medición de índice de protrombina, nivel de GGT y apolipoproteína A1 (PGA). Originalmente ideado para la detección de fibrosis en hepatopatía alcohólica en donde la precisión de detección de cirrosis varía entre 66 a 72% (54, 55).
- **FibroIndex.** Derivado de la medición de cuenta plaquetaria, AST y gammaglobulina. Se ha propuesto para ser un marcador de fibrosis significativa en VHC, pero su precisión aún no ha sido validada (56).

- **Índice de Forns.** Toma en cuenta la edad, GGT, colesteroles y cuenta plaquetaria (57). Principalmente estudiada en pacientes con VHC. Parece tener el mismo rendimiento que las obtenidas en APRI (58, 59).
- **Fibrometro.** Combina la cuenta plaquetaria, índice de protrombina, AST, alfa-2-macroglobulina, ácido hialurónico, nitrógeno ureico en sangre y la edad. Tiene buen rendimiento en predecir fibrosis grave en pacientes con hepatitis virales crónicas (60-62), pero no es mejor que FibroTest en predecir fibrosis grave en hepatopatía alcohólica (44).
- **Proteómica y Glucómica.** Los patrones de proteínas y glicoproteínas pueden ser evaluadas por espectroscopía de masa de muestras séricas. Estos métodos representan marcadores subrogados de fibrosis. De hecho las identidades de los picos son generalmente desconocidos. Sin embargo se han observado grandes correlaciones como lo demuestra un estudio belga en donde combinó la glucómica sérica con FibroTest alcanzando una sensibilidad para predecir cirrosis de 100% y especificidad del 75%.

Marcadores directos de fibrosis.

También han sido combinados en grupos para predecir fibrosis hepática y además incluyen marcadores indirectos de fibrosis.

FibroSpect II. Utiliza la combinación de ácido hialurónico sérico, inhibidor tisular de metaloproteinasa-1 (TIMP-1) y alfa-2-macroglobulina. Puede diferenciar en pacientes con VHC crónico fibrosis de moderada a grave de aquellos con ausencia o mínima fibrosis.

Tiene una sensibilidad de 77% una especificada de 73% para predecir fibrosis moderada a grave (63-65).

SHASTA. Combina los niveles séricos de ácido hialurónico con los de AST y albúmina en pacientes con coinfección VIH y VHC. Utilizando un punto de corte <0.30 tiene una sensibilidad $>88\%$ y un VPN de $>94\%$ para el diagnóstico de fibrosis significativa. Pero con un punto de corte de 0.8 se asocia con una especificidad de 100% y un VPP de 100% pudiendo clasificar solamente al 42% de los pacientes y el resto sería no clasificable (29).

Panel de Fibrosis Hepática Europeo (European Liver Fibrosis panel, ELF). Es un algoritmo patentado que toma en cuenta la edad, nivel de ácido hialurónico, el péptido amino-terminal del colágeno tipo III, y el TIMP-1. En el mejor ensayo clínico con 1021 pacientes con hepatopatía crónica, una puntuación ≥ 0.102 se asoció con una sensibilidad de 87 a 90 por ciento y una especificidad de 41 a 51 por ciento para el diagnóstico de fibrosis moderada a grave. Si la puntuación es ≥ 0.457 , la especificidad aumenta a 95% (66).

Marcadores específicos. Se clasifican en marcadores asociados con depósito de matriz, marcadores asociados con degradación de la matriz y citocinas. (**Tabla 7**).

Tabla 7. Marcadores de fibrogénesis y fibrinólisis

Marcador	Principales características
Depósito de matriz	
PICP	<ul style="list-style-type: none"> - No es tan preciso en hepatopatía alcohólica - Validada en VHC crónica (67)
PIIINP	<ul style="list-style-type: none"> - No tiene buena correlación con la respuesta a terapia con IFN-alfa (68) - Los niveles se elevan en hepatopatías aguda y crónicas y correlacionan con los niveles de aminotransferasas en hepatitis activa y con los niveles de bilirrubinas en cirrosis (69-72). - Los niveles correlacionan con el estadio histológico de inflamación hepática y fibrosis en hepatopatía alcohólica, hepatitis viral y CBP (69, 72-80).
Colágeno tipo I	<ul style="list-style-type: none"> - Se eleva en todas los tipos de fibrosis hepática. - Los niveles de RNAm se incrementan de 60 a 70 veces en las células estelares hepáticas (81). - En hepatopatía crónica los niveles se incrementan y se correlacionan con la escala de fibrosis (74), mas no así con actividad inflamatoria ni con presión portal (82).
Colágeno tipo IV	<ul style="list-style-type: none"> - Se localiza en las membranas basales de vasos sanguíneos y linfáticos, conductos biliares, alrededor de los axones y en espacios perisinusoidales (83, 84). - Su elevación sugiere capilarización de la pared perisinusoidal (83, 84). - Sus niveles se correlacionan con fibrosis en hepatopatía crónica, hemocromatosis y VHC (85-89). - Es más sensible que laminina, ácido hialurónico y PIIINP para diagnosticar fibrosis en hepatitis crónica (90).
Laminina	<ul style="list-style-type: none"> - Glicoproteína no colagenosa sintetizada en las células estelares y depositada en la membrana basal del hígado y en hepatopatía crónica se deposita alrededor de los vasos, en espacios perisinusoidales y tractos portales (83, 91). - Superior a PIIINP pero no tan bueno como colágeno tipo IV para el estadio de fibrosis en hepatitis viral crónica (92). - Correlaciona con la severidad de la cirrosis y hepatitis, la escala de Child Pugh, el gradiente de presión venosa hepática y complicaciones de la cirrosis (28, 93-96). - La abstinencia de alcohol disminuye sus niveles (75, 97). - Los niveles no se normalizan con respuesta al tratamiento para VHC (63, 68, 98, 99).
Ácido hialurónico	<ul style="list-style-type: none"> - Sintetizado por las células estelares y degradado por las células sinusoidales. - Niveles elevados correlacionan con inflamación y fibrosis en hepatopatía alcohólica y con fibrosis en pacientes con VHB y VHC, NAFLD y CBP (63, 71, 87, 100-106). - Los niveles disminuyen en respondedores bioquímicos a tratamiento con IFN en VHC (107). - Los niveles tienen la precisión más grande para fibrosis avanzada (63).

...continuación **Tabla 7. Marcadores de fibrogénesis y fibrinólisis**

Marcador	Principales características
YLK-70 (chondrex)	<ul style="list-style-type: none"> - Glicoproteína de 38-kDA - Función desconocida. - Su expresión sugiere remodelado o degradación de la matriz extracelular. - Su rendimiento mejora al correlacionarlo con ácido hialurónico (108). - Sus elevación correlaciona con el grado de fibrosis - Es inferior que FibroSpect II y ácido hialurónico para predecir fibrosis en VHC crónico (63)
Degradación de matriz	
MMP-2	<ul style="list-style-type: none"> - Llamada gelatinasa-A - Actualmente su utilidad es controversial (87, 109, 110)
TIMP-1, -2	<ul style="list-style-type: none"> - Inhiben la degradación de la matriz - TIMP-1 tiene sensibilidad 100% para diagnóstico de cirrosis pero baja especificidad (111) - TIMP-1 correlaciona con niveles de colágeno tipo IV, PIIINP y laminina P1 (112).
Citocinas	
TGF- alfa	<ul style="list-style-type: none"> - Potente estimulador de mitosis en hepatocitos normales y neoplásicos (113). - Sus niveles se correlacionan con bilirrubina y clasificación Child Pugh (114).
TGF-beta	<ul style="list-style-type: none"> - Es el estímulo dominante para la producción de matriz extracelular por las células estelares - Los niveles séricos totales y biológicamente activos se correlacionan con la escala de fibrosis (115). - Los niveles correlacionan con respuesta a la terapia con IFN para VHC (116, 117).
PDGF	<ul style="list-style-type: none"> - Tiene regulación a la alta después del daño hepático, se correlaciona con la severidad de la enfermedad (118, 119).
<p>PICP: procollagen type I carboxy-terminal peptide, péptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I; PIIINP: procollagen type III amino-terminal peptide, péptido amino terminal de procolágeno tipo III; MMP: matrix metalloproteinase, metaloproteinasas de la matriz; PDGF: platelet derived growth factor, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF: transforming growth factor, factor de crecimiento transformante; TIMP: tissue inhibitor of metalloproteinase, factor tisular inhibidor de metaloproteinasa.</p>	

Pruebas radiológicas

Son herramientas emergentes y prometedoras. Brevemente describo cada una de ellas.

Elastografía transitoria basada en ultrasonido. Mide de manera rápida y no invasiva la rigidez del tejido hepático. Cumple muchas de las características deseables de la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática; es rápido, relativamente barato, reproducible, no doloroso, y examina una gran masa de tejido hepático por lo que reduce el error de muestreo.

Usa una sonda (FibroScan®; Echosens, Paris, Francia) que incluye un transductor de ultrasonido, una vibración de baja frecuencia (50 MHz) y amplitud es transmitida al interior del hígado. El FibroScan fue aprobado por la FDA (US Food and Drug Administration, Administración de Medicamentos y Alimentos en Estados Unidos) en abril de 2013 (120). La onda de vibración induce una onda transversal elástica que se propaga a través del órgano. La velocidad de esta onda a medida que pasa a través del hígado se correlaciona directamente con la rigidez del tejido. Entre más duro o más rígido sea el tejido, más rápido o lento se propaga la onda de corte, respectivamente. Los resultados son expresados en kilopascales (kPa) (121-123). En el escenario clínico, comúnmente los puntos de corte son >7 kPa para fibrosis significativa (F2-F4) y >11 a 14 kPa para cirrosis.

El FibroScan® mide la rigidez hepática utilizando una sección de hígado que es aproximadamente 1 cm en diámetro y 5 cm en longitud, lo que es 500 veces más grande en tamaño que la biopsia hepática estándar, y así puede ser más representativo de la totalidad del parénquima hepático (124).

Muchos estudios han descrito sus características y al menos tres meta-análisis han sido publicados (125-127), y el más reciente, el cual incluyó 50 estudios, estimaron sus características reportando un área bajo la curva ROC (126):

- El promedio de áreas bajo las curvas ROC para el diagnóstico de fibrosis significativa, fibrosis grave y cirrosis fueron de 0.84, 0.89 y 0.94, respectivamente (con un valor de 1 que corresponde a la prueba perfecta).
- Las estimaciones para el diagnóstico de la fibrosis significativa fueron influenciados por el tipo de enfermedad hepática subyacente y el nivel de corte para el diagnóstico de cirrosis. Los niveles de corte apropiados pueden variar según la causa de la enfermedad hepática. Los hallazgos más consistentes fueron en pacientes con VHC.

Un meta-análisis más reciente de nueve estudios proporcionó estimaciones en términos de sensibilidad y especificidad (125):

- Para diagnóstico de cirrosis, la sensibilidad fue de 87% y la especificidad de 91% (126, 151-153)..
- Para diagnóstico de fibrosis significativa (F2-F4), la sensibilidad fue de 70% y la especificidad de 84%.

Los factores que puede reducir la precisión de este método incluyen la ascitis, presión venosa central elevada (como en falla cardiaca) y la obesidad, porque el líquido y el tejido adiposo atenúan la onda elástica (128, 129). Una sonda ha sido desarrollada (sonda FibroScan XL) en un intento de mejorar la precisión en pacientes obesos. Los estudios sugieren que es posible evaluar con precisión el grado de fibrosis, pero puede ser no

superior a la sonda estándar M en pacientes obesos (130-132). La inflamación hepática también puede reducir la precisión de la prueba (133-137). Otros factores que también pueden influir en el resultado de la prueba son el sexo (los hombres tienen una mayor rigidez hepática que las mujeres), síndrome metabólico, y la experiencia del operador (129, 133). No está claro si la esteatosis hepática tiene un efecto en la precisión (135, 138).

La rigidez hepática se puede asociar con el pronóstico. En un estudio de pacientes coinfectados con VIH y VHC, 239 pacientes fueron diagnosticados con cirrosis compensada por ET basada en ultrasonido (139). Se definió cirrosis con una rigidez hepática >14 kPa. Durante el seguimiento por 20 meses, los pacientes con valores de rigidez hepática >40 kPa eran más propensos a desarrollar la descompensación que aquellos con valores <40 kPa (29 versus 8 por ciento). En el análisis multivariado, la rigidez hepática fue un predictor de descompensación durante el seguimiento (por cada incremento en kPa, la razón de riesgo fue de 1.03, con un intervalo de confianza de 95% de 1.01 a 1.05). Adicionalmente, en un estudio en donde los pacientes fueron llevados a hepatectomía por carcinoma hepatocelular, una rigidez hepática >15.7 kPa fue un factor de riesgo para falla hepática postquirúrgica (sensibilidad 96%, especificidad 69%) (140).

Varios estudios han demostrado su uso en población general aparentemente sana; uno de ellos realizado por Roulot *et al* demostró que todos los individuos con LSM >8 kPa se puede demostrar una causa de enfermedad hepática, confiriendo un valor predictivo positivo de 100% para cirrosis diagnosticando 0.7% en su población estudiada. Sin embargo la mayoría de los estudios para el tamizaje de fibrosis avanzada y cirrosis se han realizado en

población caucásica con instalaciones de salud adecuadas pero no existe información en Latinoamérica con población indígena o vulnerable, quienes de hecho tiene alto riesgo de desarrollar la enfermedad (154).

Elastografía por resonancia magnética. La técnica consiste en colocar una sonda contra la espalda del paciente. La sonda emite vibraciones de baja frecuencia que pasan a través del hígado y se puede medir por la secuencia eco de espín del resonador. Tiene las siguientes características (141):

- Diferenciar fibrosis F0-F1 de fibrosis F2-F4: Sensibilidad 94%, especificidad 95%.
- Diferencias fibrosis F0-F2 de fibrosis F3-F4: Sensibilidad 92%, especificidad 96%.

Este método ha sido comparado con ET basada en ultrasonido en donde no es posible definir si es superior en la precisión diagnóstica (142, 143). Tiene la ventaja de poder escanear la totalidad del hígado debido a que no depende una ventana acústica. Tanto la ET por ultrasonido y resonancia magnética tienen limitaciones en poblaciones específicas y la combinación apropiada de estas tecnologías espera ser estudiada.

Elastografía onda de corte en tiempo real. Tiene los mismos principios que la ET basada en ultrasonido. Estima la velocidad de una onda de corte a través del hígado para medir su rigidez. Utilizando un punto de corte de 7.1 kPa, la sensibilidad para la detección de la fibrosis \geq F2 fue de 90 por ciento y la especificidad fue del 88 por ciento (144). Utilizando un punto de corte de 10,4 kPa, la sensibilidad de SWE para la detección de la fibrosis F4 fue del 88 por ciento y la especificidad fue del 97 por ciento.

Imagen transversal. La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética y la ecografía puede demostrar de manera fidedigna las características de la enfermedad hepática avanzada, como nódulos y signos de hipertensión portal. Sin embargo, la resolución del parénquima hepático con cualquiera de las modalidades disponibles es insuficiente para detectar las primeras etapas de la fibrosis. El papel principal de las imágenes radiológicas es la confirmación de la cirrosis en pacientes en los que existe una alta sospecha clínica de enfermedad hepática crónica avanzada. Además, las pruebas de imagen pueden proporcionar información complementaria en pacientes con resultados indeterminados de la biopsia hepática o resultados de la biopsia que están en desacuerdo con la impresión clínica.

Se han propuesto varias modificaciones en la ecografía estándar para aumentar la precisión para el diagnóstico de la cirrosis y la hipertensión portal. La sensibilidad, especificidad y exactitud para la identificación de la cirrosis eran 84, 100, y 94 por ciento, respectivamente, en un estudio que utilizó la relación de la anchura del lóbulo caudado transversal con la anchura transversal lóbulo derecho (145). Se ha reportado que con ultrasonido Doppler la precisión de la detección de cirrosis está entre el 82 al 88 por ciento (146, 147). Un estudio encontró que la medición de la impedancia esplénica con Doppler fue un indicador preciso de la cirrosis, obteniéndose un área bajo la curva ROC de 0.92 (148). Sin embargo, la mayoría de estos métodos no han sido bien validados, y su utilidad clínica se puede ver afectado por variaciones en la anatomía y la inconsistente concordancia interobservador.

RMC difusión mide el coeficiente de difusión aparente de agua, un parámetro que depende de la estructura del tejido. Los estudios iniciales han sugerido que se compara favorablemente con otras medidas no invasivas para la determinación de la fibrosis avanzada (148).

Combinación de pruebas.

El uso de múltiples paneles serológicas o la combinación de paneles serológicas con imágenes radiográficas pueden mejorar la capacidad de evaluar correctamente el grado de fibrosis del paciente (28, 149, 150). Además, puede ser posible para mejorar el rendimiento de diagnóstico de estos paneles si se utilizan en combinación escalonada (150). Por lo general utilizan una combinación de pruebas serológicas y elastografía de tejidos. Las pruebas específicas elegidas dependerán de la disponibilidad local.

APRI se ha combinado con FibroTest / FibroSURE, en una estrategia a la que se le denomina como biopsia “segura” (algoritmo secuencial para la evaluación de la fibrosis). En un estudio, la combinación tenía buena precisión global de fibrosis significativa y reduce la necesidad de la biopsia hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C (VHC) (149).

FibroTest también ha sido evaluado en combinación con ET basada en ultrasonido y demostraron un área bajo la curva ROC de 0,88 para $F \geq 2$, 0,95 para $F \geq 3$, y 0,95 para $F = 4$ (28). Cuando los resultados de la elastografía y del FibroTest concuerdan, la biopsia hepática confirmó el estadio de fibrosis en el 84 por ciento de los casos de fibrosis $F \geq 2$, en

el 95 por ciento de $F \geq 3$ fibrosis, y en el 94 por ciento de $F = 4$ fibrosis. Por lo tanto, es probable que una combinación de biomarcadores séricos y elastografía mejorará la precisión de la detección de fibrosis.

III. JUSTIFICACIÓN

Actualmente no existe se ha demostrado la utilidad de la elastografía transitoria basada en ultrasonido en población abierta en nuestro país que incluya el estrato socioeconómico más vulnerable y población indígena.

IV. PREGUNTA A REPONDER

¿Cuál es la prevalencia de fibrosis avanzada y cirrosis hepática en población abierta y socioeconómicamente vulnerable en nuestro país?

¿Cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada y cirrosis hepática en población abierta y socioeconómicamente vulnerable en nuestro país?

V. HIPÓTESIS

La elastografía transitoria basada en ultrasonido puede detectar la prevalencia de fibrosis avanzada y cirrosis hepática en población abierta mexicana.

VI. OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar la prevalencia de fibrosis avanzada y cirrosis hepática con el uso de elastografía transitoria basada en ultrasonido en población abierta mexicana.

Objetivo secundario

Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada y cirrosis hepática.

VII. VARIABLES

Variables dependientes

Estadios de fibrosis, medición de rigidez hepática.

Variables independientes

Situación geográfica (Tlapa de Comonfort, Guerrero), edad, género, etnia, nivel educativo, tabaquismo, exposición a humo de leña, consumo de alcohol, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, infarto agudo a miocardio, dislipidemia, peso corporal, estatura, cintura, cadera.

VIII. TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal observacional

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

Elección de la población

El II Censo de 2005 realizado en Tlapa de Comonfort, Guerrero, México, registró un total de 65 763 habitantes, de los cuales 31 224 son hombres y 34 539 mujeres; es una población predominantemente joven en la que el 53.3% es menor de 20 años. Se registró 31 936 habitantes indígenas de 5 años y más, los cuales representan el 48.56% de la población del municipio; predominan los hablantes de náhuatl, mixteco y tlapaneco (155).

A través de una invitación abierta a la población adulta (≥ 18 años) de Tlapa de Comonfort, (Guerrero, México) 299 sujetos fueron evaluados por ET; los datos fueron recolectados para historia clínica, antropometría, examen físico general y LSM. Los sujetos que no hablaban español se les explicó por medio de un intérprete las características del estudio y todos los participantes aceptaron y firmaron un consentimiento informado escrito. Los pacientes que ya contaban con el diagnóstico de cirrosis o con hepatopatía conocida fueron excluidos de este estudio.

La siguiente información fue recabada: etnia (obtenida por auto-reporte y por el dialecto reconocido por los médicos y el intérprete durante la evaluación), edad, género, nivel educativo (analfabeta, primaria, secundaria, preparatoria, licenciatura), ocupación, historia de transfusiones, consumo diario de alcohol (número de copas de alcohol por semana) o historia de consumo de alcohol en exceso por más de 10 años, tabaquismo (número de cigarrillos al día en un periodo de años) o historia de exposición a humo de leña (años de exposición), historia o uso de medicamentos para hipertensión arterial sistémica y diabetes así como tipo duración de los tratamientos, enfermedad arterial coronaria o dislipidemia. La evaluación física incluyó signos vitales de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria,

presión arterial sistólica y diastólica, temperatura corporal, tala, peso, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura y cadera.

Uso de la elastografía transitoria basada en ultrasonido

La rigidez hepática (RH) fue evaluada en el lóbulo derecho del hígado a través de los espacios intercostales con el paciente en posición supina y el brazo derecho en abducción máxima, descrito previamente (124, 156). Diez mediciones validadas se realizaron en cada paciente. La tasa de éxito se calculó con el número de las mediciones validadas dividido por el número total de mediciones. Los resultados se expresaron en kilopascales (kPa). La mediana de las 10 mediciones fueron consideradas representativas de la RH. (122, 123). Los sujetos fueron divididos en tres grupos: bajo riesgo (<7 kPa), riesgo intermedio (7 a 8.9 kPa) y alto riesgo (≥ 9 kPa) para cirrosis en base a estudios previos (157, 158). LSM was done with medium (M) and extra-large (XL) probe size depending of the anthropometric characteristics of the subject in order to obtain the best measure. La LSM se realizó con sondas de tamaño mediana (*medium*, M) y extra-grande (*extra-large*, XL) dependiendo las características antropométricas de los sujetos con el fin de obtener la mejor medición. Las medidas obtenidas fueron evaluadas mediante el rango intercuartilar (*interquartile range*, IQR) y el índice IQR/mediana (M). Categorizamos los resultados como muy confiables ($IQR/M \leq 0.10$), confiables ($0.10 < IQR/M \leq 0.30$, o $IQR/M > 0.30$ con mediana de LSE <7.1 kPa) y poco confiables ($IQR/M > 0.30$ con mediana de LSE ≥ 7.1 kPa) (158).

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados con la media y desviación estándar (DE), o en número y promedio. Las variables categóricas fueron utilizadas para determinar el factor de riesgo para fibrosis avanzada por regresión logística univariada para identificar el factor de riesgo independiente para fibrosis avanzada. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS/PC v 16.0 (Chicago IL).

X. RESULTADOS

Al final de la convocatoria 299 personas fueron evaluadas, la edad promedio fue de 44 ± 17 años, la mayoría eran mujeres (62.5%). Más de la mitad (56.8%) no fueron indígenas; las dos etnias más frecuentes fueron Náhuatl (19.1%) y Mixtecos (16.3%) seguido de Tlapanecos (7.6%). El nivel educativo fue 18.7% de analfabetismo, la primaria fue el nivel de educación más frecuente (24.4%) y los niveles de preparatoria y licenciatura fueron el segundo y tercero en frecuencia con 20.4% y 21.4% respectivamente y a pesar de la diferencia la prevalencia de fibrosis avanzada no fue estadísticamente significativa (**Figura 3**).

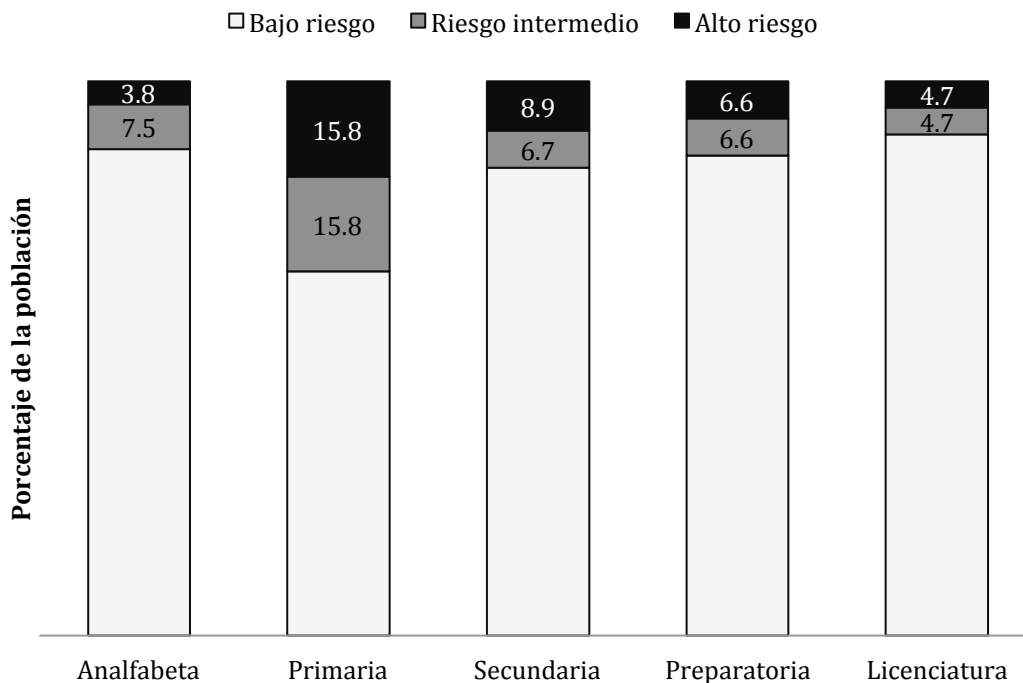


Fig. 3. Nivel educativo y grupos de riesgo para cirrosis de acuerdo con la medidas de rigidez hepática en kPa

Las principales ocupaciones fueron ama de casa (29.4%), empleado general (14.4%) y campesino (13.4%) con personas desempleadas reportadas de apenas el 3.01%. La historia de tabaquismo se reportó en 20.73% y solamente el 3.01% lo hizo con más de 10 cigarros al día; la historia de exposición a humo de leña estuvo presente en el 69.9%. La historia de transfusión de hemoderivados estuvo presente en 6.3% de la población. El consumo de alcohol se reporta en 11.7% el 5.68% reportó su consumo por más de 10 años (**Tabla 8**). La prevalencia de diabetes mellitus fue de 15%, y solamente una persona la reportó por más de 10 años. Se observaron niveles de hipertensión arterial en 50 sujetos (16.7%), la enfermedad arterial coronaria, referido como antecedente de infarto al miocardio, estuvo presente en el 2.67% y la dislipidemia en 17.1%. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud las categorías de IMC en nuestra población se distribuyó en bajo peso en 2 sujetos (0.7%), peso normal en 102 sujetos (34.1%), sobrepeso en 138 sujetos (46.2%), y obesos en 63 sujetos (21.1%) de los cuales cincuenta (16.7%) fueron clasificados en obesidad grado 1, once sujetos (3.7%) en obesidad grado 2 y sólo dos (0.7%) en obesidad grado 3. El promedio de IMC fue 27.34 ± 4.41 kg/m², el de índice cintura/cadera fue de 0.89 ± 0.05 y del índice cintura/talla fue de 0.6 ± 0.07 . El promedio de la presión arterial sistólica fue 112.7 ± 20.3 mmHg y de la presión diastólica de 72.8 ± 11.8 mmHg (**Tabla 8**).

Con respecto a la ET, la sonda M fue utilizada en 162 sujetos y la XL en 127 sujetos, 54.2% y 42.5% respectivamente. La medición fallida estuvo presente en 10 sujetos representado el 3.34% de la población estudiada (**Tabla 9**).

Tabla 8. Principales características clínicas de la población

Característica	Media (DE) o n (%)
Edad (años)	44.61 (17.1261)
Mujeres	187 (62.54%)
Etnia	
Mixteco	49 (16.3%)
Tlapaneco	23 (7.69%)
Náhuatl	57 (19.06%)
Mexicano	170 (56.85%)
Educación	
Analfabeta	56 (18.72%)
Primaria	73 (24.41%)
Secundaria	45 (15.05%)
Preparatoria	61 (20.40%)
Licenciatura	64 (21.40%)
Tabaquismo (IT)	62 (20.73%)
Más de 10 cigarros/día	9 (3.01%)
Historia de exposición a humo de leña	209 (69.89%)
Transfusiones	19 (6.35%)
Consumo de alcohol	35 (11.70%)
Más de 10 años	17 (5.68%)
Diabetes mellitus	45 (15.05%)
Más de 10 años	1 (0.33%)
Hipertensión arterial sistémica	50 (16.72%)
Enfermedad arterial coronaria	8 (2.67%)
Dislipidemia	51 (17.05%)
Peso (Kg)	64.61(12.9409)
Talla (m)	1.53 (0.0887)
IMC (kg/m ²)	27.44(4.4080))
Cintura (cm)	90.24 (10.4335)
Cadera (cm)	100.46 (9.0504)
Índice cintura/cadera	0.89 (0.0589)
Índice cintura/talla	0.6(0.0773)
Presión arterial sistólica (mmHg)	112.74 (20.2980)
Presión arterial diastólica (mmHg)	72.81 (11.7907)

La mayor parte de los sujetos se localizaron en el grupo de bajo riesgo para cirrosis representando el 81.27% (243 sujetos); el grupo de riesgo intermedio incluyó 24 representando 8.02% y en el grupo de alto riesgo fueron detectados 22 sujetos (7.35%) sin diferencia en género en el último grupo (11 hombre y 11 mujeres). La calidad de LSM resultó confiable en 172 sujetos (57.52%) o muy confiable en 63 sujetos (21.07%) y solamente 19.06% fueron poco confiables (57 sujetos) (**Tabla 9**). Los diez sujetos (3.34%) en los que la LSM falló fueron excluidos de análisis estadístico.

Tabla 9. Características de la elastografía transitoria

Característica	Media (DE) o n (%)
Tamaño de la sonda	
M	162 (54.18%)
XL	127 (42.47%)
Medición de elastografía transitoria	
Media ET (kPa)	5.53 (2.09)
<7 kPa (bajo riesgo)	243 (81.27%)
7 to 9 kPa (riesgo intermedio)	24 (8.02%)
> 9 kPa (alto riesgo)	22 (7.35%)
Índice IQR/M	0.230(0.2047)
No confiable	57 (19.06%)
Confiable	172 (57.52%)
Muy confiable	63 (21.07%)
Fallidos	10 (3.34%)

Tres fueron las variables que se asociaron con la medición de ET \geq 9 kPa: consumo de alcohol (OR 4.47, IC 95% 1.45 – 13.78, P=0.0167), IMC \geq 30 Kg/m² (OR 4.25, IC 95% 1.04 – 6.10, p=0.049), and diabetes mellitus history (OR 2.76, IC 95% 1.002 – 7.63, p=0.0419). En el análisis multivariado ajustado para consumo de alcohol, diabetes mellitus, IMC \geq 30

Kg/m², antecedente de transfusión de hemoderivados, nivel educativo, el IMC \geq 30 Kg/m² fue el único factor de riesgo para fibrosis hepática avanzada (OR 2.54, IC 95% 1.02 – 6.33, p=0.0460) (Tabla 10).

Tabla 10. Factores de riesgo para cirrosis hepática (elastografía transitoria \geq 9 kPa)

Variable	OR	Intervalo de confianza de 95%	Valor de p
Univariado			
Primaria	2.38	0.97 – 5.85	0.051
Indígena	0.75	0.30 – 1.86	0.6544
Consumo de alcohol	4.47	1.45 – 13.78	0.0167
Transfusión	1.76	0.37 – 8.39	0.359
IMC \geq 30 Kg/m ²	2.53	1.04 – 6.10	0.049
Diabetes mellitus	2.76	1.002 – 7.63	0.0419
Multivariado			
Consumo de alcohol	1.64	0.65 – 4.15	0.291
Transfusión	1.39	0.27 – 7.24	0.689
IMC \geq 30 Kg/m ²	2.53	1.02 – 6.32	0.046
Diabetes mellitus	2.55	0.89 – 7.34	0.081

XI. DISCUSIÓN

La cirrosis hepática es la décimo segunda causa de muerte en el mundo occidental por lo que se atribuyen 800,000 muertes cada año. En países en desarrollo, como México, la mayoría de los esfuerzos para detectar enfermedades no ocurren en áreas con accesibilidad limitada por su localización geográfica lo que dificulta su acceso de sistemas al cuidado de la salud. Consideramos necesario hacer una evaluación en esta población con

casi la mitad (48.56%) de su población indígena, joven (53.3% menor a 20 años), utilizando un procedimiento fácil y no invasivo tal como la ET lo ofrece.

Estudiamos a 299 sujetos y la prevalencia de cirrosis fue de 7.35% sin predominio de género. Los principales factores de riesgo para fibrosis avanzada en el análisis multivariado fue el IMC ≥ 30 kg/m² y correlacionó con la tendencia actual del incremento de esteatohepatitis no alcohólica como la principal causa hepatopatía crónica y, finalmente, cirrosis (159). El promedio de IMC en nuestra población fue de 27.44 kg/m² y comparada con otras poblaciones, como en Reino Unido en una población femenina de 1996 a 2001 en la cual Liu *et al* en 2010 describió que el IMC igual o mayor a 22.5 kg/m² fue asociado con un incremento del riesgo relativo ajustado en la incidencia de cirrosis hepática con incremento en 28% (RR 1.28, IC 95% 1.19 to 1.38, $p < 0.001$) por cada incremento de 5 unidades en el IMC (160); actualmente no existe información suficiente en población latina para establecer un punto de corte de IMC para aplicar en nuestra población. El nivel de educación o etnia no fueron considerados en la población británica descrita (161, 162).

Encontramos una prevalencia de datos compatibles con cirrosis por ET de 7.35%, similar a los encontrados en otros estudios como el realizado por Roulot *et al* en Bobigny, Francia, con una prevalencia de 8%.

Obtuvimos mayor rendimiento con la LSM con únicamente 10 mediciones fallidas (3.34% de los sujetos) comparados con otras series (157). Sin embargo las LSM no confiables se

presentaron en 19.1%, lo cual es superior comparado con otras series como la de Roulot *et al* con tan solo de 7.1%.

Las enfermedades crónicas y la pobreza están relacionadas. La gente pobre son más vulnerables por varias razones incluyendo mayor exposición a riesgos como el uso de Tabaco, consumo de alimentos de densa-energía y alto contenido en grasa, inactividad física y sobrepeso u obesidad, así como acceso disminuido a los servicios de salud; en todos los países la gente pobre son más susceptibles de morir después de desarrollar una enfermedad crónica. En países con moderados a altos ingresos, los pobres tienden a ser más obesos que adinerados, lo cual se ha visto como una paradoja (163). En Latinoamérica, especialmente en países con bajos a intermedios ingresos como México, el promedio de IMC es de 27 Kg/m², el sobrepeso y obesidad (IMC \geq 25) se observa en 65% y obesidad únicamente (IMC \geq 25) representan el 26% de la población Mexicana (163).

La cantidad de muertos alrededor del mundo proyectados debido a enfermedad no transmisibles en el año 2030 en países con bajos a moderados ingresos se incrementará de 13 millones en 2005 a cerca de los 19 millones (164) por lo que la cirrosis se convertirá en una de las más mortales y prevenibles enfermedades alrededor del globo terráqueo; este es el razonamiento para promover la detección temprana y modificación de los factores de riesgo.

Las principales limitaciones del presente estudio fueron la falta de toma de laboratorios debido a la dificultad de acceso a esta localidad y además de mantener en condiciones

ideales todas las muestras para ser procesadas en un laboratorio establecido; también fue que la muestra estudiada solo fue la que acudió a la convocatoria.

XII. CONCLUSIONES

La evaluación de fibrosis avanzada por ET en una población con un perfil socioeconómico diferente a la población promedio, mostró una mayor prevalencia de fibrosis avanzada comparado con los datos previamente disponibles en México pero fue comparable con otras series caucásicas utilizando únicamente este método.

La elastografía transitoria basada en ultrasonido es una herramienta útil, relativamente barata, fácil y rápida de realizar en población general, incluyendo a razas indígenas mexicanas, para hacer diagnóstico de fibrosis avanzada o cirrosis, y debe ser considerada como una alternativa viable en nuestro país.

El nivel educativo no fue un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis avanzada o cirrosis.

La obesidad se considera un factor de riesgo independiente para fibrosis avanzada para esta población. Es necesario realizar investigación futura para establecer las medidas preventivas en esta población vulnerable.

XIII. GLOSARIO

Cirrosis: desarrollo histológico de nódulos de regeneración rodeados por bandas fibrosas en respuesta a una lesión hepática crónica (4)

Población: proviene del latín *populatio*, -ōnis, se refiere a un conjunto de personas que habitan la Tierra o cualquier división geográfica de ella

Vulnerable: proviene del latín *vulnerabilis*, Adjetivo que significa: Que puede ser herido o recibir lesión, física o moralmente.

Población vulnerable: grupo de personas quienes su rango de posibilidades es muy limitado, y están frecuentemente sujetas a coerción en la toma de decisiones, o en quienes su habilidad para otorgar su consentimiento informado puede estar comprometido.

Subrogar: Del latín *subrogāre*, sustituir o poner a alguien o algo en lugar de otra persona o cosa.

XIV. ABREVIATURAS

A1-AT	Enfermedad de deficiencia de alfa1-antitripsina
AAM	anticuerpos antimitocondriales
APRI	Aspartate amino transferase to platelet ratio, índice aspartato aminotransferasa para las plaquetas
AST	Aspartato aminotransferasa
ALT	Alanino aminotransferasa
BUN	<i>Blood urea nitrogen</i> , Nitrógeno de urea sanguíneo
CBP	Cirrosis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CHC	Carcinoma hepatocelular
DE	Desviación estándar
EH	Esteatosis hepática
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
ELF	<i>European Liver Fibrosis panel</i> , Panel de Fibrosis Hepática Europeo
ET	Elastografía transitoria
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> , Administración de Medicamentos y Alimentos
GGT	Gamma-glutamilttransferasa
HAI	Hepatitis autoinmune
IASL	<i>International Association for the Study of the Liver</i> , Asociación Internacional para el Estudio del Hígado
IQR	<i>Interquartile range</i> , rango intercuartilar
kDA	Kilodalton(es)
kPa	Kilopascal(es)
LHID	Lesión hepática inducida por drogas
LNA	Límite normal alto
LSM	<i>Liver stiffness measurement</i> , medición de rigidez hepática
M	Mediana
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i> , metaloproteinasas de la matriz
NAFLD	Nonalcoholic fatty liver disease
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i> , factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGA	Apolipoproteína A1
PICP	<i>Procollagen type I carboxy-terminal peptide</i> , péptido carboxi-terminal de procolágeno tipo I
PIIINP	<i>Procollagen type III amino-terminal peptide</i> , péptido amino terminal de procolágeno tipo III
TC	Tomografía computada
TGF	<i>Transforming growth factor</i> , factor de crecimiento transformante
THO	Trasplante hepática ortotópico
TIMP	<i>Tissue inhibitor of metalloproteinase</i> , inhibidor tisular de metaloproteinasa
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
XL	<i>Extra-large</i> , extra grande

XV. REFERENCIAS

1. Kim, W. R., R. S. Brown, Jr., N. A. Terrault, and H. El-Serag. 2002. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* **36**: 227-242.
2. Browning, J. D., L. S. Szczepaniak, R. Dobbins, P. Nuremberg, J. D. Horton, J. C. Cohen, S. M. Grundy, and H. H. Hobbs. 2004. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* **40**: 1387-1395.
3. Adams, L. A., J. F. Lymp, J. St Sauver, S. O. Sanderson, K. D. Lindor, A. Feldstein, and P. Angulo. 2005. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* **129**: 113-121.
4. Schuppan, D., and N. H. Afdhal. 2008. Liver cirrhosis. *Lancet* **371**: 838-851.
5. . 2011. [Hepatitis C as a public health problem in Mexico]. *Salud Publica Mex* **53 Suppl 1**: S61-67.
6. Abenavoli, L., and M. Beaugrand. 2012. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* **11**: 172-178.
7. INEGI. 2006. Principales causas de mortalidad por sexo en México *In*. S. d. Salud, editor. INEGI México
8. Lozano, R. S., N 2007. Indicadores de Salud para el monitoreo de políticas públicas. *In VII Encuentro Internacional de Estadísticas de género para políticas públicas* R. Lozano, editor. SEP, México.
9. SINAIS, S. N. d. I. e. S. 2007. Base de datos de defunciones generales 1979-2007. *In*. S. U. d. I. p. l. V. E. SUIVE, editor, México
10. Cruces-Girón, R. G.-P., ME Rangel-Jiménez, AM Sandoval-Mex, AM 2008. Tratamiento de la Insuficiencia Hepática Crónica Secretaría de Salud México.
11. Diseases, N. I. o. D. a. D. a. K. 1994. Digestive diseases in the United States: epidemiology and impact, Bethesda, MD.
12. Statistics, N. C. f. H. 2005. Health, United States, 2005 With Chartbook in Trends in the Health of Americans. *In*, Hyattsville, Maryland.
13. Friedman, S. L., and M. B. Bansal. 2006. Reversal of hepatic fibrosis -- fact or fantasy? *Hepatology* **43**: S82-88.
14. Mallet, V., H. Gilgenkrantz, J. Serpaggi, V. Verkarre, A. Vallet-Pichard, H. Fontaine, and S. Pol. 2008. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* **149**: 399-403.
15. Bravo, A. A., S. G. Sheth, and S. Chopra. 2001. Liver biopsy. *N Engl J Med* **344**: 495-500.
16. Castera, L., I. Negre, K. Samii, and C. Buffet. 1999. Pain experienced during percutaneous liver biopsy. *Hepatology* **30**: 1529-1530.
17. Piccinino, F., E. Sagnelli, G. Pasquale, and G. Giusti. 1986. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* **2**: 165-173.
18. Van Thiel, D. H., J. S. Gavalier, H. Wright, and A. Tzakis. 1993. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center. *Transplantation* **55**: 1087-1090.
19. Hederstrom, E., L. Forsberg, C. H. Floren, and H. Prytz. 1989. Liver biopsy complications monitored by ultrasound. *J Hepatol* **8**: 94-98.

20. Reedy, D. W., A. T. Loo, and R. A. Levine. 1998. AST/ALT ratio \geq 1 is not diagnostic of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* **43**: 2156-2159.
21. Terry, R. 1952. Risks of needle biopsy of the liver. *Br Med J* **1**: 1102-1105.
22. Barbero-Villares, A., J. Mendoza Jimenez-Ridruejo, C. Taxonera, A. Lopez-Sanroman, R. Pajares, F. Bermejo, J. L. Perez-Calle, J. L. Mendoza, A. Algaba, R. Moreno-Otero, J. Mate, and J. P. Gisbert. 2012. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan(R)) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol* **47**: 575-579.
23. Bray, A. P., I. Barnova, R. Przemioslo, and C. T. Kennedy. 2012. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol* **166**: 1125-1127.
24. Arena, U., C. Stasi, A. Mannoni, M. Benucci, S. Maddali-Bongi, D. Cammelli, A. Assarat, F. Marra, and M. Pinzani. 2012. Liver stiffness correlates with methotrexate cumulative dose in patients with rheumatoid arthritis. *Dig Liver Dis* **44**: 149-153.
25. Chladek, J., M. Simkova, J. Vaneckova, M. Hroch, J. Vavrova, and P. Hulek. 2013. Assessment of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: a prospective evaluation of four serum fibrosis markers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* **27**: 1007-1014.
26. Berends, M. A., J. Snoek, E. M. de Jong, J. H. Van Krieken, R. J. de Knegt, M. G. van Oijen, P. C. van de Kerkhof, and J. P. Drenth. 2007. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int* **27**: 639-645.
27. Wai, C. T., J. K. Greenson, R. J. Fontana, J. D. Kalbfleisch, J. A. Marrero, H. S. Conjeevaram, and A. S. Lok. 2003. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **38**: 518-526.
28. Castera, L., J. Vergniol, J. Foucher, B. Le Bail, E. Chanteloup, M. Haaser, M. Darriet, P. Couzigou, and V. De Ledinghen. 2005. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* **128**: 343-350.
29. Kelleher, T. B., S. H. Mehta, R. Bhaskar, M. Sulkowski, J. Astemborski, D. L. Thomas, R. E. Moore, and N. H. Afdhal. 2005. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol* **43**: 78-84.
30. Islam, S., L. Antonsson, J. Westin, and M. Lagging. 2005. Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scand J Gastroenterol* **40**: 867-872.
31. Lackner, C., G. Struber, B. Liegl, S. Leibl, P. Ofner, C. Bankuti, B. Bauer, and R. E. Stauber. 2005. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **41**: 1376-1382.
32. Schiavon, L. L., J. L. Schiavon, R. J. Filho, J. P. Sampaio, V. P. Lanzoni, A. E. Silva, and M. L. Ferraz. 2007. Simple blood tests as noninvasive markers of liver fibrosis in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **46**: 307-314.
33. Singal, A. G., L. V. Thomassen, D. R. Gretch, and M. C. Shuhart. 2011. Use of the AST to platelet ratio index in HCV/HIV co-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther* **33**: 566-577.
34. Lieber, C. S., D. G. Weiss, T. R. Morgan, and F. Paronetto. 2006. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol* **101**: 1500-1508.

35. Lin, Z. H., Y. N. Xin, Q. J. Dong, Q. Wang, X. J. Jiang, S. H. Zhan, Y. Sun, and S. Y. Xuan. 2011. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* **53**: 726-736.
36. Myers, R. P., M. De Torres, F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, F. Charlotte, and T. Poynard. 2003. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* **48**: 146-153.
37. Myers, R. P., Y. Benhamou, F. Imbert-Bismut, V. Thibault, M. Bochet, F. Charlotte, V. Ratziu, F. Bricaire, C. Katlama, and T. Poynard. 2003. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *Aids* **17**: 721-725.
38. Rossi, E., L. Adams, A. Prins, M. Bulsara, B. de Boer, G. Garas, G. MacQuillan, D. Speers, and G. Jeffrey. 2003. Validation of the FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients. *Clin Chem* **49**: 450-454.
39. Halfon, P., M. Bourliere, R. Deydier, D. Botta-Fridlund, C. Renou, A. Tran, I. Portal, I. Allemand, J. J. Bertrand, A. Rosenthal-Allieri, M. Rotily, C. Sattonet, T. Benderitter, M. C. Saint Paul, H. P. Bonnot, G. Penaranda, C. Degott, M. F. Masseyeff, and D. Ouzan. 2006. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* **101**: 547-555.
40. Poynard, T., F. Imbert-Bismut, M. Munteanu, D. Messous, R. P. Myers, D. Thabut, V. Ratziu, A. Mercadier, Y. Benhamou, and B. Hainque. 2004. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* **3**: 8.
41. Imbert-Bismut, F., V. Ratziu, L. Pieroni, F. Charlotte, Y. Benhamou, and T. Poynard. 2001. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* **357**: 1069-1075.
42. Halfon, P., F. Imbert-Bismut, D. Messous, G. Antoniotti, D. Benchetrit, P. Cart-Lamy, G. Delaporte, D. Doutheau, T. Klump, M. Sala, D. Thibaud, E. Trepo, D. Thabut, R. P. Myers, and T. Poynard. 2002. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol* **1**: 3.
43. Poynard, T., J. Bruix, E. R. Schiff, M. Diago, T. Berg, R. Moreno-Otero, A. C. Lyra, F. Carrilho, L. H. Griffel, N. Boparai, R. Jiang, M. Burroughs, C. A. Brass, and J. K. Albrecht. 2013. Improved inflammatory activity with peginterferon alfa-2b maintenance therapy in non-cirrhotic prior non-responders: a randomized study. *J Hepatol* **58**: 452-459.
44. Naveau, S., G. Gaude, A. Asnacios, H. Agostini, A. Abella, N. Barri-Ova, B. Dauvois, S. Prevot, Y. Ngo, M. Munteanu, A. Balian, M. Njike-Nakseu, G. Perlemuter, and T. Poynard. 2009. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* **49**: 97-105.
45. Adams, L. A., M. Bulsara, E. Rossi, B. DeBoer, D. Speers, J. George, J. Kench, G. Farrell, G. W. McCaughan, and G. P. Jeffrey. 2005. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* **51**: 1867-1873.
46. Becker, L., W. Salameh, A. Sferruzza, K. Zhang, R. ng Chen, R. Malik, R. Reitz, I. Nasser, and N. H. Afdhal. 2009. Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**: 696-701.

47. Sheth, S. G., S. L. Flamm, F. D. Gordon, and S. Chopra. 1998. AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* **93**: 44-48.
48. Imperiale, T. F., A. T. Said, O. W. Cummings, and L. J. Born. 2000. Need for validation of clinical decision aids: use of the AST/ALT ratio in predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **95**: 2328-2332.
49. Giannini, E., D. Risso, F. Botta, B. Chiarbonello, A. Fasoli, F. Malfatti, P. Romagnoli, E. Testa, P. Ceppa, and R. Testa. 2003. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* **163**: 218-224.
50. Vallet-Pichard, A., V. Mallet, B. Nalpas, V. Verkarre, A. Nalpas, V. Dhalluin-Venier, H. Fontaine, and S. Pol. 2007. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* **46**: 32-36.
51. Sterling, R. K., E. Lissen, N. Clumeck, R. Sola, M. C. Correa, J. Montaner, S. S. M, F. J. Torriani, D. T. Dieterich, D. L. Thomas, D. Messinger, and M. Nelson. 2006. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* **43**: 1317-1325.
52. Shah, A. G., A. Lydecker, K. Murray, B. N. Tetri, M. J. Contos, and A. J. Sanyal. 2009. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7**: 1104-1112.
53. Angulo, P., J. M. Hui, G. Marchesini, E. Bugianesi, J. George, G. C. Farrell, F. Enders, S. Saksena, A. D. Burt, J. P. Bida, K. Lindor, S. O. Sanderson, M. Lenzi, L. A. Adams, J. Kench, T. M. Therneau, and C. P. Day. 2007. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* **45**: 846-854.
54. Poynard, T., A. Aubert, P. Bedossa, A. Abella, S. Naveau, F. Paraf, and J. C. Chaput. 1991. A simple biological index for detection of alcoholic liver disease in drinkers. *Gastroenterology* **100**: 1397-1402.
55. Oberti, F., E. Valsesia, C. Pilette, M. C. Rousselet, P. Bedossa, C. Aube, Y. Gallois, H. Rifflet, M. Y. Maiga, D. Penneau-Fontbonne, and P. Cales. 1997. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* **113**: 1609-1616.
56. Koda, M., Y. Matunaga, M. Kawakami, Y. Kishimoto, T. Suou, and Y. Murawaki. 2007. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **45**: 297-306.
57. Forns, X., S. Ampurdanes, J. M. Llovet, J. Aponte, L. Quinto, E. Martinez-Bauer, M. Bruguera, J. M. Sanchez-Tapias, and J. Rodes. 2002. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* **36**: 986-992.
58. Guzelbulut, F., Z. A. Cetinkaya, M. Sezikli, B. Yasar, S. Ozkara, and A. O. Ovunc. 2011. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* **22**: 279-285.
59. Adler, M., B. Gulbis, C. Moreno, S. Evrard, G. Verset, P. Golstein, B. Frotscher, N. Nagy, and P. Thiry. 2008. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI, FibroIndex and Forns index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology* **47**: 762-763; author reply 763.
60. Halfon, P., Y. Bacq, A. De Muret, G. Penaranda, M. Bourliere, D. Ouzan, A. Tran, D. Botta, C. Renou, M. C. Brechot, C. Degott, and V. Paradis. 2007. Comparison of test

- performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* **46**: 395-402.
61. Cales, P., F. Oberti, S. Michalak, I. Hubert-Fouchard, M. C. Rousselet, A. Konate, Y. Gallois, C. Ternisien, A. Chevaller, and F. Lunel. 2005. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* **42**: 1373-1381.
 62. Leroy, V., M. N. Hilleret, N. Sturm, C. Trocme, J. C. Renversez, P. Faure, F. Morel, and J. P. Zarski. 2007. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* **46**: 775-782.
 63. Mehta, P., R. Ploutz-Snyder, J. Nandi, S. R. Rawlins, S. O. Sanderson, and R. A. Levine. 2008. Diagnostic accuracy of serum hyaluronic acid, FIBROSpect II, and YKL-40 for discriminating fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* **103**: 928-936.
 64. Patel, K., S. C. Gordon, I. Jacobson, C. Hezode, E. Oh, K. M. Smith, J. M. Pawlotsky, and J. G. McHutchison. 2004. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* **41**: 935-942.
 65. Patel, K., D. R. Nelson, D. C. Rockey, N. H. Afdhal, K. M. Smith, E. Oh, K. Hettinger, M. Vallee, A. Dev, M. Smith-Riggs, and J. G. McHutchison. 2008. Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* **6**: 242-247.
 66. Rosenberg, W. M., M. Voelker, R. Thiel, M. Becka, A. Burt, D. Schuppan, S. Hubscher, T. Roskams, M. Pinzani, and M. J. Arthur. 2004. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* **127**: 1704-1713.
 67. Niemela, O., J. E. Blake, and H. Orrego. 1992. Serum type I collagen propeptide and severity of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* **16**: 1064-1067.
 68. Gallorini, A., M. Plebani, P. Pontisso, L. Chemello, M. Masiero, G. Mantovani, and A. Alberti. 1994. Serum markers of hepatic fibrogenesis in chronic hepatitis type C treated with alfa-2A interferon. *Liver* **14**: 257-264.
 69. Montalto, G., M. Soresi, F. Aragona, S. Tripi, A. Carroccio, G. Anastasi, C. Magliarisi, E. Barresi, and A. Notarbartolo. 1996. [Procollagen III and laminin in chronic viral hepatopathies]. *Presse Med* **25**: 59-62.
 70. Remmel, T., H. Remmel, and V. Salupere. 1996. Aminoterminal propeptide of type III procollagen and hyaluronan in patients with primary biliary cirrhosis: markers of fibrosis in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* **11**: 1016-1020.
 71. Nyberg, A., U. Lindqvist, and A. Engstrom-Laurent. 1992. Serum hyaluronan and aminoterminal propeptide of type III procollagen in primary biliary cirrhosis: relation to clinical symptoms, liver histopathology and outcome. *J Intern Med* **231**: 485-491.
 72. Babbs, C., A. Smith, L. P. Hunt, B. P. Rowan, N. Y. Haboubi, and T. W. Warnes. 1988. Type III procollagen peptide: a marker of disease activity and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Lancet* **1**: 1021-1024.
 73. Teare, J. P., D. Sherman, S. M. Greenfield, J. Simpson, G. Bray, A. P. Catterall, I. M. Murray-Lyon, T. J. Peters, R. Williams, and R. P. Thompson. 1993. Comparison of serum procollagen III peptide concentrations and PGA index for assessment of hepatic fibrosis. *Lancet* **342**: 895-898.
 74. Trinchet, J. C., D. J. Hartmann, D. Pateron, M. Laarif, P. Callard, G. Ville, and M. Beaugrand. 1991. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in

- chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* **12**: 139-144.
75. Niemela, O., J. Risteli, J. E. Blake, L. Risteli, K. V. Compton, and H. Orrego. 1990. Markers of fibrogenesis and basement membrane formation in alcoholic liver disease. Relation to severity, presence of hepatitis, and alcohol intake. *Gastroenterology* **98**: 1612-1619.
76. Nouchi, T., T. M. Worner, S. Sato, and C. S. Lieber. 1987. Serum procollagen type III N-terminal peptides and laminin P1 peptide in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* **11**: 287-291.
77. Gabrielli, G. B., F. Capra, M. Casaril, S. Squarzone, P. Tognella, R. Dagradi, E. De Maria, R. Colombari, R. Corrocher, and G. De Sandre. 1997. Serum laminin and type III procollagen in chronic hepatitis C. Diagnostic value in the assessment of disease activity and fibrosis. *Clin Chim Acta* **265**: 21-31.
78. Giannini, E., S. Cagliaris, P. Ceppa, D. Risso, P. B. Lantieri, and R. Testa. 2001. Serum pro-collagen III peptide levels are related to lobular necrosis in untreated patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **13**: 137-141.
79. Raedsch, R., A. Stiehl, R. Waldherr, G. Mall, K. Gmelin, R. Gotz, S. Walker, P. Czygan, and B. Kommerell. 1982. Procollagen-type III-peptide serum concentrations in chronic persistent and chronic active hepatitis and in cirrhosis of the liver and their diagnostic value. *Z Gastroenterol* **20**: 738-743.
80. Plebani, M., A. Giacomini, A. Floreani, M. Chiaramonte, G. Soffiati, R. Naccarato, and A. Burlina. 1990. Biochemical markers of hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis. *Ric Clin Lab* **20**: 269-274.
81. Stefanovic, B., C. Hellerbrand, M. Holcik, M. Briendl, S. Aliehaber, and D. A. Brenner. 1997. Posttranscriptional regulation of collagen alpha1(I) mRNA in hepatic stellate cells. *Mol Cell Biol* **17**: 5201-5209.
82. Mal, F., D. J. Hartmann, J. C. Trinchet, F. Lacombe, G. Ville, and M. Beaugrand. 1988. [Serum laminin and portal pressure in alcoholic cirrhosis. A study of 39 patients]. *Gastroenterol Clin Biol* **12**: 841-844.
83. Hahn, E., G. Wick, D. Pencev, and R. Timpl. 1980. Distribution of basement membrane proteins in normal and fibrotic human liver: collagen type IV, laminin, and fibronectin. *Gut* **21**: 63-71.
84. Yokoya, Y., K. Iwata, Y. Muragaki, C. Shiota, Y. Morimoto, M. Inoue, H. Itoh, S. Nishioka, and A. Ooshima. 1992. Concentration of serum laminin and type IV collagen in liver diseases assayed by a sandwich enzyme-immunoassay using monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta* **210**: 109-118.
85. George, D. K., G. A. Ramm, N. I. Walker, L. W. Powell, and D. H. Crawford. 1999. Elevated serum type IV collagen: a sensitive indicator of the presence of cirrhosis in haemochromatosis. *J Hepatol* **31**: 47-52.
86. Yabu, K., K. Kiyosawa, H. Mori, A. Matsumoto, K. Yoshizawa, E. Tanaka, and S. Furuta. 1994. Serum collagen type IV for the assessment of fibrosis and resistance to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol* **29**: 474-479.
87. Murawaki, Y., Y. Ikuta, K. Okamoto, M. Koda, and H. Kawasaki. 2001. Diagnostic value of serum markers of connective tissue turnover for predicting histological staging and grading in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* **36**: 399-406.

88. Ueno, T., S. Inuzuka, T. Torimura, H. Oohira, H. Ko, K. Obata, M. Sata, H. Yoshida, and K. Tanikawa. 1992. Significance of serum type-IV collagen levels in various liver diseases. Measurement with a one-step sandwich enzyme immunoassay using monoclonal antibodies with specificity for pepsin-solubilized type-IV collagen. *Scand J Gastroenterol* **27**: 513-520.
89. Castera, L., D. J. Hartmann, F. Chapel, C. Guettier, F. Mall, T. Lons, J. P. Richardet, S. Grimbert, O. Morassi, M. Beaugrand, and J. C. Trinchet. 2000. Serum laminin and type IV collagen are accurate markers of histologically severe alcoholic hepatitis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* **32**: 412-418.
90. Xie, J., K. OuYang, and T. Su. 1998. [Serum type IV collagen and laminin in patients with chronic hepatitis and its clinical significance]. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* **23**: 93-96.
91. Matsumoto, S., K. Yamamoto, T. Nagano, R. Okamoto, N. Ibuki, M. Tagashira, and T. Tsuji. 1999. Immunohistochemical study on phenotypical changes of hepatocytes in liver disease with reference to extracellular matrix composition. *Liver* **19**: 32-38.
92. Misaki, M., T. Shima, Y. Yano, Y. Sumita, U. Kano, T. Murata, S. Watanabe, and S. Suzuki. 1990. Basement membrane-related and type III procollagen-related antigens in serum of patients with chronic viral liver disease. *Clin Chem* **36**: 522-524.
93. Annoni, G., M. Colombo, M. C. Cantaluppi, B. Khlaf, P. Lampertico, and M. Rojkind. 1989. Serum type III procollagen peptide and laminin (Lam-P1) detect alcoholic hepatitis in chronic alcohol abusers. *Hepatology* **9**: 693-697.
94. Kondo, M., S. J. Miszputen, M. M. Leite-mor, and E. R. Parise. 1995. The predictive value of serum laminin for the risk of variceal bleeding related to portal pressure levels. *Hepatogastroenterology* **42**: 542-545.
95. Korner, T., J. Kropf, and A. M. Gressner. 1996. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value. *J Hepatol* **25**: 684-688.
96. Korner, T., J. Kropf, and A. M. Gressner. 1996. [The clinical value of laminin determination in advanced liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr* **121**: 965-970.
97. Collazos, J., F. Diaz, and J. Genolla. 1993. Serum concentrations of laminin in cirrhosis of the liver. *Gut* **34**: 974-976.
98. Capra, F., M. Casaril, G. B. Gabrielli, P. Tognella, A. Rizzi, L. Dolci, R. Colombari, P. Mezzelani, R. Corrocher, and G. De Sandre. 1993. alpha-Interferon in the treatment of chronic viral hepatitis: effects on fibrogenesis serum markers. *J Hepatol* **18**: 112-118.
99. Fabris, P., F. Marranconi, L. Bozzola, M. R. Biasin, F. De Lazzari, M. Plebani, P. Benedetti, G. Tositti, G. Pellizzer, C. Stecca, and F. de Lalla. 1999. Fibrogenesis serum markers in patients with chronic hepatitis C treated with alpha-IFN. *J Gastroenterol* **34**: 345-350.
100. Pares, A., R. Deulofeu, A. Gimenez, L. Caballeria, M. Bruguera, J. Caballeria, A. M. Ballesta, and J. Rodes. 1996. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* **24**: 1399-1403.
101. Pontinha, N., H. Pessequeiro, and H. Barros. 1999. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in asymptomatic chronic viral hepatitis B. *Scand J Clin Lab Invest* **59**: 343-347.
102. Guechot, J., R. E. Poupon, and R. Poupon. 1995. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. *J Hepatol* **22**: 103-106.
103. Guechot, J., L. Serfaty, A. M. Bonnand, O. Chazouilleres, R. E. Poupon, and R. Poupon. 2000. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. *J Hepatol* **32**: 447-452.

104. Fontana, R. J., Z. D. Goodman, J. L. Dienstag, H. L. Bonkovsky, D. Naishadham, R. K. Sterling, G. L. Su, M. Ghosh, and E. C. Wright. 2008. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* **47**: 789-798.
105. Laine, F., C. Bendavid, R. Moirand, S. Tessier, M. Perrin, A. Guillygomarc'h, D. Guyader, E. Calon, A. Renault, P. Brissot, B. Turlin, and Y. Deugnier. 2004. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology* **39**: 1639-1646.
106. Malik, R., M. Chang, K. Bhaskar, I. Nasser, M. Curry, D. Schuppan, V. Byrnes, and N. Afdhal. 2009. The clinical utility of biomarkers and the nonalcoholic steatohepatitis CRN liver biopsy scoring system in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* **24**: 564-568.
107. Guechot, J., A. Loria, L. Serfaty, P. Giral, J. Giboudeau, and R. Poupon. 1995. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: effect of alpha-interferon therapy. *J Hepatol* **22**: 22-26.
108. Tran, A., S. Benzaken, M. C. Saint-Paul, E. Guzman-Granier, P. Hastier, C. Pradier, E. M. Barjoan, N. Demuth, F. Longo, and P. Rampal. 2000. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **12**: 989-993.
109. Kasahara, A., N. Hayashi, K. Mochizuki, M. Oshita, K. Katayama, M. Kato, M. Masuzawa, H. Yoshihara, M. Naito, T. Miyamoto, A. Inoue, A. Asai, T. Hijioka, H. Fusamoto, and T. Kamada. 1997. Circulating matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as serum markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Relationship to interferon response. *J Hepatol* **26**: 574-583.
110. Walsh, K. M., P. Timms, S. Campbell, R. N. MacSween, and A. J. Morris. 1999. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases - 1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as noninvasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis. *Dig Dis Sci* **44**: 624-630.
111. Boeker, K. H., C. I. Haberkorn, D. Michels, P. Flemming, M. P. Manns, and R. Lichtinghagen. 2002. Diagnostic potential of circulating TIMP-1 and MMP-2 as markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chim Acta* **316**: 71-81.
112. Ueno, T., S. Tamaki, H. Sugawara, S. Inuzuka, T. Torimura, M. Sata, and K. Tanikawa. 1996. Significance of serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in various liver diseases. *J Hepatol* **24**: 177-184.
113. Chung, Y. H., J. A. Kim, B. C. Song, G. C. Lee, M. S. Koh, Y. S. Lee, S. G. Lee, and D. J. Suh. 2000. Expression of transforming growth factor-alpha mRNA in livers of patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Cancer* **89**: 977-982.
114. Harada, K., G. Shiota, and H. Kawasaki. 1999. Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver* **19**: 318-325.
115. Nelson, D. R., R. P. Gonzalez-Peralta, K. Qian, Y. Xu, C. G. Marousis, G. L. Davis, and J. Y. Lau. 1997. Transforming growth factor-beta 1 in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* **4**: 29-35.
116. Bedossa, P., T. Poynard, P. Mathurin, G. Lemaigre, and J. C. Chaput. 1993. Transforming growth factor beta 1: in situ expression in the liver of patients with chronic hepatitis C treated with alpha interferon. *Gut* **34**: S146-147.

117. Roulot, D., H. Durand, T. Coste, J. Rautureau, A. D. Strosberg, R. Benarous, and S. Marullo. 1995. Quantitative analysis of transforming growth factor beta 1 messenger RNA in the liver of patients with chronic hepatitis C: absence of correlation between high levels and severity of disease. *Hepatology* **21**: 298-304.
118. Ikura, Y., H. Morimoto, M. Ogami, H. Jomura, N. Ikeoka, and M. Sakurai. 1997. Expression of platelet-derived growth factor and its receptor in livers of patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol* **32**: 496-501.
119. Shiraishi, T., S. Morimoto, E. Koh, K. Fukuo, and T. Ogihara. 1994. Increased release of platelet-derived growth factor from platelets in chronic liver disease. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **32**: 5-9.
120. Takahashi, H., N. Ono, Y. Eguchi, T. Eguchi, Y. Kitajima, Y. Kawaguchi, S. Nakashita, I. Ozaki, T. Mizuta, S. Toda, S. Kudo, A. Miyoshi, K. Miyazaki, and K. Fujimoto. 2010. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int* **30**: 538-545.
121. Sandrin, L., M. Tanter, J. L. Gennisson, S. Catheline, and M. Fink. 2002. Shear elasticity probe for soft tissues with 1-D transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* **49**: 436-446.
122. Sandrin, L., B. Fourquet, J. M. Hasquenoph, S. Yon, C. Fournier, F. Mal, C. Christidis, M. Ziol, B. Poulet, F. Kazemi, M. Beaugrand, and R. Palau. 2003. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* **29**: 1705-1713.
123. Kettaneh, A., P. Marcellin, C. Douvin, R. Poupon, M. Ziol, M. Beaugrand, and V. de Ledinghen. 2007. Features associated with success rate and performance of FibroScan measurements for the diagnosis of cirrhosis in HCV patients: a prospective study of 935 patients. *J Hepatol* **46**: 628-634.
124. Ziol, M., A. Handra-Luca, A. Kettaneh, C. Christidis, F. Mal, F. Kazemi, V. de Ledinghen, P. Marcellin, D. Dhumeaux, J. C. Trinchet, and M. Beaugrand. 2005. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* **41**: 48-54.
125. Talwalkar, J. A., D. M. Kurtz, S. J. Schoenleber, C. P. West, and V. M. Montori. 2007. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**: 1214-1220.
126. Friedrich-Rust, M., M. F. Ong, S. Martens, C. Sarrazin, J. Bojunga, S. Zeuzem, and E. Herrmann. 2008. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* **134**: 960-974.
127. Adebajo, C. O., J. A. Talwalkar, J. J. Poterucha, W. R. Kim, and M. R. Charlton. 2012. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis in patients with recurrent hepatitis C virus after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* **18**: 323-331.
128. Millionig, G., S. Friedrich, S. Adolf, H. Fonouni, M. Golriz, A. Mehrabi, P. Stiefel, G. Poschl, M. W. Buchler, H. K. Seitz, and S. Mueller. 2010. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure. *J Hepatol* **52**: 206-210.
129. Castera, L., J. Foucher, P. H. Bernard, F. Carvalho, D. Allaix, W. Merrouche, P. Couzigou, and V. de Ledinghen. 2010. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* **51**: 828-835.
130. Myers, R. P., G. Pomier-Layrargues, R. Kirsch, A. Pollett, M. Beaton, M. Levstik, A. Duarte-Rojo, D. Wong, P. Crotty, and M. Elkashab. 2012. Discordance in fibrosis staging

- between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe. *J Hepatol* **56**: 564-570.
131. de Ledinghen, V., V. W. Wong, J. Vergniol, G. L. Wong, J. Foucher, S. H. Chu, B. Le Bail, P. C. Choi, F. Chermak, K. K. Yiu, W. Merrouche, and H. L. Chan. 2012. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement: comparison between M and XL probe of FibroScan(R). *J Hepatol* **56**: 833-839.
132. Wong, V. W., J. Vergniol, G. L. Wong, J. Foucher, A. W. Chan, F. Chermak, P. C. Choi, W. Merrouche, S. H. Chu, S. Pesque, H. L. Chan, and V. de Ledinghen. 2012. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* **107**: 1862-1871.
133. Roulot, D., S. Czernichow, H. Le Clesiau, J. L. Costes, A. C. Vergnaud, and M. Beaugrand. 2008. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. *J Hepatol* **48**: 606-613.
134. Arena, U., F. Vizzutti, G. Corti, S. Ambu, C. Stasi, S. Bresci, S. Moscarella, V. Boddi, A. Petrarca, G. Laffi, F. Marra, and M. Pinzani. 2008. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. *Hepatology* **47**: 380-384.
135. Gaia, S., S. Carenzi, A. L. Barilli, E. Bugianesi, A. Smedile, F. Brunello, A. Marzano, and M. Rizzetto. 2011. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* **54**: 64-71.
136. Mueller, S., G. Millonig, L. Sarovska, S. Friedrich, F. M. Reimann, M. Pritsch, S. Eisele, F. Stickel, T. Longerich, P. Schirmacher, and H. K. Seitz. 2010. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* **16**: 966-972.
137. Tapper, E. B., E. B. Cohen, K. Patel, B. Bacon, S. Gordon, E. Lawitz, D. Nelson, I. A. Nasser, T. Challies, and N. Afdhal. 2012. Levels of alanine aminotransferase confound use of transient elastography to diagnose fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* **10**: 932-937 e931.
138. Ochi, H., M. Hirooka, Y. Koizumi, T. Miyake, Y. Tokumoto, Y. Soga, F. Tada, M. Abe, Y. Hiasa, and M. Onji. 2012. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* **56**: 1271-1278.
139. Merchante, N., A. Rivero-Juarez, F. Tellez, D. Merino, M. Jose Rios-Villegas, M. Marquez-Solero, M. Omar, J. Macias, A. Camacho, M. Perez-Perez, J. Gomez-Mateos, A. Rivero, and J. Antonio Pineda. 2012. Liver stiffness predicts clinical outcome in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated liver cirrhosis. *Hepatology* **56**: 228-238.
140. Cescon, M., A. Colecchia, A. Cucchetti, E. Peri, L. Montrone, G. Ercolani, D. Festi, and A. D. Pinna. 2012. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* **256**: 706-712; discussion 712-703.
141. Wang, Q. B., H. Zhu, H. L. Liu, and B. Zhang. 2012. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology* **56**: 239-247.
142. Yin, M., J. A. Talwalkar, K. J. Glaser, A. Manduca, R. C. Grimm, P. J. Rossman, J. L. Fidler, and R. L. Ehman. 2007. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**: 1207-1213 e1202.

143. Huwart, L., C. Sempoux, E. Vicaut, N. Salameh, L. Annet, E. Danse, F. Peeters, L. C. ter Beek, J. Rahier, R. Sinkus, Y. Horsmans, and B. E. Van Beers. 2008. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* **135**: 32-40.
144. Ferraioli, G., C. Tinelli, B. Dal Bello, M. Zicchetti, G. Filice, and C. Filice. 2012. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* **56**: 2125-2133.
145. Harbin, W. P., N. J. Robert, and J. T. Ferrucci, Jr. 1980. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology* **135**: 273-283.
146. Aube, C., F. Oberti, N. Korali, M. A. Namour, D. Loisel, J. Y. Tanguy, E. Valsesia, C. Pilette, M. C. Rousselet, P. Bedossa, H. Rifflet, M. Y. Maiga, D. Penneau-Fontbonne, C. Caron, and P. Cales. 1999. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* **30**: 472-478.
147. Gaiani, S., L. Gramantieri, N. Venturoli, F. Piscaglia, S. Siringo, A. D'Errico, G. Zironi, W. Grigioni, and L. Bolondi. 1997. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* **27**: 979-985.
148. Liu, C. H., S. J. Hsu, J. W. Lin, J. J. Hwang, C. J. Liu, P. M. Yang, M. Y. Lai, P. J. Chen, J. H. Chen, J. H. Kao, and D. S. Chen. 2007. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C by splenic Doppler impedance index. *Clin Gastroenterol Hepatol* **5**: 1199-1206 e1191.
149. Sebastiani, G., P. Halfon, L. Castera, S. Pol, D. L. Thomas, A. Mangia, V. Di Marco, M. Pirisi, M. Voiculescu, M. Guido, M. Bourliere, F. Noventa, and A. Alberti. 2009. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* **49**: 1821-1827.
150. Sebastiani, G., A. Vario, M. Guido, F. Noventa, M. Plebani, R. Pistis, A. Ferrari, and A. Alberti. 2006. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* **44**: 686-693.
151. Tsochatzis, E. A., K. S. Gurusamy, S. Ntaoula, E. Cholongitas, B. R. Davidson, and A. K. Burroughs. 2011. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol* **54**: 650-659.
152. Jung, K. S., and S. U. Kim. 2012. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* **18**: 163-173.
153. Parkes, J., I. N. Guha, S. Harris, W. M. Rosenberg, and P. J. Roderick. 2012. Systematic review of the diagnostic performance of serum markers of liver fibrosis in alcoholic liver disease. *Comp Hepatol* **11**: 5.
154. Ahern, J., S. Galea, A. Hubbard, and A. Karpati. 2008. Population vulnerabilities and capacities related to health: a test of a model. *Soc Sci Med* **66**: 691-703.
155. . 2013. Enciclopedia Guerrerense. Guerrero Cultural Siglo XXI A.C. *In*.
156. Castera, L., X. Forns, and A. Alberti. 2008. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* **48**: 835-847.
157. Roulot, D., J. L. Costes, J. F. Buyck, U. Warzocha, N. Gambier, S. Czernichow, H. Le Clesiau, and M. Beaugrand. 2011. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut* **60**: 977-984.

158. Boursier, J., J. P. Zarski, V. de Ledinghen, M. C. Rousselet, N. Sturm, B. Lebaill, I. Fouchard-Hubert, Y. Gallois, F. Oberti, S. Bertrais, and P. Cales. 2013. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* **57**: 1182-1191.
159. Mendez-Sanchez, N., E. Garcia-Villegas, B. Merino-Zeferino, S. Ochoa-Cruz, A. R. Villa, H. Madrigal, R. A. Kobashi-Margain, Y. Gutierrez-Grobe, N. Chavez-Tapia, G. Ponciano-Rodriguez, and M. Uribe. 2010. Liver diseases in Mexico and their associated mortality trends from 2000 to 2007: A retrospective study of the nation and the federal states. *Ann Hepatol* **9**: 428-438.
160. Liu, B., A. Balkwill, G. Reeves, and V. Beral. 2010. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *Bmj* **340**: c912.
161. Dreyer, G., S. Hull, R. Mathur, A. Chesser, and M. M. Yaqoob. 2013. Progression of chronic kidney disease in a multi-ethnic community cohort of patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*.
162. Frierson, G. M., E. N. Howard, L. E. DeFina, T. M. Powell-Wiley, and B. L. Willis. 2013. Effect of race and socioeconomic status on cardiovascular risk factor burden: the Cooper Center Longitudinal Study. *Ethn Dis* **23**: 35-42.
163. Organization, W. H. 2009. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks.
164. Nugent, R. 2008. Chronic diseases in developing countries: health and economic burdens. *Ann N Y Acad Sci* **1136**: 70-79.