



ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN®) EN EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS HEPÁTICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS



**Instituto
de Salud
Carlos III**

Ministerio de Ciencia e Innovación

A|e Agencia de Evaluación
I|S de Tecnologías Sanitarias

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia e Innovación
Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4
28029 MADRID (ESPAÑA)
Tels.: 91 822 20 05
Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:
<http://publicaciones.administracion.es>

Para obtener este informe de forma gratuita en internet (formato pdf):
http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion_fomento/publicaciones_agencia/publicaciones.jsp#Informes%20publicos%20de%20evaluacion

EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación
N.I.P.O.: 477-09-010-X

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dirección AETS

Antonio Sarría Santamera

Autores

Cristina Asensio del Barrio

M.º del Mar Polo de Santos

Setefilla Luengo Matos

Luis M.º Sánchez Gómez

Raimundo Alcázar Alcázar

Documentación

Raimundo Alcázar Alcázar

Edición, maquetación y difusión

Antonio Hernández Torres

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por el Proyecto de Investigación de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, titulado Evaluación de la Elastografía de Transición (FibroScan®) como nuevo método diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. PI07/90061.

Para citar este informe

Asensio del Barrio C, Polo de Santos M. M., Luengo Matos S, Sánchez Gómez L, Alcázar Alcázar R. "Elastografía de Transición (FibroScan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: revisión sistemática y meta-análisis". IPE 59/09. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2009.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INAHTA STRUCTURED SUMMARY	12
I. INTRODUCCIÓN	17
I.1. FIBROSIS HEPÁTICA	17
I.2. DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. BIOPSIA	18
I.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA	19
I.4. LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN COMO NUEVA TÉCNICA DIAGNÓSTICA DE FIBROSIS HEPÁTICA	22
I.5. OTRAS NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE FIBROSIS HEPÁTICA...	25
I.6. DETECCIÓN DE LA ET COMO NUEVA TECNOLOGÍA SANITARIA	25
II. OBJETIVO DEL ESTUDIO	26
III. METODOLOGÍA	27
III.1. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	27
III.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	27
III.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	28
III.4. EXTRACCIÓN DE DATOS	29
III.5. ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS	29
III.5.1. Análisis cualitativo de los estudios incluidos	29
III.5.2. Análisis cuantitativo o meta-análisis	29
IV. RESULTADOS	31
IV.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	31
IV.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	32
IV.3. ANÁLISIS CUALITATIVO	33
IV.4. ANÁLISIS CUANTITATIVO O META-ANÁLISIS	35
IV.4.1. Meta-análisis de los datos de la ET para diagnóstico de fibrosis $F \geq 1$...	35
IV.4.2. Meta-análisis de los datos de la ET para $F \geq 2$	36
IV.4.3. Meta-análisis de los datos de la ET para $F \geq 3$	39
IV.4.4. Meta-análisis de los datos de la ET para F4	42
V. DISCUSIÓN	48
VI. CONCLUSIONES	59
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO I. BASES DE DATOS Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	69
ANEXO II. CUESTIONARIO QUADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD	71
ANEXO III. ARTÍCULOS EXCLUIDOS	72
ANEXO IV. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	73
ANEXO V. TABLAS DE EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	74
ANEXO VI. DATOS PRIMARIOS DE LOS ESTUDIOS	104
ANEXO VII. OTROS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS...	106

TABLAS

Tabla 1. Algunos índices compuestos para el diagnóstico de fibrosis hepática..	20
Tabla 2. Resumen del meta-análisis de la ET para fibrosis hepática.	46
Tabla 3. Puntos de corte del FibroScan® utilizados para cada estadio de fibrosis. ...	46
Tabla 4. Resumen de los estimadores diagnósticos agregados del FibroScan®. ...	47
Tabla 5. Resumen de los estimadores diagnósticos agregados para pacientes con HCC.....	47
Tabla 6. Referencias excluidas.....	72
Tabla 7. Valoración de la calidad de los estudios aplicando el QUADAS. ..	73
Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión.	74
Tabla 9. Datos del FibroScan®.....	80
Tabla 10. Datos de la biopsia.	87
Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos.....	92
Tabla 12. Rendimiento diagnóstico de la ET.	100
Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de otros test diagnósticos.....	103
Tabla 14. Resultados del FibroScan® de cada estudio.	104

FIGURAS

Figura 1. Proceso de selección de estudios.	31
Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios mediante el cuestionario QUADAS.....	32
Figura 3. Curva SROC de FibroScan® para $F \geq 1$	36
Figura 4. Representación en el plano ROC de los estudios para $F \geq 2$	37
Figura 5. Curva SROC de la ET para un $F \geq 2$, excluyendo los dos <i>outliers</i>	37
Figura 6. Curva SROC de la ET para $F \geq 2$ en pacientes con HCC.....	38
Figura 7. Curva SROC de la ET para $F \geq 2$ en HCC, excluyendo el <i>outlier</i> . ..	39
Figura 8. Curva SROC de la ET para $F \geq 3$	39
Figura 9. Curva SROC de la ET para $F \geq 3$ en pacientes con HCC.	40
Figura 10. Estimadores diagnósticos de la ET para $F \geq 3$ en pacientes con HCC ...	41
Figura 11. Curva SROC de la ET para F4.	42
Figura 12. Curva SROC de la ET para F4 en pacientes con HCC, excluyendo los dos <i>outliers</i>	43
Figura 13. Estimadores diagnósticos de la ET para F4 en pacientes con HCC, excluyendo los dos <i>outliers</i>	44
Figura 14. Curva SROC de la ET para F4 en el subgrupo de estudios publicados como artículos originales.	45
Figura 15. Curva SROC de la ET para F4 en el subgrupo de estudios publicados como <i>abstracts</i>	45
Figura 16. Estimadores diagnósticos de la ET para $F \geq 1$	106
Figura 17. Estimadores agregados de S, E y LR de la ET para $F \geq 2$	107
Figura 18. S, E y LR de la ET en HCC para $F \geq 2$	108
Figura 19. S, E, LR y DOR de la ET para $F \geq 3$	109
Figura 20. Estimadores diagnósticos de la ET para F4.	110
Figura 21. Sensibilidad y especificidad de la ET para F4 en el plano ROC.	112
Figura 22. S y LR- de la ET para F4 en pacientes con HCC.	112
Figura 23. Curva SROC de la ET para F4 en pacientes con HCC.	113

LISTA DE LAS ABREVIATURAS MÁS UTILIZADAS

(en orden alfabético)

AUC-SROC	Área Bajo la Curva SROC
CBP	Cirrosis Biliar Primaria
DOR	<i>Odds Ratio</i> Diagnóstica
E	Especificidad
ECO	Ecografía
EHNA	Enfermedad Hepática No Alcohólica
ET	Elastografía de Transición (FibroScan®)
Ex	Exactitud Diagnóstica
FN	Falsos Negativos
FP	Falsos Positivos
HCB	Hepatitis Crónica B
HCC	Hepatitis Crónica C
IC 95%	Intervalo de Confianza al 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
LR+	<i>Positive Likelihood Ratio</i>
LR-	<i>Negative Likelihood Ratio</i>
PR	Prueba de Referencia
S	Sensibilidad
SROC	Curva ROC Sumaria
TC	Tomografía Computerizada
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VN	Verdadero Negativo
VP	Verdadero Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

RESUMEN

ANTECEDENTES

La elastografía de transición (ET) (FibroScan®) es un nuevo método diagnóstico no invasivo que utiliza vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para evaluar el grado de fibrosis hepática. La técnica podría beneficiar a gran número de pacientes como posible alternativa a la biopsia hepática.

OBJETIVO

Analizar la evidencia científica sobre la efectividad y seguridad de la ET en el diagnóstico de la fibrosis hepática en relación con la biopsia hepática y valorar el previsible impacto del uso de la prueba.

MÉTODO

Revisión sistemática de la literatura científica y meta-análisis. La identificación de estudios se realizó utilizando las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Database of Abstract of Reviews of Effects, Economic Evaluation Database y Health Technology Assessment Database del CRD de la Universidad de York. Se consultó, igualmente, el Índice Médico Español, HSRproj, Web of Science, SciSearch, y otras bases de datos accesibles a través de DATASTAR como PASCAL, EMCare, Elsevier BIOBASE, CAB Global Health o MEDITEC, así como bases de datos de *abstracts* de congresos. También se revisaron los sitios web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, tanto de ámbito nacional como internacional, a través de INAHTA, y los de las principales sociedades científicas y revistas relacionadas con la tecnología de interés. Por último, se realizó también una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. La selección de términos para la búsqueda respondió a la combinación de términos libres y términos controlados en las bases que disponían de tesoro.

La selección de estudios se realizó hasta marzo de 2008, sin restricción del tamaño muestral ni de idioma. Se incluyó todo tipo de diseño de estudio que evaluara la efectividad diagnóstica y la seguridad de la ET en pacientes diagnosticados de cualquier patología hepática en los que se hubiera utilizado la ET como procedimiento para valorar la fibrosis hepática y la biopsia hepática como prueba de referencia. Como medidas de resultado se recogieron: Indicadores de efectividad diagnóstica en términos de Verdaderos Positivos, Verdaderos Negativos, Falsos Positivos y Falsos Negativos. Igualmente, se valoraron los índices de Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valores Predictivos Positivo y Negativo (VPP, VPN), Cocientes de probabilidad de un resultado positivo y negativo (LR+, LR-), Exactitud diagnóstica (Ex), *Odds Ratio* Diagnóstica (DOR) y los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Como indicadores de seguridad de la prueba se recogieron las posibles complicaciones o efectos adversos causados por la aplicación de la ET.

Los criterios de exclusión considerados fueron estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución, estudios con datos insuficientes sobre efectividad diagnóstica de la ET y estudios a propósito de un caso.

La identificación y selección de los estudios, así como la extracción de los datos se realizó de forma exhaustiva e independiente por dos revisores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. La calidad de los estudios se evaluó utilizando el cuestionario QUADAS.

Se realizó en primer lugar un análisis cualitativo de los datos y, posteriormente, un meta-análisis utilizando el modelo de efectos aleatorios. Se estimaron las tablas de contingencia de los estudios a partir de los parámetros diagnósticos correspondientes (S, E, VPP, VPN) para cada nivel de fibrosis hepática. Cuando en un mismo nivel se disponía de diferentes *cut-offs*, el meta-análisis se realizó con los datos correspondientes al punto de corte considerado como óptimo. El nivel de fibrosis se estableció, de acuerdo a la escala METAVIR (o en su defecto, realizando la equivalencia correspondiente), como fibrosis leve ($F \geq 1$); fibrosis significativa ($F \geq 2$), fibrosis avanzada ($F \geq 3$) y cirrosis ($F4$). La representación de los pares (S, 1-E) en el plano ROC se utilizó para valorar la presencia de efecto umbral, y el coeficiente de correlación de Spearman (*rho*) para su confirmación estadística. Igualmente, se analizó la heterogeneidad mediante los *forest plots* de S, E, LR_s y DOR para los distintos niveles de fibrosis, junto con el test Chi-cuadrado para S y E y el test Q de Cochran para los LR_s. También se estudió el Índice de inconsistencia I^2 . Cuando se observó un efecto umbral evidente, los resultados se expresaron como el área bajo la curva ROC (AUC-SROC) y el punto Q*; mientras que en ausencia de dicho efecto se calcularon, además, los índices agregados de S, E, LR_s y DOR, con sus IC 95%. En los casos en que se detectaron *outliers* se repitió el análisis excluyendo dichos estudios. También se realizó un análisis de subgrupos seleccionando los estudios con pacientes con hepatitis C crónica (HCC) para determinar si existían diferencias en el rendimiento diagnóstico de la ET en esta patología frente al conjunto de patologías hepáticas. Por último, se realizó una meta-regresión para valorar si el formato de publicación (artículo original o *abstract*) tenía influencia en los resultados globales, estudiando el coeficiente y su significación, y a través del DOR relativo y su IC 95%. Como unidad de análisis se consideró al paciente. Para el análisis cuantitativo se utilizó el programa MetaDiSc, versión 1.4.

RESULTADOS

La revisión incluye un total de veintiséis publicaciones (23 artículos y 3 *abstracts*), de las 372 referencias inicialmente identificadas, todas ellas series de casos. De acuerdo al cuestionario QUADAS la calidad de los estudios se consideró buena. La revisión cuenta con 3.365 pacientes estudiados entre noviembre de 1995 y septiembre de 2007. Únicamente un estudio se realizó en niños, con una media de edad de 9,5 años, en el resto el rango osciló entre 16 y 86 años. La causa de fibrosis hepática más frecuente fue HCC con o sin coinfección por VIH o VHB, aunque también hubo otras causas como colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune, hemocromatosis o enfermedad de Wilson.

Respecto a la ET, el tiempo medio de realización fue inferior a 5 minutos. El número de mediciones válidas para considerar apropiada la prueba osciló entre 5 y 20. La tasa de aciertos de la ET fue superior al 60%. En 13 estudios se excluyeron pacientes debido a una ET defectuosa. Únicamente 3 estudios informaron sobre la

concordancia inter/intra-observador al realizar la ET, obteniendo un coeficiente de correlación intraclase o un índice Kappa superiores a 0,95.

No se describieron efectos secundarios en ninguno de los estudios seleccionados para la revisión.

La correlación entre la elasticidad medida con ET y la fibrosis diagnosticada mediante biopsia se analizó en 25 estudios. De estos, en 21 se describió una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Un total de 7 estudios confirmaron la relación entre ET y biopsia, y el incremento significativo de la elasticidad en función del estadio de fibrosis. La longitud de la muestra de la biopsia hepática fue muy variable (rango 2-60 mm). La mayoría de los estudios utilizaron la escala METAVIR para medir el grado de fibrosis hepática. El porcentaje de pacientes con F0-1 varió entre el 18-65%; con F2 entre 15,4-50%; con F3-4 entre 12,5-54%; y con cirrosis (F4) entre 8-38.

Los meta-análisis realizados para estudiar la capacidad de la ET para discriminar los distintos estadios de fibrosis fueron los siguientes:

— Meta-análisis para diagnóstico de fibrosis $F \geq 1$:

Se incluyeron 4 estudios ($N=288$) con un *cut-off* mediano=6,10 kPa. Se observó la presencia de efecto umbral ($rho=0,80$) y de heterogeneidad estadísticamente significativa para la E y LR+ y se descartó heterogeneidad significativa para la S (Chi-cuadrado=5,10; $p=0,165$), el LR- (Cochran-Q=4,15; $p=0,246$) y para la DOR (Cochran-Q=3,22; $p=0,359$), confirmada por el estadístico I^2 (41,2% para S, 27,2% para LR-, y 6,7% para DOR). Los valores de S, LR- y DOR agregados fueron 0,81 (IC 95%: 0,74-0,87), 0,24 (0,16-0,37) y 23,09 (8,74-60,98) respectivamente. El valor del AUC-SROC fue 0,899 y del punto Q^* 0,830.

— Meta-análisis para diagnóstico de fibrosis $F \geq 2$:

Se incluyeron 18 estudios ($N=2.288$) con un *cut-off* mediano=7,70 kPa. Se descartó la presencia de efecto umbral ($rho=0,161$) existiendo gran heterogeneidad entre estudios para todos los estimadores diagnósticos, confirmada estadísticamente ($p < 0,001$; $I^2=57\%$ para DOR y $>80\%$ para S, E y LRs). Se observó la presencia de dos *outliers* que fueron excluidos repitiéndose de nuevo el análisis ($N=2.122$). El *cut-off* mediano se incrementó a 7,90 kPa. Se observó, igualmente, ausencia de efecto umbral ($rho=0,096$) y gran heterogeneidad significativa para todos los estimadores diagnósticos. Después de ajustar los datos a una curva SROC, se obtuvo un valor del AUC-SROC de 0,896 y del punto Q^* de 0,827.

Para valorar posibles diferencias en el rendimiento de la ET en el estadio $F \geq 2$, se realizó un meta-análisis incluyendo únicamente los 8 estudios ($N=860$) que incluían pacientes con HCC, coinfectados o no con VHB o VIH. En este caso, no se observó efecto umbral, pero sí gran heterogeneidad ($p < 0,001$) para todos los estimadores, con un AUC-SROC de 0,888 y punto Q^* de 0,819.

Después de excluir un *outlier* encontrado, se repitió el análisis ($N=788$) con un *cut-off* mediano de 8,50. Los resultados fueron similares, ausencia de efecto umbral y gran heterogeneidad para todos los estimadores excepto para la DOR, cuyo valor agregado fue de 22,21 (11,33-43,55). Los valores de la curva SROC obtenidos fueron AUC=0,893 y punto $Q^*=0,824$.

— Meta-análisis para diagnóstico de fibrosis F \geq 3:

Se incluyeron 15 estudios (N=1.695) con un *cut-off* mediano=10,30 kPa. Se observó un ligero efecto umbral ($rho=0,39$) y gran heterogeneidad entre estudios para todos los estimadores diagnósticos ($p<0,001$). Los valores de la curva SROC obtenidos fueron AUC=0,896 y punto Q*=0,828.

El meta-análisis realizado con los 4 estudios (N=410) que sólo incluían pacientes con HCC coinfectados o no con VHB o VIH, descartó la presencia de efecto umbral ($rho=0,20$) y de heterogeneidad estadística ($p>0,05$) entre estudios para todos los estimadores. Los valores agregados de S, LR+, LR- y DOR fueron de 0,82 (0,74-0,89), 7,50 (4,35-12,91), 0,21 (0,14-0,31) y 35,66 (19,23-66,14), respectivamente. El valor del AUC-SROC fue de 0,916 y del punto Q* fue de 0,849.

— Meta-análisis para diagnóstico de fibrosis F4:

Se incluyeron 20 estudios (N=3.052) con un *cut-off* mediano de 15,60 kPa. Se descartó presencia de efecto umbral ($rho=0,145$) aunque se detectó gran heterogeneidad entre estudios para todos los estimadores diagnósticos ($p<0,001$). Los valores de la curva SROC obtenidos fueron AUC=0,954 y punto Q*=0,896.

El análisis realizado con los 8 estudios (N=834) que sólo incluían pacientes con HCC coinfectados o no con VHB o VIH con estadio F4, descartó efecto umbral y heterogeneidad para S y LR-, mientras que persistió la heterogeneidad ($p<0,001$) para E, LR+ y DOR. El valor agregado de S fue de 0,89 (0,84-0,93) y de LR- de 0,16 (0,09-0,26). Con la representación gráfica se detectaron 2 *outliers* que se excluyeron del estudio y se repitió el análisis (N=757) con un *cut-off* mediano de 14,55. Se observó un marcado efecto umbral ($rho=0,696$) y ausencia de heterogeneidad significativa entre estudios para todos los estimadores excepto para la E ($p=0,013$). El valor del AUC-SROC fue de 0,968 y del punto Q* de 0,917.

Por último, la meta-regresión realizada incluyendo el formato de publicación (artículos originales o *abstracts*) como covariable en el modelo, mostró que influía de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$) sobre la DOR. El valor del DOR relativo fue de 8,76 (1,81-42,42).

Tabla resumen del meta-análisis de la ET para fibrosis hepática

Estadio de fibrosis	Nº de estudios	n	Coefficiente Spearman	Contraste de homogeneidad	AUC-SROC	LI del AUC-SROC	LS del AUC-SROC	Punto Q*
F \geq 1	4	288	0,80	p<0,001 para E y LR+ p>0,05 para S, LR- y DOR	0,899	0,8376	0,9606	0,830
F \geq 2	16	2.122	0,096	p<0,001	0,896	0,8715	0,9213	0,827
F \geq 3	15	1.695	0,390	p<0,001	0,896	0,8537	0,9391	0,828
F4	20	3.052	0,145	p<0,001	0,953	0,9263	0,9815	0,896
F \geq 2, HCC	7	788	0,393	p<0,001	0,893	0,8513	0,9345	0,824
F \geq 3, HCC	4	410	0,200	p>0,05	0,916	0,8759	0,9567	0,849
F4, HCC	6	757	0,696	p<0,001 para E p>0,05 para S, LR+ y DOR	0,968	0,9504	0,9856	0,917

n= número de pacientes; LI= límite inferior y LS= límite superior del IC 95% del AUC-SROC.

CONCLUSIONES

- 1) La evidencia científica actual sobre la ET indica que es una prueba adecuada para el diagnóstico de fibrosis hepática de distintas etiologías, especialmente para confirmar la presencia de cirrosis. En los pacientes diagnosticados de cirrosis mediante FibroScan® se podría evitar la realización de biopsia. Sin embargo, su utilidad para discriminar entre los estadios bajos e intermedios de fibrosis es limitada.
- 2) Para alcanzar el máximo rigor en los resultados del FibroScan®, la exploración deberá realizarse siguiendo las especificaciones del fabricante. Se están realizando mejoras tecnológicas encaminadas a resolver algunas de las limitaciones surgidas en la utilización de la tecnología como nuevas sondas para exploraciones de sujetos obesos o adecuadas a espacios intercostales pequeños.
- 3) El uso de FibroScan® podría evitar la realización de biopsias en un número importante de pacientes, reduciendo el riesgo asociado a dicha prueba.
- 4) La ET es una prueba segura, bien aceptada por los pacientes, que no se asocia a complicaciones ni efectos adversos.
- 5) La introducción del FibroScan® como tecnología diagnóstica en los servicios de salud no supone cambios organizativos relevantes. La ET puede realizarse, además de a nivel hospitalario, en consultas especializadas ya que es una tecnología fácil de realizar y no necesita ser aplicada por personal médico.
- 6) El FibroScan® no es una tecnología cara. Se espera que su utilización se acompañe de una reducción de costes aunque son necesarios estudios que evalúen su posible coste-efectividad o coste-utilidad.
- 7) Sería conveniente estudiar el uso de la ET junto con otros biomarcadores séricos para poder valorar adecuadamente la efectividad diagnóstica de este uso combinado.
- 8) Debido a la seguridad y la buena aceptación por parte del paciente, la ET podría ser una buena herramienta para estudiar fibrosis hepática en niños y para el cribado de pacientes de alto riesgo.
- 9) Igualmente sería necesario explorar otras posibles indicaciones clínicas del FibroScan®, como su capacidad pronóstica y su repercusión en la toma de decisiones terapéuticas. Es previsible que el FibroScan® pueda utilizarse para seleccionar los pacientes que deben someterse a tratamiento e indicar el momento óptimo para iniciar dicho tratamiento. Además, la ET podría llegar a ser la técnica de elección para el seguimiento de la fibrosis y la monitorización del tratamiento, valorando la progresión o regresión de la fibrosis.

INAHTA Structured Summary

Title: TRANSIENT ELASTOGRAPHY (FIBROSCAN®) FOR THE DIAGNOSIS OF LIVER FIBROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS.

Author(s): Asensio del Barrio C, Polo de Santos MM, Luengo Matos S, Sánchez Gómez LM, Alcázar Alcázar R. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Agency for Health Technology Assessment). **Contact:** Asensio del Barrio C. **Date:** July 2009. **Pages:** 113. **References:** 163. **Price:** 20 €. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **ISBN:** 978-84-95463-54-8. **Technology:** Transient Elastography (FibroScan®). **Keywords:** Transient elastography, FibroScan, Liver fibrosis, Meta-analysis, Systematic review, and Non-invasive diagnosis.

BACKGROUND

Transient elastography (TE) (FibroScan®) is a new non-invasive diagnostic method which uses low frequency vibration and ultrasound to assess the degree of liver fibrosis. This technique could benefit a great number of patients as an alternative to hepatic biopsy.

OBJECTIVE

To study the scientific evidence regarding effectiveness and safety of TE in the diagnosis of liver fibrosis as compared to hepatic biopsy, and assess the foreseeable impact of using this test.

METHODS

Systematic review of scientific literature and meta-analysis. Studies were identified using the following databases: MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Economic Evaluation Database and Health Technology Assessment Database of the CRD of the University of York. In addition, the Índice Médico Español, HSRproj, Web of Science, SciSearch, and other databases available through DATASTAR such as PASCAL, EMCare, Elsevier BIOBASE, CAB Global Health or MEDITEC, as well as databases including abstracts of Congresses were also consulted. Web sites from Health Technology Assessment Agencies, both National and International, were also consulted through INAHTA, as well as the main scientific Societies and journals related to the technology of interest. Lastly, a manual search of the bibliographic references of the chosen articles was also carried out. The selection of terms for the search was a combination of free terms and controlled terms in the databases which have a thesaurus available.

Studies were selected up to March 2008, without any language or sample size restriction. All study designs evaluating diagnostic effectiveness and safety of TE in patients diagnosed with any hepatic pathology where TE was used as a procedure to assess liver fibrosis and a hepatic biopsy was used as a reference test were included. The following outcome measures were noted: Indicators of diagnostic effectiveness in terms of True Positive, True Negative, False Positive and False Negative values. At the same time the Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Positive and Negative Predictive

Values (PPV, NPV), positive and negative Likelihood Ratios (LR+, LR-), Diagnostic Accuracy (Ex), Diagnostic Odds Ratio (DOR) with their corresponding 95% confidence intervals (95% CI) were extracted. Possible complications or adverse effects caused by using TE were considered as test safety indicators.

The exclusion criteria included duplicated studies or studies outdated by later studies from the same institution, studies with insufficient data on the diagnostic effectiveness of TE and case reports.

Identification and selection of studies, as well as data extraction, were carried out exhaustively and independently by two reviewers. Disagreements were resolved by consensus. The quality of studies was evaluated using the QUADAS questionnaire.

Firstly, a qualitative analysis of the data was carried out, followed by a meta-analysis using the random effects model. Contingency tables for the studies were estimated using the corresponding diagnostic parameters (Se, Sp, PPV, NPV) for each stage of liver fibrosis. When different cut-offs were available for the same stage, the meta-analysis was done with the data corresponding to the optimal cut-off value. The fibrosis stage was established, according to the METAVIR scale (or, failing this, using the corresponding equivalence), such that mild fibrosis ($F \geq 1$); significant fibrosis ($F \geq 2$), advanced fibrosis ($F \geq 3$) and cirrhosis ($F4$). Graphical representation of the pairs (Se, 1-Sp) in the ROC plane was used to assess the presence of a threshold effect, and the Spearman correlation coefficient (*rho*) for statistical confirmation. Also, heterogeneity was assessed using forest plots of Se, Sp, LRs and DOR for the different levels of fibrosis, together with the Chi-squared test for Se and Sp and Cochran's Q test for LRs. The inconsistency index I^2 was also studied. When a threshold effect was evident, the results were expressed as the area under the ROC curve (AUC-SROC) and the Q^* point; when such effect was absent, the pooled indices for Se, Sp, LRs and DOR with their 95% CI were also calculated. In cases where outliers were detected, the analysis was repeated excluding these studies. A subgroup analysis was also carried out selecting studies with chronic hepatitis C (CHC) patients to determine whether there were differences in the diagnostic performance of TE in this pathology as compared to the whole of hepatic pathologies. Lastly, a meta-regression was performed to assess whether the publication format (original article or abstract) had any influence on the overall results, studying the coefficient and its significance, and using the relative DOR and its 95% CI. The patient was considered the analysis unit. Version 1.4 of MetaDiSc was used for the quantitative analysis.

RESULTS

The review includes a total of twenty six publications (23 articles and 3 abstracts), of the 372 references initially identified, all of them being case series. According to the QUADAS questionnaire, the quality of the studies was good. The review includes 3,365 patients studied between November 1995 and September 2007. Only one study was carried out with children, with a mean age of 9.5, among the rest, the age ranged between 16 and 86 years old. The most frequent cause of liver fibrosis was CHC with or without co-infection with HIV or HBV, although there were also other causes such as sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, haemochromatosis or Wilson's disease.

With regards to TE, the average performance time was less than 5 minutes. The number of valid measures which allow the test to be considered appropriate was between 5 and 20. The success rate of TE was over 60%. Patients were excluded in 13 studies due to a failure in the TE measurements. Only 3 studies provided information regarding inter/intra observer agreement when carrying out a TE, obtaining an intra-class correlation coefficient or Kappa Index greater than 0.95.

None of the studies chosen for this review described secondary effects.

The correlation between elasticity measured using TE and fibrosis diagnosed using a biopsy was analysed in 25 studies. Twenty one of these described a statistically significant correlation ($p < 0.05$). A total of 7 studies confirmed the relationship between TE and biopsy, and the significant increase in elasticity as a function of fibrosis stage. The length of the hepatic biopsy sample was very variable (range 2-60 mm). Most studies used the METAVIR scale to measure the degree of liver fibrosis. The percentage of patients with F0-1 varied between 18-65%; with F2 between 15.4-50%; with F3-4 between 12.5-54%; and with cirrhosis (F4) between 8-38%.

The following meta-analyses were carried out to study the ability of TE to discriminate different fibrosis stages:

— Meta-analysis for fibrosis diagnosis $F \geq 1$:

4 studies were included ($N=288$) with a median cut-off=6.10 kPa. A threshold effect was observed ($r_{ho}=0.80$) and statistically significant heterogeneity for Sp and LR+, significant heterogeneity for Se (Chi-squared=5.10; $p=0.165$), LR- (Cochran-Q=4.15; $p=0.246$) and for DOR (Cochran-Q=3.22; $p=0.359$) was ruled out, confirmed using the I^2 statistic (41.2% for Se, 27.2% for LR-, and 6.7% for DOR). The pooled values of Se, LR- and DOR were 0.81 (95% CI: 0.74-0.87), 0.24 (0.16-0.37) and 23.09 (8.74-60.98) respectively. The value of AUC-SROC was 0.899 and Q^* point 0.830.

— Meta-analysis for fibrosis diagnosis $F \geq 2$:

18 studies were included ($N=2,288$) with a median cut-off=7.70 kPa. A threshold effect was ruled out ($r_{ho}=0.161$), with great heterogeneity among studies for all the diagnostic estimators, statistically confirmed ($p < 0.001$; $I^2=57\%$ for DOR and $>80\%$ for Se, Sp and LRs). Two outliers were observed which were excluded and a new analysis was carried out ($N=2,122$). The median cut-off increased to 7.90 kPa. No threshold effect was again observed ($r_{ho}=0.096$) and significant heterogeneity was again observed for all diagnostic estimators. After adjusting data to a SROC curve, an AUC-SROC value of 0.896 and Q^* point of 0.827 were observed.

To assess possible TE performance differences in the $F \geq 2$ stage, a meta-analysis was carried out including only the 8 studies ($N=860$) which included CHC patients, co-infected or not with HBV or HIV. In this case, no threshold effect was observed, but there was great heterogeneity ($p < 0.001$) for all estimators, with an AUC-SROC of 0.888 and Q^* point of 0.819.

After excluding an outlier which was encountered, the analysis was repeated ($N=788$) with a median cut-off of 8.50 kPa. The results were similar; no threshold effect and great heterogeneity for all estimators except DOR, with a pooled value of 22.21 (11.33-43.55). The SROC curve values were AUC=0.892 and Q^* point=0.823.

— Meta-analysis for fibrosis diagnosis F \geq 3:

15 studies were included (N=1,695) with a median cut-off=10.30 kPa. A slight threshold effect was observed ($rbo=0.39$) and great heterogeneity between studies for all diagnostic estimators ($p<0.001$). The values of the SROC curve were AUC=0.896 and Q* point=0.827.

The meta-analysis carried out with the 4 studies (N=410) which only included CHC patients co-infected or not with HBV or HIV, ruled out the presence of a threshold effect ($rbo=0.20$) and statistical heterogeneity ($p>0.05$) between studies for all estimators. The pooled values for Se, LR+, LR- and DOR were 0.82 (0.74-0.89), 7.50 (4.35-12.91), 0.21 (0.14-0.31) and 35.66 (19.23-66.14), respectively. The value for AUC-SROC was 0.916 and Q* point was 0.849.

— Meta-analysis for fibrosis diagnosis F4:

20 studies were included (N=3,052) with a median cut-off of 15.60 kPa. Threshold effect was ruled out ($rbo=0.145$) although great heterogeneity between studies for all diagnostic estimators was observed ($p<0.001$). The values of the SROC curve were AUC=0.953 and Q* point=0.896.

The analysis performed with 8 studies (N=834) which included only CHC patients co-infected or not with HVB or HIV with stage F4, ruled out a threshold effect and heterogeneity for Se and LR-, while heterogeneity for Sp, LR+ and DOR persisted ($p<0.001$). The pooled value for Se was 0.89 (0.84-0.93) and for LR- of 0.16 (0.09-0.26). With the graphical representation, 2 outliers were detected and excluded from the study, and the analysis was repeated (N=757) with a median cut-off of 14.55 kPa. A significant threshold effect was observed ($rbo=0.696$) and no significant heterogeneity was found between studies for all estimators except Sp ($p=0.013$). The value of AUC-SROC was 0.968 and Q* point was 0.917.

Lastly, the meta-regression carried out including the publication format (original articles or abstracts) as a co-variable in the model, showed that there was a statistically significant influence ($p<0,001$) on the DOR value. The relative DOR value was 8.76 (1.81-42.42).

Summary table of meta-analyses of TE for liver fibrosis.

Fibrosis stage	Number studies	n	Spearman Coefficient	Homogeneity contrast	AUC-SROC	LL of AUC-SROC	UL of AUC-SROC	Q* point
F\geq1	4	288	0.80	p<0.001 for Sp & LR+ p>0.05 for Se, LR- & DOR	0.899	0.838	0.961	0.830
F\geq2	16	2,122	0.096	p<0.001	0.896	0.872	0.921	0.827
F\geq3	15	1,695	0.390	p<0.001	0.896	0.854	0.939	0.828
F4	20	3,052	0.145	p<0.001	0.953	0.926	0.982	0.896
F\geq2. CHC	7	788	0.393	p<0.001	0.893	0.851	0.935	0.824
F\geq3. CHC	4	410	0.200	p>0.05	0.916	0.876	0.957	0.849
F4. CHC	6	757	0.696	p<0.001 for Sp p>0.05 for Se, LR+ & DOR	0.968	0.950	0.986	0.917

n=number of patients; LL=lower limit and UL=upper limit of 95% CI of AUC-SROC.

CONCLUSIONS

- 1) Current scientific evidence regarding TE shows that it is a valid technology for diagnosing liver fibrosis due to different aetiologies, especially to confirm the presence of cirrhosis. In patients diagnosed with cirrhosis using FibroScan®, the performance of a biopsy could be avoided. However, its use to discern between early and intermediate stages of fibrosis is limited.
- 2) To achieve maximum accuracy in results using FibroScan®, the procedure should be carried out following the manufacturer's indications. Technological improvements are being carried out to try to resolve some of the limitations which have appeared in using this technology, such as new probes to use with obese patients or for individuals with small intercostal spaces.
- 3) The use of FibroScan® could avoid using biopsies in a significant number of patients, thus reducing the risk associated with such test.
- 4) TE is a safe test, well accepted by patients, and not associated with complications nor adverse effects.
- 5) The introduction of FibroScan® as a diagnostic technology in health services does not imply relevant organizational changes. TE could be carried out, as well as at the hospital level, in specialised consultations as it is an easily carried out procedure and does not need to be performed by medical personnel.
- 6) FibroScan® is not an expensive technology. It is foreseeable that its use will lead to a reduction in costs, although cost-effectiveness and cost-utility studies are needed to assess this.
- 7) It would be advisable to study the use of TE with other serum biomarkers to properly assess its diagnostic effectiveness in this combined use.
- 8) Due to its safety and good acceptance by the patient, TE could be a useful tool to study liver fibrosis in children and to screen for high risk patients.
- 9) At the same time, other possible clinical indications for FibroScan® should be explored, such as its prognostic capability and its repercussion in therapeutic decision-making. It is foreseeable that FibroScan® could be used to select patients which should undergo treatment and indicate the best time to begin such treatment. In addition, TE could become the chosen technique to follow up fibrosis and monitor treatment, assessing fibrosis progression or regression.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. FIBROSIS HEPÁTICA

La fibrosis hepática es un problema de salud grave asociado a una importante morbi-mortalidad. Constituye la vía final común en la evolución de múltiples patologías hepáticas, cuyo estadio último es la cirrosis. La fibrosis se produce como consecuencia de una respuesta exagerada del hígado ante agresiones crónicas que, con independencia de su origen, ocasionan daño tisular acompañado de expansión de la matriz extracelular y de la sustitución del tejido hepático normal por tejido cicatricial. Estas alteraciones en la arquitectura hepática desembocan, finalmente, en un deterioro funcional.

Las principales enfermedades que ocasionan fibrosis hepática son la hepatitis vírica C y el consumo excesivo de alcohol, pero otras muchas completan el listado de posibles etiologías como la hepatitis vírica B, la cirrosis biliar primaria (CBP), la colangitis esclerosante, la hemocromatosis, las hepatitis autoinmunes, la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA) o la enfermedad de Wilson^{1,2}.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de cirrosis en países occidentales y la principal responsable de muerte por enfermedad hepática. Afecta a unos 170 millones de personas en el mundo (un 3% de la población mundial)^{3,3}. En España, la prevalencia de VHC varía en las distintas Comunidades Autónomas y oscila entre 1,6 y 2,6%; se estima que la población infectada está entre 480.000 y 760.000 personas⁴. La infección aguda por VHC es habitualmente asintomática y alrededor de un 15-20% de los pacientes resuelve la infección durante la fase aguda, mientras que en el 80-85% restante la infección se hace crónica y la viremia persiste. Sólo una parte de los pacientes infectados por VHC llega a desarrollar problemas graves derivados de la presencia del virus. Se estima que un 30% desarrolla cirrosis en un periodo de 20-30 años^{5,6}.

En cualquier enfermedad crónica hepática el pronóstico del paciente viene determinado, fundamentalmente, por el desarrollo y la extensión de la fibrosis⁷. El proceso suele ser progresivo, pero también puede permanecer estable, o incluso, y en contra de lo que se pensaba, parece que puede revertir al cabo del tiempo, tanto desde fibrosis avanzada como desde cirrosis⁸⁻¹⁰. La velocidad de progresión de la fibrosis tiene una amplia variabilidad interpersonal; factores como la edad por encima de 50 años, sexo varón, o consumo elevado de alcohol, se han relacionado con la evolución de la fibrosis hepática. Pero además de estos factores externos, la susceptibilidad genética, factores histológicos como la actividad necroinflamatoria, la esteatosis o la sobrecarga de hierro, y otros como la resistencia a la insulina y la inmunosupresión farmacológica, incrementan la probabilidad de progresar hacia cirrosis^{9,11}.

Actualmente existen agentes terapéuticos que pueden detener el desarrollo de fibrosis hepática, aunque la resolución de la misma pasa por eliminar la causa

desencadenante de la enfermedad hepática. Tratamientos con interferón, flebotomías o corticoides, dependiendo de la etiología de la fibrosis, se han mostrado eficaces. De especial interés resultan los avances en agentes terapéuticos antivirales en pacientes con hepatitis crónica C y B (HCC, HCB), que contribuyen a prolongar y mejorar la calidad de vida y que resultan coste-efectivos, aunque pueden asociarse a efectos secundarios importantes para el paciente¹². Posibles tratamientos que puedan revertir la fibrosis hepática se encuentran todavía en fase de investigación^{2,8}.

El estadio final de los cambios fibróticos en el parénquima hepático lo constituye la cirrosis hepática, entidad que conlleva un importante riesgo de complicaciones, como el desarrollo de hipertensión portal, varices esofágicas o el hepatocarcinoma. La cirrosis tiene una fase preclínica a la que sigue una fase clínica con la aparición de complicaciones; en esta fase, el trasplante de hígado constituye la única opción terapéutica disponible por el momento para evitar la muerte^{5,13,9}.

I.2. DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA. BIOPSIA

Detectar la presencia de fibrosis hepática, cuantificar su magnitud y controlar su progresión resultan fundamentales para la toma adecuada de decisiones relacionadas con el manejo clínico de la enfermedad hepática^{2,14}. Cuestiones referidas al tratamiento, como el mejor momento para iniciarlo, qué pacientes van a beneficiarse o valorar la respuesta a dicha terapia, son cruciales para el pronóstico de estos pacientes. Es conveniente realizar un estrecho seguimiento de la evolución de la fibrosis y en pacientes de alto riesgo será necesario el cribaje de las posibles complicaciones asociadas a cirrosis como el hepatocarcinoma o el desarrollo de varices esofágicas^{5,15,16}.

Actualmente la biopsia hepática constituye la técnica diagnóstica de elección para determinar la fibrosis hepática y es considerada el *gold standard* de diagnóstico de la enfermedad^{13,17}. La biopsia hepática se realiza normalmente por vía percutánea, bien a ciegas o bien bajo control ecográfico, que facilita la elección del sitio y la dirección más idóneos para la punción¹⁸. El tamaño de la muestra de biopsia oscila entre 1 y 4 cm de longitud y entre 1,2 y 2 mm de diámetro, lo que tan sólo representa el 1/50.000 de la masa total del hígado¹⁹. En pacientes con alteraciones importantes de la coagulación se realiza biopsia transyugular guiada por fluoroscopia.

El análisis histopatológico de la biopsia informa no sólo sobre la fibrosis hepática, sino también sobre la actividad necroinflamatoria, el grado de esteatosis hepática y sobre la etiología del trastorno hepático. Existen varios sistemas para cuantificar el estadio de fibrosis hepática mediante biopsia. El más utilizado es el METAVIR (*METAVIR scoring system*) que fue diseñado específicamente para pacientes con HCC. METAVIR mide la fibrosis en una escala de 0-4, donde F0 corresponde a ausencia de fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal con algunos septos; F3, numerosos septos sin cirrosis; y F4, cirrosis²⁰. Se considera fibrosis significativa cuando el estadio de fibrosis es igual o superior a F2 y fibrosis avanzada, cuando se informa un estadio de fibrosis igual o superior a F3. La detección de pacientes en estadio F2 o superior conlleva importantes implicaciones clínicas pues, en la mayoría de los casos, se considera el umbral para iniciar el tratamiento^{5,21}. Además del METAVIR, existen otros métodos como la escala de clasificación de Knodell o índice de actividad histológica, la de Ishak o la de Brunt, específica para fibrosis debida a EHNA.

A pesar de que la biopsia es considerada el patrón oro para valorar el estadio de fibrosis hepática, su exactitud y reproducibilidad han sido cuestionadas por varios motivos. Por un lado, los posibles errores de muestreo porque el tamaño de las muestras de biopsia es pequeño y porque la distribución de la fibrosis en el parénquima hepático suele ser heterogénea. Por otro lado, se han comprobado diferencias inter e intra-observador en la propia interpretación de las biopsias, que pueden conducir a una infra o sobreestimación del estadio de fibrosis^{17,22-24}. Se dice que la tasa de errores de la biopsia puede llegar al 20% incluso siendo interpretada por patólogos expertos²⁵.

Se han descrito algunas limitaciones asociadas a la realización de este procedimiento como su carácter invasivo, el hecho de proporcionar una visión estática de la enfermedad y el no poder predecir cuál va a ser su evolución a medio o largo plazo²⁶. Por su carácter invasivo, la biopsia no puede proponerse como técnica para realizar el seguimiento de estos pacientes. Otras limitaciones no menos importantes son su elevado coste y una baja aceptación por parte de los pacientes que en ocasiones conlleva demoras terapéuticas¹⁵. Existen algunas contraindicaciones que imposibilitan su realización como alteraciones de la coagulación sanguínea, problemas hepáticos asociados o la falta de colaboración por parte del paciente^{19,22}.

Además, la biopsia no está exenta de riesgos²⁷. Se han descrito complicaciones menores asociadas a la biopsia percutánea como dolor, hemorragia leve que no requiere transfusión, o hipotensión transitoria. Pero también pueden producirse complicaciones mayores como hemorragia que requiere transfusión o tratamiento quirúrgico, perforación de órganos adyacentes, neumo-hemotórax, peritonitis biliar, sepsis y reacción alérgica a anestésicos, y en un porcentaje muy pequeño (1:10.000 a 1:20.000), puede producirse, incluso, la muerte^{24,28}.

Dadas las limitaciones de la biopsia hepática, el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos no invasivos, fáciles de realizar, reproducibles y capaces de diferenciar entre los distintos estadios de fibrosis hepática, se ha invocado como una necesidad indiscutible¹⁵. Los avances en técnicas de imagen y en marcadores serológicos han generado expectativas sobre nuevos procedimientos diagnósticos que puedan constituir una alternativa a la biopsia hepática. Los pacientes comienzan, además, a tener información sobre estos nuevos procedimientos, lo que también contribuye al mayor interés por los métodos diagnósticos no invasivos de fibrosis y a la menor aceptación de la biopsia hepática²⁶.

I.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE FIBROSIS HEPÁTICA

I.3.1. Biomarcadores serológicos

Los biomarcadores serológicos como métodos diagnósticos de fibrosis hepática han generado gran interés por su naturaleza no invasiva. Existen numerosos biomarcadores en relación con la fibrosis hepática, unos directos y otros indirectos, dependiendo de su relación con el tejido conectivo. Los marcadores indirectos reflejan las alteraciones en la función hepática pero no el metabolismo de la matriz extracelular. Algunos corresponden a tests que se utilizan de rutina en el laboratorio y que están fácilmente disponibles en la práctica clínica, como el recuento plaquetario o las transaminasas. En los últimos años se han propuesto índices compuestos basados en la combinación de algunos de estos marcadores mediante modelos estadísticos^{26,29}.

Unos son de cálculo sencillo, como el APRI, el índice de Forns, el FIB-4 o el Fibroindex, mientras que otros suponen una formulación más compleja. **Tabla 1.**

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

Tabla 1. Algunos índices compuestos para el diagnóstico de fibrosis hepática.

Nombre	Componentes
APRI	(AST*100)/plaquetas.
AST/ALT ratio	AST/ALT.
ELF	Ácido hialurónico, PIIINP, TIMP-1.
FIB-4	Plaquetas, AST, ALT y edad.
FibroMeter	Plaquetas, Índice de protrombina, AST, alpha 2 macroglobulina, ácido hialurónico, nitrógeno ureico en sangre y edad.
FIBROSpect II	Ácido hialurónico, TIMP-1, alpha 2 macroglobulina.
FibroTest	GGT, haptoglobina, bilirrubina total, apolipoproteína A1, alpha 2 macroglobulina, edad, sexo.
Forns	Plaquetas, GGT, colesterol, edad.
FPI	AST, colesterol, HOMA-IR.
PGA index	Índice de protrombina, GGT, apolipoproteína A.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; ELF: European Liver Fibrosis study score; FPI: Índice de probabilidad de fibrosis. GGT: Gamma-glutamil transpeptidasa; HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance; PIIINP: Propéptido amino-terminal tipo III procolágeno; TIMP-1: Inhibidor tisular de metaloproteinasas 1.

Algunos de estos marcadores se han utilizado como métodos diagnósticos no invasivos y potenciales sustitutos de la biopsia hepática que, por ser susceptibles de repetición, pueden emplearse para el seguimiento de la enfermedad hepática y para monitorizar su evolución al tratamiento. También se han propuesto como indicadores pronósticos y de screening³⁰⁻³⁴.

La principal desventaja de estos marcadores es su falta de especificidad pues realmente reflejan los procesos de fibrogénesis y fibrinolisis, y no directamente la presencia de fibrosis⁹.

Los biomarcadores se han utilizado mayoritariamente en el diagnóstico de pacientes con HCC^{35,36}, aunque también se ha probado su efectividad en el resto de patologías hepáticas crónicas. Diversos estudios han analizado los resultados de los índices compuestos en la valoración de la fibrosis hepática en comparación con la biopsia hepática³⁷, especialmente en pacientes infectados con VHC, como refleja el reciente meta-análisis de Leroy y cols³⁵. Recientes estudios con biomarcadores han presentado buenos resultados, tanto para discriminar cirrosis *versus* no cirrosis como para detectar posibles complicaciones asociadas a ella³⁸⁻⁴⁰. Sin embargo, estos tests han resultado menos fiables en la diferenciación de los estadios intermedios de fibrosis, donde incluso la biopsia tiene más fallos^{36,41,42}. En la revisión sistemática de Parkes y cols⁴² se comprobó que entre un 25% a un 40% de los resultados de

marcadores séricos individuales o de índices compuestos eran indeterminados. Hay que tener en cuenta que la utilidad diagnóstica de los biomarcadores séricos podría estar limitada por la variabilidad en los métodos para cuantificar la fibrosis y por el bajo grado de concordancia inter-observador descrito para la estadificación histológica⁴³.

En los últimos años, los estudios realizados sobre marcadores serológicos han demostrado un claro aumento de su rendimiento diagnóstico para evaluar el daño hepático^{33,44-47}. Según Afdhal y cols⁴⁸, y considerando una prevalencia de fibrosis significativa del 30%, alrededor del 40% de los resultados de estos tests serológicos serían indeterminados; un 30% daría resultados bajos, descartando la presencia de fibrosis significativa; y en otro 30%, los resultados de estos test confirmarían la presencia de cirrosis. Sólo en esa franja intermedia sería necesario realizar biopsia. Algunos autores han comprobado que se produce un aumento significativo de la efectividad diagnóstica cuando se combinan varios índices diagnósticos mediante algoritmos, lo que abre nuevas vías prometedoras de estudio e investigación de la fibrosis hepática^{37,44,49}.

I.3.2. Técnicas de imagen

La ecografía, la tomografía computerizada (TC) o la resonancia magnética (RM) son algunos de los métodos de imagen empleados como técnicas no invasivas en el estudio de fibrosis hepática. En la mayoría de los casos, han demostrado ser capaces de detectar cambios en el parénquima hepático cuando existe una fibrosis significativa, pero no resultan útiles para detectar estadios inferiores ni para realizar la estadificación de fibrosis⁵⁰. En general, son procedimientos costosos, con ciertos riesgos porque en algunos pacientes es necesario administrar contraste y en otros se expone al paciente a radiaciones²⁶.

El uso de ultrasonidos para el diagnóstico de la fibrosis hepática resulta atractivo porque a su falta de invasividad se suma su potencial para proporcionar información útil sobre el parénquima hepático, además de detectar cambios extrahepáticos secundarios a hipertensión portal. No obstante, la mayoría de estos cambios corresponde a una fase avanzada de cirrosis, situación en la que el diagnóstico clínico puede ser realizado con facilidad. Los ultrasonidos resultan de menor utilidad cuando se pretende discriminar entre hepatitis crónica y cirrosis compensada³⁷. La eco-Doppler parece más interesante para detectar cambios hemodinámicos, habituales en las fases pre-cirróticas de la enfermedad. La velocidad de flujo en los vasos hepáticos se ha podido correlacionar con el grado de fibrosis. En este sentido, programas de análisis de imagen sofisticados que evalúan los cambios en la heterogeneidad del parénquima hepático durante las fases de llenado vascular han generado gran interés. Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha muestran resultados contradictorios⁵⁰.

Inicialmente se confió en la capacidad diagnóstica de la TC helicoidal para estudiar fibrosis hepática, pero tanto la fibrosis como la cirrosis pueden ocasionar cambios en la atenuación hepática debido a los cambios hemodinámicos y no sólo a lesiones parenquimatosas, de ahí que tampoco resulte de gran utilidad^{26,50}. También se ha utilizado la RM⁵¹, con y sin contraste, para estudiar esta patología. Se ha sugerido que incrementos en T2 pudieran estar relacionados directamente con la presencia de fibrosis, pero no es suficientemente sensible en los estadios tempranos de la fibrosis hepática⁵².

I.4. LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN COMO NUEVA TÉCNICA DIAGNÓSTICA DE FIBROSIS HEPÁTICA

I.4.1. Descripción y ventajas de la Elastografía de Transición

La elastometría o elastografía de transición uni-dimensional (ET) como nueva técnica diagnóstica de fibrosis hepática es la que más ha revolucionado el campo del diagnóstico no invasivo de fibrosis. Comercializada con el nombre de FibroScan® por la empresa Echosens (París, Francia), aparece por primera vez en una publicación científica en el año 2003¹⁷. El uso de la ET en pacientes con enfermedad hepática se basa en la relación existente entre la rigidez del hígado y el grado de fibrosis hepática^{17,26}.

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

El FibroScan® mide la elasticidad de un cilindro de parénquima hepático de aproximadamente 1 cm de diámetro y 2-4 cm de longitud, lo que representa un volumen 100 veces mayor que el explorado con la biopsia y por esto, se considera que es más representativo de la totalidad del parénquima hepático⁵³. La profundidad de las mediciones oscila entre 25 y 45 mm, distancia que evita la interferencia en la medición del tejido celular subcutáneo y la cápsula hepática^{15,17}, en la mayoría de los adultos.

Para cada paciente, generalmente se realizan diez mediciones de la elasticidad y el resultado final que ofrece el FibroScan® es la mediana de todas las mediciones realizadas^{53,54}. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa), y el rango de valores de elasticidad va de 2,5 a 75 kPa. Cuando la medición no es válida, el FibroScan® no da ningún resultado. Se considera que la exploración es correcta si la proporción de mediciones válidas respecto al total de mediciones realizadas es de al menos el 60% y el rango intercuartílico no excede el 30% del valor de la mediana, para evitar excesiva variabilidad entre los resultados³⁶.

Entre las técnicas de elastografía, existen cuatro modalidades relevantes¹⁷: la elastografía estática, la dinámica (que incluye la elastografía por RM y la sonoelastografía), la de transición y la elastografía remota. De ellas, la ET parece tener ciertas ventajas para el estudio del hígado pues es menos sensible a condiciones externas que las otras técnicas de elastografía y, además, el tiempo de realización de la prueba es corto, lo que permite que las mediciones puedan ser realizadas en órganos en movimiento.

Esta tecnología tiene otras ventajas como su carácter no invasivo, no ser dolorosa, la facilidad para ser realizada, un tiempo de exploración corto (puede tardar menos de 5 minutos) y la inmediatez en la obtención de los resultados, que son operador-independientes^{17,55}. La prueba puede ser realizada por un profesional sanitario, médico o no médico, debidamente entrenado para la realización del procedimiento, aunque los resultados deben ser interpretados por un clínico con experiencia y teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente⁵⁵.

Por otra parte, el FibroScan® es un dispositivo de bajo coste^{17,50}. Según datos publicados en 2004, el coste del equipo es de alrededor de 72.000 €, a los que habría que añadir algo más de 5.000 €/año en gastos de mantenimiento y consumibles, aunque su coste global de utilización estaría en función del número de exploraciones realizadas al año. Se estima que si se realizan de 20 a 150 exploraciones anuales, el coste por exploración sería de 1.000 € y 100 €, respectivamente, sin incluir costes de personal ni costes indirectos⁵⁶. Por tanto, el FibroScan® resultaría más rentable en centros que realizan un número importante de biopsias hepáticas⁵.

La ET se ha incorporado con cierta rapidez al sistema sanitario, utilizándose actualmente en nuestro país en la práctica clínica habitual de algunos centros sanitarios^{57,58}.

I.4.2. Reproducibilidad de la ET

En relación con la reproducibilidad de la ET, el FibroScan® parece ser una tecnología reproducible sin variabilidad significativa inter e intra-observador¹⁷. Un estudio reciente revela un excelente grado de concordancia en los resultados inter e intra-observador con un coeficiente de correlación intraclase de 0,98 para ambas mediciones. No obstante, la reproducibilidad de la prueba es menor en los casos de fibrosis ligera (F0-1)⁵⁹. Factores como la esteatosis o un elevado índice de masa corporal (IMC) reducen, igualmente, la reproducibilidad de la prueba⁶⁰.

I.4.3. Efectividad diagnóstica y seguridad de la ET

Diversos estudios han valorado la exactitud diagnóstica del FibroScan® en comparación a la biopsia hepática^{17,21,57,61}. Los estudios se han realizado sobre todo en pacientes con HCC, pero también en pacientes con HCB, VIH y otras enfermedades crónicas incluyendo el consumo excesivo de alcohol o enfermedades metabólicas^{17,62-65}. En la mayoría de los trabajos se describe una asociación estadísticamente significativa entre la medida de la elasticidad hepática obtenida con FibroScan® y los distintos estadios de fibrosis obtenidos mediante el análisis histológico. Según los autores, la capacidad diagnóstica del FibroScan® sería mayor en la identificación de la fibrosis grave o la cirrosis, y resultaría menos exacta en el diagnóstico de los estadios iniciales e intermedios^{36,37,66}. Este hecho es de gran interés clínico ya que el estadio F2 se considera el umbral para iniciar el tratamiento⁵. En los diferentes estudios publicados se han empleado distintos general, los puntos de corte considerados óptimos para definir cada estadio de fibrosis son relativamente variados entre los distintos estudios. En sujetos sin patología hepática, el valor mediano de FibroScan® es de 5,5±1,6, significativamente superior en hombres y en casos de IMC>30 kg/m²⁶⁷.

Por ser no invasiva, rápida y poco costosa, otras indicaciones clínicas sugeridas para el FibroScan® serían el seguimiento de la fibrosis hepática, dado que se trata de un proceso en continua evolución, y la monitorización de pacientes en tratamiento.

La literatura científica recoge algunos factores que pueden afectar los resultados de la ET en el diagnóstico de fibrosis hepática, como la actividad necroinflamatoria y la esteatosis hepática^{17,21,59}. El incremento de rigidez hepática no siempre es consecuencia de fibrosis, sino que una marcada actividad necroinflamatoria puede aumentar de forma significativa los niveles de elasticidad medidos con FibroScan®. Se ha observado que la actividad necroinflamatoria se correlaciona positivamente con la ET^{65,68}, por lo que un alto grado de inflamación hepática podría reducir la concordancia entre ET y biopsia. Por el contrario, se desconoce en qué medida la esteatosis hepática repercute en los valores de rigidez hepática⁵⁵. De hecho, según mantienen algunos autores, la esteatosis no influiría en los resultados de la ET^{17,21}.

Por otra parte, algunos aspectos relacionados con la biopsia hepática influyen también en la mayor o menor correlación entre las mediciones de la elasticidad hepática obtenidas con FibroScan® y los estadios de fibrosis definidos mediante el análisis histológico^{21,37}. Ciertos resultados discordantes pudieran ser debidos a fallos en la realización de dicha biopsia hepática⁵⁴, tales como la fragmentación de las muestras de biopsia.

En relación con la seguridad de la ET, existe acuerdo en que es una prueba segura, sin efectos adversos^{57,69}. Esto ha contribuido a la buena aceptación por parte del paciente¹⁵. Dada la rapidez con que se obtienen resultados y la seguridad del FibroScan®, la ET podría ser utilizada para la monitorización de la fibrosis hepática⁵.

I.4.4. Limitaciones del uso de la ET

La literatura científica recoge algunas limitaciones del uso del FibroScan® y una tasa de fallos de 2,4 a 9,4%^{70 17,21,71}.

La presencia de ascitis puede llegar a impedir la medición de la elasticidad del hígado ya que las ondas de baja frecuencia no se transmiten a través de líquidos^{17,70}. Sin embargo, dicha ascitis generalmente es indicativa de cirrosis hepática, por lo que en estos casos no suele ser necesario valorar el nivel de fibrosis.

Una de las causas que limitan la exploración del FibroScan® es la obesidad³⁷, pues la grasa de los tejidos interfiere con la difusión de las ondas elásticas y de ultrasonidos imposibilitando la realización del procedimiento. En estos casos, el FibroScan® no obtiene ninguna medición y con ello se evitan posibles falsos resultados. Los espacios intercostales estrechos también dificultan la exploración con FibroScan®. Tanto para estos casos, como para pacientes obesos, se están desarrollando sondas específicas, de menor tamaño, con las que solventar el problema.

I.4.5. ET en relación a otros métodos diagnósticos no invasivos

La ET presenta como ventaja frente a los marcadores bioquímicos o serológicos el medir un parámetro físico directamente sobre el hígado sin que otros factores extrahepáticos puedan interferir.

Algunos autores han comparado la efectividad diagnóstica de la ET con la de los marcadores serológicos para estudio de fibrosis hepática, obteniendo resultados no siempre coincidentes^{5,54,72,73}. En otros casos, se ha estudiado el uso combinado de la ET con dichos marcadores serológicos. En estos últimos, parece que mejora la capacidad diagnóstica del FibroScan®. De esta forma Castera y cols⁵⁴ estudian el FibroScan® junto con FibroTest y APRI y encuentran que el mayor grado de concordancia con la biopsia hepática se alcanza al utilizar de forma combinada

FibroScan® y FibroTest. La combinación de ambas técnicas incrementa de forma significativa el poder diagnóstico, con un área bajo la curva de 0,88 para el diagnóstico de fibrosis significativa. Para estos autores el uso combinado de ambas técnicas podría evitar la biopsia hepática en la mayoría de los pacientes con VHC.

I.5. OTRAS NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE FIBROSIS HEPÁTICA

Además de la ET, están comenzando a utilizarse otras nuevas técnicas diagnósticas no invasivas basadas en los ultrasonidos como la elastografía en tiempo real^{74,75}, en TC como el Fibro-CT⁷⁶, y en la RM como la elastografía basada en RM (MRE), la RM potenciada en difusión o la espectroscopia por RM^{51,77,78}.

La MRE proporciona información en tres dimensiones del tejido hepático y tiene el potencial de evaluar un volumen de mayor tamaño y, por tanto, más representativo del parénquima hepático. Algunos autores han encontrado que la MRE muestra una alta sensibilidad y especificidad para discriminar entre estadios intermedios de fibrosis en pacientes con enfermedad crónica hepática^{50,52}. La técnica, además, puede ser utilizada en pacientes obesos ya que las ondas de compresión tienen una buena penetración a través del hígado. Como desventajas, la MRE es más cara que la ET y necesita más tiempo para su realización. Sin embargo, los resultados sobre la utilización de MRE en el diagnóstico de fibrosis hepática son todavía escasos, basados en un bajo número de pacientes y todavía necesitan ser validados^{79,80}.

I.6. DETECCIÓN DE LA ET COMO NUEVA TECNOLOGÍA SANITARIA

La ET fue identificada como nueva tecnología sanitaria a través del sistema de detección de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes *SINTESIS-nuevas tecnologías* de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III⁸¹. El objetivo de *SINTESIS-nuevas tecnologías* es identificar tecnologías sanitarias nuevas y emergentes susceptibles de futura evaluación, y recopilar información relevante sobre estas tecnologías y sus posibles impactos⁸² con el fin de contribuir a la mejora en la toma de decisiones por parte de los responsables sanitarios⁸³. Se consideró que el FibroScan® era una tecnología relevante, que debía ser evaluada por los siguientes motivos: 1) no parecía existir suficiente evidencia sobre la efectividad de la técnica y los procesos patológicos en los que el procedimiento podía ser más efectivo; 2) el uso del FibroScan® podría beneficiar a gran número de pacientes como posible alternativa a la biopsia hepática; y 3) la ET es una tecnología nueva pero con potencial de difusión, incorporada a la práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes en numerosos centros sanitarios. Además, resulta de gran interés valorar el previsible impacto del uso de la prueba, tanto a nivel clínico como económico, ético y organizativo⁵.

En resumen, el FibroScan®, aparece como una nueva tecnología sanitaria no invasiva, rápida y efectiva para el diagnóstico de fibrosis hepática, sin efectos secundarios para el paciente. Sin embargo, para garantizar la aplicación de la prueba en las condiciones de mayor eficacia y seguridad, ésta debe ser evaluada antes de su utilización en los servicios de salud. Recientemente, se han publicado nuevos estudios que analizan el FibroScan® en relación con la biopsia hepática, por lo que consideramos de gran interés la realización de una revisión sistemática y, si es posible, metanálisis de los resultados para conocer la evidencia científica sobre la efectividad del procedimiento, comprobar su seguridad, y valorar el previsible impacto del uso de esta tecnología.

II. OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica existente sobre la efectividad y seguridad de la Elastografía de Transición en el diagnóstico de la fibrosis hepática en comparación con la biopsia hepática y valorar el previsible impacto del uso de la prueba.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica.

III.1. BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tras una primera búsqueda preliminar -con el fin de determinar el volumen de la literatura y la dificultad de recuperarla-, se diseñaron diversas estrategias de búsqueda (ANEXO I) para la identificación de estudios, utilizando terminología libre y controlada, adaptando cada término al tesoro propio de cada fuente de información, y combinando los términos mediante operadores booleanos y de truncamiento.

La búsqueda se realizó entre el 15 de febrero y el 6 de marzo de 2008. No se aplicaron límites de fecha de publicación ni idioma. Se utilizó el gestor bibliográfico Reference Manager v.11.

Al tratarse de una revisión sobre una tecnología nueva, fue precisa la consulta de numerosas fuentes de información: bases de datos generales, de revisiones, y específicas -diagnóstico, patología digestiva, detección de nuevas tecnologías-.

Se realizó una búsqueda electrónica para identificar artículos publicados en revistas científicas con revisión por pares y *abstracts* presentados en congresos relacionados con la tecnología o con la patología en estudio. Se escudriñaron las principales bases de datos de información científica: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, HTA, DARE y NHS EED del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), HSRproj, Índice Médico Español (IME), Web of Science y SciSearch: a Cited Reference Science Database. Se consultaron otras fuentes, accesibles a través de Datastar, como PASCAL, EMCare, Elsevier BIOBASE, CAB Global Health, MEDITEC: Medical Engineering, New Scientist. También se consultaron bases de datos de *abstracts* de congresos como ISI Proceedings, Current Contents Connect, Current Contents Search, BIOSIS Previews, British Library Inside Conferences y Dissertation Abstracts Online. Además, se revisaron los sitios web de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, tanto de ámbito nacional como internacional, a través de INAHTA, y los de las principales sociedades científicas y revistas relacionadas con la patología y tecnología de interés. ANEXO I.

Además de esta búsqueda automatizada, se realizó una búsqueda manual a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados, con el fin de identificar estudios relevantes adicionales no recuperados con la búsqueda electrónica.

III.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

III.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

La recuperación y cribado de los estudios se realizó según los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de estudio: Todo tipo de diseño de estudio, sin restricción del tamaño muestral, que evaluara la efectividad diagnóstica y seguridad del FibroScan®.
- Participantes: Pacientes diagnosticados de cualquier tipo de patología hepática.
- Tipo de intervención: Utilización de FibroScan® como procedimiento para valorar la fibrosis hepática.
- Prueba de referencia: Biopsia hepática.
- Medidas de resultado del FibroScan®:
 - De efectividad diagnóstica: verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) del FibroScan®, o en su defecto, los estimadores diagnósticos de sensibilidad (S), especificidad (E), valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), cocientes de probabilidad de un resultado positivo y negativo (LR+ y LR-, por el término anglosajón *likelihood ratio*), *odds ratio* diagnóstica (DOR) y exactitud diagnóstica (Ex), con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).
 - De seguridad: complicaciones o efectos adversos sufridos por el paciente, ocasionados por la aplicación de la tecnología.

Los criterios de exclusión considerados fueron los siguientes:

- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Estudios sin suficientes datos sobre efectividad diagnóstica.
- Estudios a propósito de un caso.

III.2.2. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios fue realizada por dos investigadores de forma independiente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados. Se realizó un primer cribado tras lectura del título y otro posterior con la lectura del *abstract*. Para la selección definitiva de los artículos publicados como originales se procedió a la lectura del texto completo de los estudios preseleccionados. Los desacuerdos fueron resueltos por consenso en una reunión con todos los miembros investigadores.

III.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad metodológica de los artículos fue evaluada por dos revisores de forma ciega e independiente utilizando el cuestionario QUADAS⁸⁴ como herramienta para valorar la calidad de estudios de exactitud diagnóstica (ANEXO II). No se evaluó la calidad de los dos trabajos que no se incluyeron en el meta-análisis. Para los estudios de esta revisión, no se consideró el ítem 13, “¿Se recogieron los resultados no-interpretables o indeterminados de la prueba en estudio?”, puesto que el FibroScan® sólo ofrece la lectura de resultados cuando las mediciones han sido correctas, y en una escala cuantitativa continua, que no es operador-dependiente, de modo que no es posible obtener ese tipo de resultados indeterminados.

III.4. EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos de los artículos y *abstracts* finalmente seleccionados fueron extraídos por dos revisores, de forma independiente, utilizando unas tablas de extracción de datos elaboradas específicamente por los investigadores para esta revisión.

Se desarrolló una primera tabla para recoger los datos bibliográficos (primer autor, revista, año de publicación, país donde se realizó el trabajo), fecha de reclutamiento de los pacientes, periodo de estudio, tipo y diseño del estudio, tamaño muestral, características de los pacientes incluidos y patología hepática. En una segunda tabla se recogieron datos relacionados con la realización del FibroScan® como las mediciones válidas en cada estudio, tasa de aciertos y profundidad de las mediciones; la elasticidad hepática global y para cada estadio de fibrosis; la correlación, concordancia y asociación entre el FibroScan® y la biopsia o los niveles de fibrosis; y tiempo de duración de la exploración. En la tercera tabla se incluyó información sobre la biopsia, como el número de pacientes sometidos a biopsia en cada artículo, número de tractos portales, longitud de la muestra, escala utilizada para interpretar la biopsia, y resultados del estadio de fibrosis, grado de actividad necroinflamatoria y esteatosis. En una cuarta tabla se recogieron otros datos referentes al FibroScan® y a otros tests diagnósticos realizados, su correlación y concordancia con el FibroScan®, y con la biopsia; efectos secundarios de la ET; e intervalos de tiempo transcurridos entre unas pruebas y otras. La quinta tabla se utilizó para extraer los estimadores de rendimiento diagnóstico del FibroScan® - S, E, VPP, VPN, Ex, LR+, LR- y área bajo la curva ROC (AUROC), con sus correspondientes IC 95%- tal como estaban recogidos en los artículos o *abstracts*, para los distintos niveles de fibrosis y diferentes *cut-offs*. Por último, en una sexta tabla se recogieron estos mismos valores de efectividad diagnóstica de los otros tests.

III.5. ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS

III.5.1. Análisis cualitativo de los estudios incluidos

Todos los artículos finalmente incluidos en esta revisión sistemática se analizaron de forma cualitativa.

III.5.2. Análisis cuantitativo o meta-análisis

Sólo se incluyeron en el meta-análisis aquellos artículos y *abstracts* para los que fue posible estimar la **tabla 2x2** de contingencia con los resultados de la ET frente a la biopsia. La estimación se realizó a partir de los índices de S, E, VPP y VPN, recogidos en los diferentes trabajos. Estas tablas 2x2 fueron estimadas para cada nivel de fibrosis, de acuerdo a la escala METAVIR (o en su defecto, realizando la equivalencia correspondiente), y dentro de cada nivel, para los diferentes *cut-offs* cuando los trabajos presentaban resultados de estimadores diagnósticos para varios puntos de corte. En estos casos, cuando se disponía de varios *cut-offs* dentro de un mismo nivel, para realizar el meta-análisis sólo se eligieron los valores de VP, VN, FP y FN correspondientes al punto de corte óptimo, que había sido definido como tal en el artículo por los propios autores o, en su defecto, definido por los investigadores de esta revisión atendiendo a los mismos criterios aparecidos en la literatura. Sólo uno de los artículos⁷² recogía la tabla original con los datos primarios, por lo que para este trabajo no fue necesaria su estimación.

Se representaron los pares (S, 1-E) de cada estudio en el plano ROC. La presencia de efecto umbral se estudió mediante inspección visual de esta nube de puntos en el plano ROC, y de forma estadística a través del coeficiente de correlación de Spearman (*rho*). Para estudiar otras fuentes de heterogeneidad diferentes del efecto umbral se valoraron los *forest plots* de S, E, LR_s y de la DOR de la ET, para los distintos niveles de fibrosis, además de utilizar el test Chi-cuadrado para S y E y el test Q de Cochran para los LR_s con los que se contrastó la hipótesis nula de homogeneidad, para un nivel de significación de $\alpha=0,05$. También se utilizó el estadístico I^2 de inconsistencia, que mide el porcentaje de heterogeneidad existente entre los artículos más allá de la debida al azar. Se considera que un valor de I^2 superior al 50% representa una heterogeneidad sustancial.

En los casos en que el efecto umbral era evidente, los datos se ajustaron a una curva SROC (Summary Receiver Operating Characteristic), siguiendo el modelo de Littenberg y Moses^{85,86} y los resultados se expresaron como el área bajo la curva SROC (AUC-SROC) y el punto Q*. Por el contrario, si no se observaba dicho efecto umbral, además de la curva SROC se calcularon los índices agregados de S, E, LR_s y DOR, con sus correspondientes IC 95%. Los datos se resumieron en un resultado global combinado o agregado utilizando el modelo de efectos aleatorios. Para aquellos estudios en los que el valor de alguna de las celdas de la tabla 2x2 era cero, se añadió 0,5 a todas las celdas antes de realizar los cálculos.

La presencia de estudios claramente dispares (*outliers*) detectada en los *forest plots* o en el plano ROC se trató revisando el artículo a texto completo con el fin de encontrar posibles explicaciones clínicas o metodológicas que justificaran tales diferencias respecto a los demás trabajos. En algunos casos, se repitió el análisis de los datos después de excluir dichos *outliers*, tras valorar adecuada la exclusión.

Además se valoró la posibilidad de realizar análisis de subgrupos en función de características clínicas de los pacientes que permitieran agrupar los estudios y valorar si el rendimiento diagnóstico del FibroScan® difería del de otros posibles grupos, buscando cuáles se podrían beneficiar más del uso de esta tecnología. Tras el análisis cualitativo de los trabajos incluidos en esta revisión sólo fue posible establecer un subgrupo de pacientes con HCC, en algunos estadios de fibrosis.

También se realizó una meta-regresión incluyendo el formato de publicación (artículos originales o *abstracts*) como covariable en el modelo para valorar su influencia en los resultados, estudiando el coeficiente y su significación, y a través del DOR relativo (RDOR) y su IC 95%.

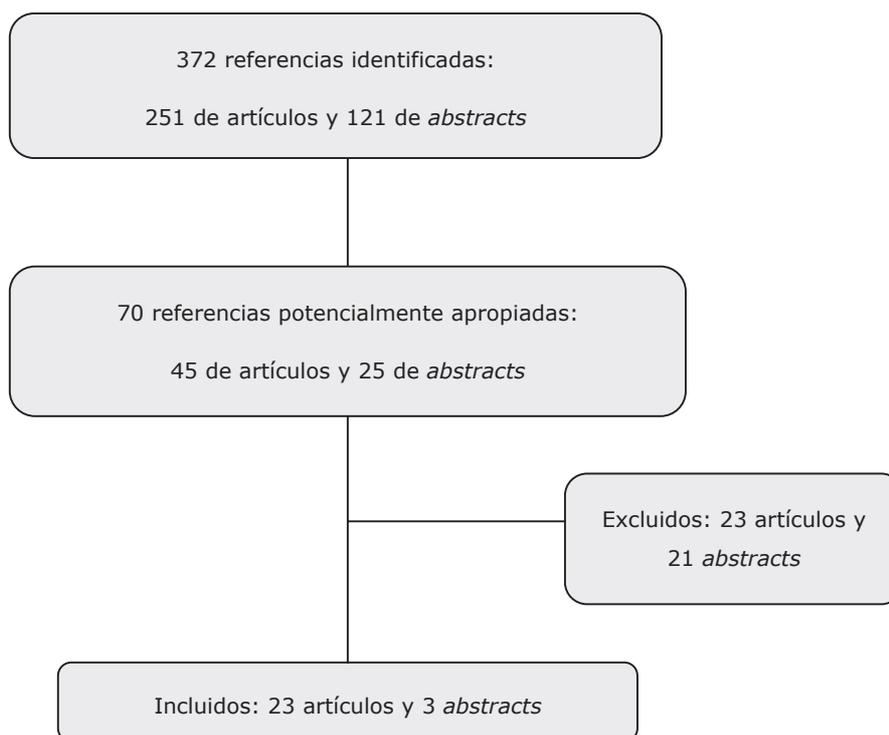
Como unidad de análisis se consideró al paciente, no las lesiones. Para la síntesis cuantitativa de datos se utilizó el programa MetaDiSc⁸⁷ versión 1.4.

IV. RESULTADOS

IV.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se identificaron 372 referencias, una vez eliminadas las referencias duplicadas debidas a la búsqueda electrónica en varias bases de datos. Tras la lectura de los títulos y los abstracts, 70 estudios fueron considerados potencialmente válidos para esta revisión. De ellos, 44 fueron posteriormente excluidos, quedando un total de 26 estudios incluidos, 22 publicados como originales en revistas científicas y 4, como abstracts de congresos. El trabajo de Chang y cols se identificó inicialmente como abstract⁸⁸ pero después se incluyó como artículo⁸⁹ (publicado como tal con posterioridad a la fecha de búsqueda). Por tanto, en total se seleccionaron 23 artículos y 3 abstracts. La [figura 1](#) resume el proceso de selección de las referencias.

Figura 1. Proceso de selección de estudios.



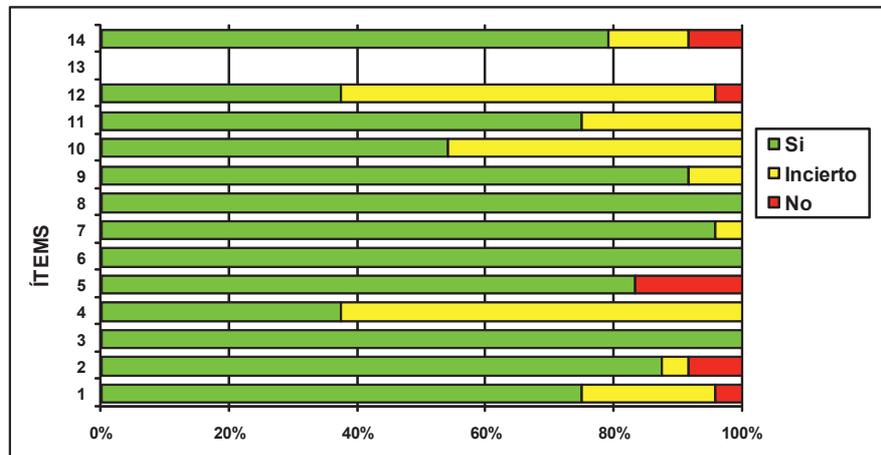
En la [tabla 6](#) del ANEXO III se presenta la relación de referencias excluidas de la revisión y se especifica el motivo de su exclusión.

Dos estudios^{90,91} incluidos publicados en coreano y alemán fueron traducidos por nativos expertos en lenguaje científico.

IV.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

En la figura 2 se representa el resultado de la valoración de cada ítem del QUADAS, en porcentajes. En la tabla 7 del ANEXO IV se presenta el resultado del QUADAS para cada uno de los artículos.

Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios mediante el cuestionario QUADAS.



En general, el espectro de pacientes incluidos en estos estudios fue representativo de los que se someten a la ET en la práctica clínica habitual en cuanto a la patología estudiada, la distribución por edad y sexo, presencia de otras enfermedades o factores de riesgo asociados, pruebas diagnósticas empleadas, etc. Como excepciones, el estudio de Mirault y cols⁹² en pacientes con enfermedades hematológicas que habían sufrido fibrosis por sobrecarga de hierro post-transfusional, o el de De Lédinghen y cols²⁹ en el que todos los sujetos incluidos eran pacientes pediátricos. Tan sólo en dos trabajos^{93,94} los criterios de selección no estuvieron claramente descritos, y en uno⁹⁵ lo estuvieron de forma incierta. En todos los estudios se consideró a la biopsia como la prueba de referencia adecuada para detectar el estadio de fibrosis hepática, aunque todos los autores reconocieron las limitaciones de esta prueba para actuar como *gold standard*.

El tiempo transcurrido entre la realización de la biopsia y el FibroScan® varió de unos estudios a otros, pero en la mayoría se realizó en menos de 6 meses. En varios trabajos^{59,61,89,93}, ambos tests se realizaron el mismo día, mientras que en uno de los trabajos se dice que llegaron a transcurrir hasta 21 meses⁶⁸, y en el de Coco y cols⁷², el intervalo de tiempo llegó hasta 3 años en los casos con signos ecográficos de cirrosis. Teniendo en cuenta la evolución de esta patología, se consideró un tiempo adecuado, que no ponía en riesgo la comparación de resultados. Este dato no se mencionó en cinco trabajos^{64,69,91,92,95}.

No se detectó sesgo de verificación parcial, pues la biopsia fue la única prueba de referencia utilizada a la que se sometieron todos los pacientes. Tampoco se detectó sesgo de verificación diferencial, puesto que se realizó la biopsia independientemente de los resultados del FibroScan®. En general, ambos procedimientos se describieron con suficiente detalle como para permitir su replicación, salvo en los trabajos de Ogawa y cols⁹⁶ y Vergara y cols⁹⁷, en los que la prueba de referencia se describió de forma insuficiente.

Casi en el 55% de los estudios, la ET se informó de forma ciega sin conocer los resultados de la biopsia; en el resto, no se mencionó específicamente este aspecto. Respecto a la interpretación de la biopsia, en el 75% de trabajos se realizó sin conocer los resultados de elasticidad hepática; en el 25% restante, no se describió. En un 58% de casos no quedó claro si en el momento de interpretar el FibroScan® se disponía de la misma información que suele tenerse en la clínica habitual. En cuanto a las pérdidas ocurridas durante el estudio, no se explicaron en los trabajos de Mirault y cols⁹² ni Nudo y cols⁹⁵, y no quedaron claramente explicitadas en otros tres^{69,91,98}.

IV.3. ANÁLISIS CUALITATIVO

Las tablas de evidencia con los datos extraídos de los artículos/*abstracts* se presentan en el ANEXO V (Tablas 8 a 13).

Se seleccionaron 26 trabajos, todos ellos series de casos, de pacientes estudiados entre noviembre de 1995 y septiembre de 2007 con ET para valorar fibrosis hepática ocasionada por diferentes etiologías. El número total de pacientes incluidos fue de 3.365, oscilando de unos estudios a otros de 15²⁹ a 775⁷¹. En la mayoría, el porcentaje de hombres fue superior al de mujeres, y muy variable (entre el 20%⁵⁷ al 80%⁹⁷). Como excepciones, los dos trabajos^{57,63} donde la patología estudiada fue la CBP y/o la colangitis esclerosante. Uno de los trabajos²⁹ recogió población menor de 20 años, con una media de 9,5 años (rango de 2 meses y 20 años). En los 25 trabajos restantes, el rango de edad fue de 16 a 86 años. De estos últimos, el de Mirault y cols⁹² incluyó pacientes más jóvenes, con una mediana de 37 años.

En los estudios recogidos en esta revisión, la causa más frecuente de fibrosis hepática fue la HCC. Esta patología afectaba al 100% de pacientes en 10 trabajos^{21,64,68,69,73,94,97-100}, con o sin coinfección por VIH o VHB. En uno de estos trabajos⁷³, los pacientes tenían cifras normales de ALT. Coco y cols⁷², Kang y cols⁹⁰ y Ogawa y cols⁹⁶ incluyeron pacientes mono infectados, bien por VHC o por VHB, pero no coinfectados. En un estudio⁵⁷ sólo incluyeron pacientes con CBP; en otro⁶³, unos tenían CBP y otros colangitis esclerosante; otro trabajo analizó únicamente pacientes con EHNA⁶⁵; y otro utilizó el FibroScan® para valorar la fibrosis hepática debida a sobrecarga férrica post-transfusional en enfermos hematológicos⁹². Los otros nueve trabajos utilizaron el FibroScan® en pacientes con múltiples etiologías además de las víricas, como hepatitis autoinmune, hepatitis alcohólica, EHNA, hemocromatosis o enfermedad de Wilson.

Siguiendo las recomendaciones del fabricante, en la mayoría de los estudios (16 estudios^{29,57,59,61,63,65,68,69,72,88,90,96-98,100,101}) se realizaron al menos 10 mediciones válidas de FibroScan® en cada paciente. Sin embargo, otros autores realizaron entre 5⁶⁴ y 20⁷³ mediciones. La tasa requerida de aciertos del FibroScan® fue igual o superior al 60% en la mayoría de los estudios; no se mencionó en cuatro^{90,92,93,98}; en uno⁶⁹ fue del 40%, y otro⁶⁴, del 30%. En 13 estudios^{68,72,89-95,97-100} la profundidad de las mediciones no se registró y fue superior a los 25 mm en el resto de estudios. En los tres *abstracts*^{94,95,99} incluidos no se aportaron datos referentes al número de mediciones, profundidad ni tasa de aciertos del FibroScan®.

En la mitad de estudios^{21,29,59,61,63,65,68,69,71,88,91,93,97} se excluyeron algunos pacientes porque la exploración del FibroScan® había resultado defectuosa. En la mayoría de estos trabajos, sólo se excluyeron entre 1-5 pacientes y tan sólo en el trabajo de Foucher y cols⁶¹ se excluyó un número alto de 47 sujetos.

La concordancia inter e intra-observador del FibroScan®, medida mediante el coeficiente de correlación intraclase (CCI) o mediante el índice de Kappa, sólo se informó en 3 estudios^{59,72,88} en los que alcanzaron valores superiores a 0,95 y significación estadística.

No se describieron efectos secundarios en ninguno de los trabajos seleccionados y el tiempo medio de realización de la prueba fue inferior a 5 minutos en 8^{21,57,59,61,88,93,96,98} de los 9 estudios que mencionaron este aspecto.

La correlación entre la elasticidad medida con el FibroScan® y la fibrosis diagnosticada mediante biopsia fue analizada en todos los estudios salvo en el de Ganne-Carrié y cols⁷¹. Para ello, se emplearon diversos tests en función de las variables de interés (coeficientes de correlación de Spearman, de Pearson o el Tau-beta de Kendall, tests de Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney). En todos ellos, los resultados fueron altamente favorables para el FibroScan®. En la mayoría de trabajos^{21,29,59,61,63,64,68,69,72,73,89-97,99,101} se describió una correlación estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre elasticidad y fibrosis. Se confirmó la relación entre el FibroScan® y la biopsia^{61,63,65,93,97,98,100}, y el incremento significativo de los valores de elasticidad en función del estadio de fibrosis. Algunos de estos trabajos permitieron constatar la utilidad de la ET para discriminar entre fibrosis significativa o cirrosis y los demás estadios de fibrosis^{57,68,91,92,94,100}.

En varios estudios^{59,63,65,93,96} se analizó la correlación entre elasticidad hepática y grado de actividad necroinflamatoria; en otros^{65,68,93,96}, la correlación entre elasticidad y esteatosis hepática.

Siete artículos^{57,90-92,96,98,101} y los tres *abstracts*^{94,95,99} no presentaron datos referentes a la longitud de la muestra de biopsia ni al número de tractos portales requeridos para aceptar como válida la muestra. En los demás, estas variables oscilaron ampliamente de unos estudios a otros. Así, la longitud varió entre 2 y 60 mm, con un valor mediano superior a 15 mm en todos ellos y sólo en siete estudios (el 44% de los 16 que refieren este dato) igual o superior a 25 mm. En los 9 trabajos que mencionaron el número de tractos portales, estos variaron entre 4 y 11.

El grado de fibrosis en las biopsias fue interpretado de acuerdo a la escala METAVIR en la mayoría de estudios; en tres trabajos^{91,98,100} se empleó la escala de Scheuer; en uno⁹⁰, la escala de la Sociedad Coreana de Hepatología; en otro estudio⁹⁷ se utilizó el índice de actividad de Knodell; en otro⁶⁵, el método de Brunt; y, por último, en otro⁶⁸, la escala de Ishak.

La prevalencia de cirrosis varió entre el 8%⁹⁹ y el 38%⁹⁷; el estudio de Colleta y cols⁷³ no incluyó pacientes en este estadio F4. Si consideramos en un único grupo los pacientes con estadios F3 y F4, el porcentaje varió entre el 12,5%⁷³ y el 54%⁶⁴. El porcentaje de pacientes con fibrosis en estadio F2 osciló entre el 15,4% del estudio de Vergara y cols⁹⁷ y el 50% del estudio de Fraquelli y cols⁵⁹. El porcentaje de pacientes sin fibrosis o con fibrosis portal sin septos (F0-1) también varió considerablemente entre estudios, entre el 18%⁵⁷ y el 65%⁷³.

El grado de esteatosis se estudió en 7 trabajos^{21,29,59,64,65,73,93}. De estos, el de Yoneda y cols⁶⁵ no incluyó pacientes en estadio 0. En los restantes estudios, el porcentaje de pacientes con un grado 0-1 de esteatosis osciló entre el 76,9%²¹ y el 100%⁷³; y el de pacientes en grado 3 osciló entre el 5,2% de Yoneda y cols⁶⁵ y el 11% del estudio de De Lédighen y cols⁶⁴. En otro estudio²⁹ ningún paciente presentó esteatosis.

La actividad necroinflamatoria se determinó en 9 trabajos^{21,63-65,68,73,93,95,96}. En dos de ellos^{73,96}, no se detectaron pacientes con un grado 0 de actividad inflamatoria.

En cuanto a otros tests diagnósticos utilizados, en la mayoría de estudios se realizó analítica, incluyendo bioquímica hepática, determinación de ácido hialurónico, FibroTest, APRI e índice Forns, además de algunas pruebas de imagen, en especial la ecografía abdominal. Mirault y cols⁹² realizaron resonancia cardiaca para cuantificar el contenido de hierro en músculo cardiaco. Estas pruebas se realizaron el mismo día que el FibroScan® en seis^{21,29,61,63,72,93} estudios de los 9 que mencionaron este dato. En algunos trabajos se valoró el grado de concordancia o relación entre algunos de estos tests y los estadios de fibrosis hepática^{29,61,63,72,73,89,91,92,95,98,100}, y entre elasticidad y estos tests^{29,61,65,68,72,89,96,98}.

IV.4. ANÁLISIS CUANTITATIVO O META-ANÁLISIS

En la [tabla 14](#) del ANEXO VI se presentan los VP, VN, FP y FN del FibroScan® de cada uno de los estudios incluidos en esta revisión, para los distintos grados de fibrosis y para los distintos niveles de corte (en kPa). Estos valores fueron estimados a partir de los resultados de S, E y VPs recogidos en dichos estudios. Como ya se comentó anteriormente, sólo el artículo de Coco y cols⁷² presentaba la tabla original con los datos primarios, por lo que para este trabajo no fue necesario estimarlos. Los trabajos de De Lédinghen y cols²⁹ y Ogawa y cols⁹⁶ no se incluyeron en el meta-análisis pues no fue posible generar las correspondientes tablas 2x2.

En la mayoría de los trabajos, para cada grado de fibrosis se consideraba un único nivel de corte, aunque éste fue diferente entre los distintos estudios. Cuando para un mismo grado de fibrosis se daban resultados para más de un *cut-off*, el meta-análisis se realizó con los datos correspondientes al *cut-off* óptimo.

En total se incluyeron 24 estudios (N=3.365). Se realizaron los siguientes meta-análisis:

- para diagnóstico de fibrosis F \geq 1, F \geq 2, F \geq 3 y para diagnóstico de cirrosis (F4).
- para F \geq 2, F \geq 3 y F4, para el subgrupo de pacientes con HCC, coinfectados o no por VIH o VHB.
- para F4, análisis en función del formato de publicación.

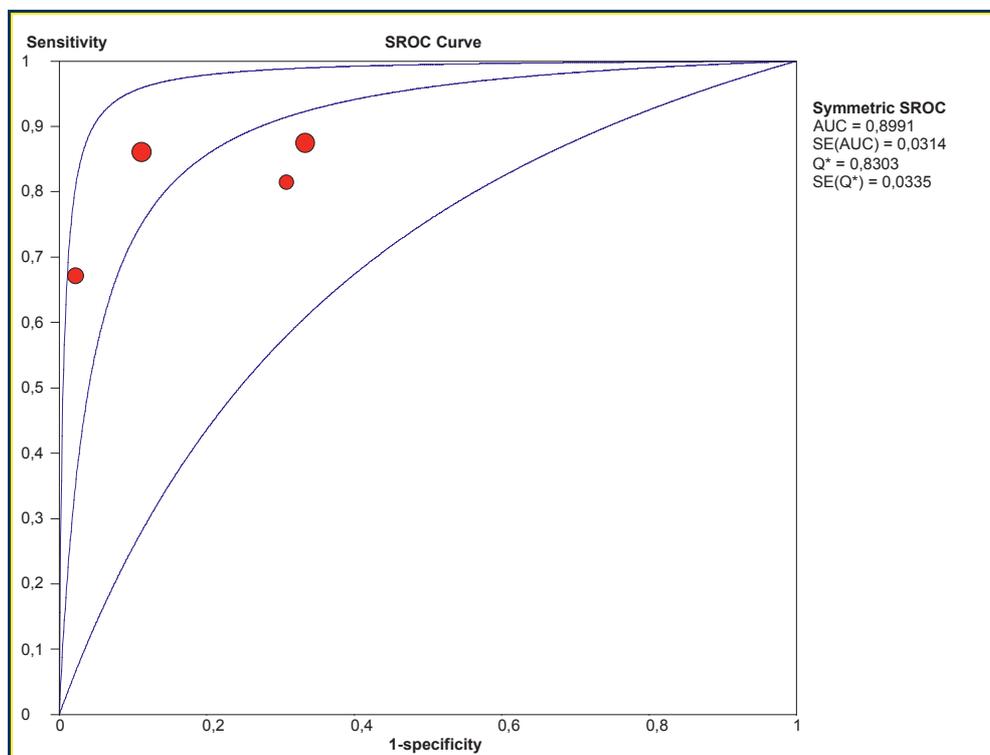
IV.4.1. Meta-análisis de los datos de la ET para diagnóstico de fibrosis F \geq 1

Para este análisis se consideraron los resultados de los cuatro trabajos^{65,68,95,100} (N=288) que aportaban esta información. En ellos, el nivel de corte de los valores de la ET considerado para definir la exploración como positiva o negativa (presencia o ausencia de un nivel de fibrosis de F1 o superior) osciló entre 5,3 y 8,8 kPa, con un valor mediano de 6,10 kPa.

El meta-análisis mostró la presencia de un marcado efecto umbral ($\rho=0,80$) y de heterogeneidad estadísticamente significativa para los estimadores de E y LR+, mientras que descartó la existencia de heterogeneidad significativa para la S (Chi-cuadrado=5,10; $p=0,165$), el LR- (Cochran-Q=4,15; $p=0,246$) y para la DOR (Cochran-Q=3,22; $p=0,359$), también confirmada por los valores de I², que fue de 41,2% para la S, 27,2% para el LR-, y de 6,7% para la DOR. La S agregada alcanzó un

valor de 0,81 (IC 95%: 0,74-0,87), el LR- agregado, 0,24 (0,16-0,37) y la DOR agregada, de 23,09 (8,74-60,98). La [figura 3](#) representa estos estudios ajustados a una curva SROC simétrica, con los intervalos de confianza de la curva, así como los valores correspondientes al AUC-SROC y al punto Q*. En la [figura 16](#) del ANEXO VII se presentan los forest plots y los valores numéricos de los estimadores de cada estudio y los estimadores agregados de la ET para este nivel de fibrosis.

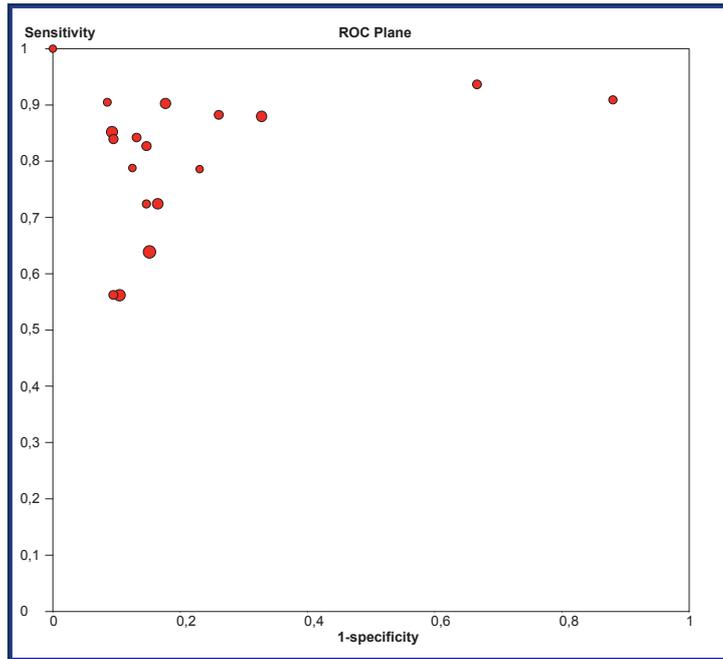
Figura 3. Curva SROC de FibroScan® para F \geq 1.



IV.4.2. Meta-análisis de los datos de la ET para F \geq 2

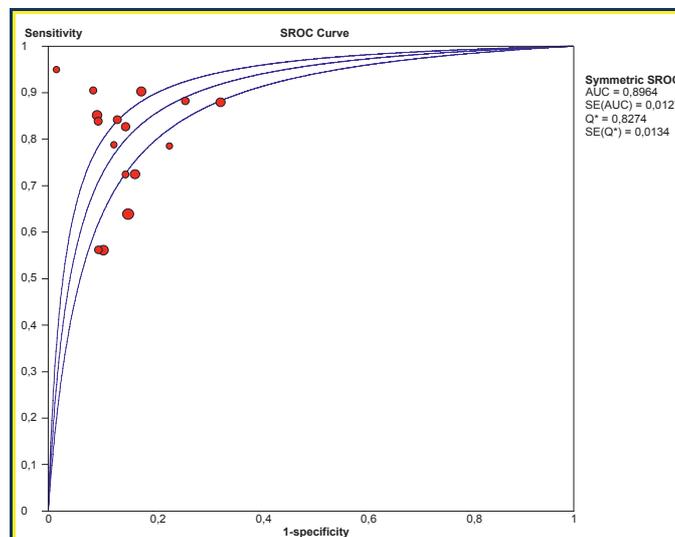
Dieciocho artículos, con un total de 2.288 pacientes, ofrecieron resultados de elasticidad hepática medida con FibroScan® para un nivel de fibrosis de F \geq 2. Los *cut-offs* utilizados oscilaron entre 4 y 9,90 kPa, con una mediana de 7,70 kPa.

El meta-análisis de estos trabajos descartó la presencia de efecto umbral ($\rho=0,161$). En los forest plots de todos los estimadores diagnósticos se demostró una gran heterogeneidad entre estudios, con rangos de valores muy amplios. La S osciló entre 0,56 y 1; la E, entre 0,12 y 1; el LR+, entre 1,03 y 61; el LR-, entre 0,05 y 0,76; y la DOR, entre 1,36 y 1.200. Además, estadísticamente se confirmó dicha heterogeneidad, con una $p < 0,001$ para todos los estimadores y un valor de I² del 57% para la DOR y superior al 80% para S, E y LR. En la [figura 4](#) se representan estos estudios en el plano ROC. La [figura 17](#) del ANEXO VII muestra los estimadores agregados de S, E y LR y sus límites de confianza sobre este plano ROC.

Figura 4. Representación en el plano ROC de los estudios para $F \geq 2$.

La inspección visual de esta figura 4, permitió observar la presencia de dos outliers^{57,64} para los que la E del FibroScan® estaba claramente por debajo de los valores encontrados en los restantes estudios. Es posible que esta baja E estuviera en relación a la elección, en ambos casos, de unos niveles de corte inferiores a los escogidos en los restantes estudios (4 kPa en el de Gómez-Domínguez y cols⁵⁷ y 4,49 kPa en el de De Lédighen y cols⁶⁴). Por ello se decidió excluir estos dos trabajos y se repitió el análisis.

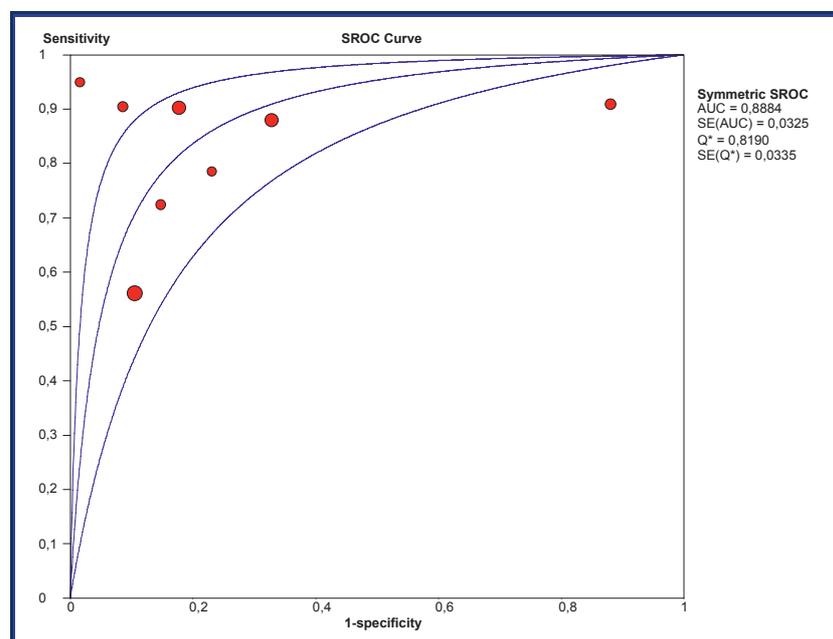
Para los 16 artículos restantes (N=2.122), el *cut-off* mediano se incrementó hasta 7,90 kPa (rango de 6,65 a 9,90). En este nuevo análisis presentó resultados similares, con ausencia de efecto umbral ($\rho=0,096$) y gran heterogeneidad estadísticamente significativa para todos los estimadores diagnósticos. Por este motivo, se decidió ajustar los datos a una curva SROC, con los valores resultantes del AUC-SROC y punto Q*. Figura 5.

Figura 5. Curva SROC de la ET para un $F \geq 2$, excluyendo los dos outliers.

A continuación, se analizaron los estudios que sólo incluían pacientes con HCC, coinfectados o no con VHB o VIH, para valorar si el rendimiento de la ET presentaba diferencias en este subgrupo poblacional. Sólo se tuvieron en consideración los ocho estudios^{21,64,68,69,73,97,98,100}, con un número total de 860 pacientes, en los que el 100% de pacientes tenía HCC y que ofrecían datos de ET para este nivel $F \geq 2$. Los restantes trabajos no se pudieron incluir porque los autores ofrecieron datos conjuntos del rendimiento del FibroScan® y no fue posible separar los resultados correspondientes a los pacientes con HCC frente a los de otras etiologías.

Este meta-análisis para fibrosis superior o igual a F2 en HCC descartó efecto umbral, pero detectó una gran heterogeneidad ($p < 0,001$) entre estudios en todos los estimadores diagnósticos. En la [figura 6](#) se muestran estos estudios ajustados a una curva SROC, con los valores de su correspondiente AUC-SROC y punto Q^* .

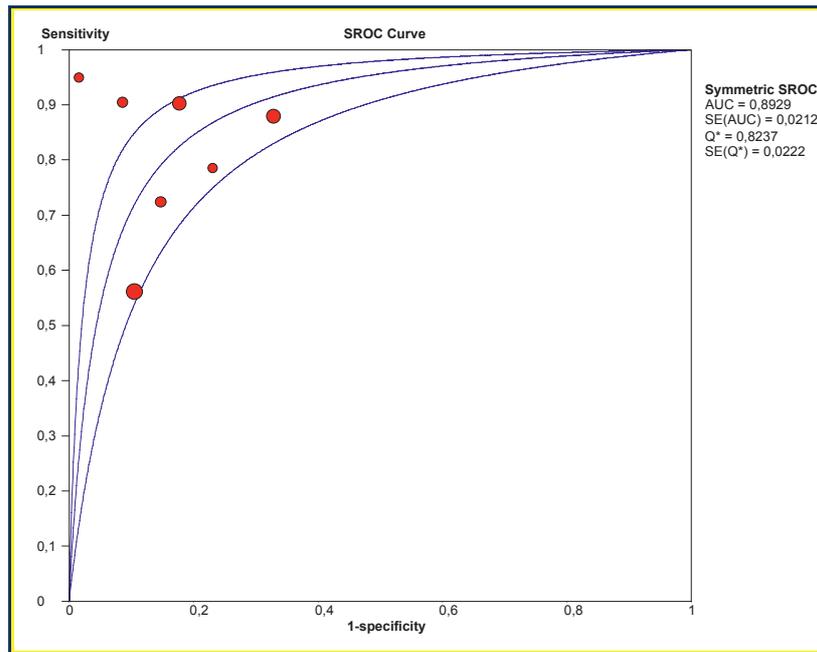
Figura 6. Curva SROC de la ET para $F \geq 2$ en pacientes con HCC.



Excluyendo el artículo de De Lédhingen y cols⁶⁴ (por el mismo motivo que en el análisis anterior), el meta-análisis, con datos de 788 pacientes, mostró resultados similares, sin efecto umbral pero gran heterogeneidad para todos los estimadores, a excepción de la DOR, cuyo valor agregado fue de 22,21 (11,33-43,55). En este caso, el *cut-off* mediano fue de 8,50. El estudio de Zioli y cols²¹ para este nivel de $F \geq 2$ obtuvo una S especialmente baja, de 0,56, frente a los demás, que oscilaron entre 0,72 y 1. La E alcanzó valores entre 0,67 y 1. Para la LR+, el valor de I^2 no superó el 60% de variabilidad, con un resultado combinado de 4,69 (3,14-7,02). Figura 18 del ANEXO VII.

Los valores del AUC y del punto Q^* de la curva SROC a la que se ajustaron estos datos, se incrementaron ligeramente en comparación al análisis previo con la totalidad de estudios. [Figura 7](#).

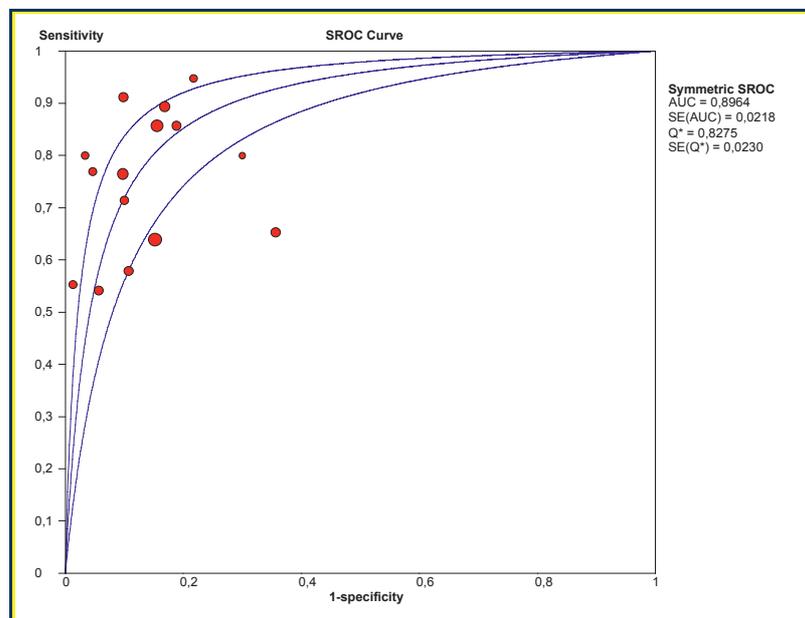
Figura 7. Curva SROC de la ET para $F \geq 2$ en HCC, excluyendo el *outlier*.



IV.4.3. Meta-análisis de los datos de la ET para $F \geq 3$

Para este análisis se consideraron los datos de los 15 estudios (N=1.695) que analizaban el valor diagnóstico de la ET para un nivel de fibrosis de $F \geq 3$. Los *cut-offs* empleados en estos trabajos oscilaron entre 6,25 y 15,4 kPa (mediana de 10,30 kPa).

Figura 8. Curva SROC de la ET para $F \geq 3$.



El meta-análisis de estos datos mostró un ligero efecto umbral ($\rho=0,39$) y una gran heterogeneidad entre estudios para todos los estimadores de exactitud diagnóstica, estadística ($p<0,001$) y en los *forest plots*. La S osciló entre valores de 0,54 a 0,95; la E, entre 0,64 y 1,00; el LR+, entre 1,83 y 43,11; el LR-, entre 0,07 y 0,54; y la DOR, entre 3,41 y 116,00. Figura 19 del ANEXO VII.

En la [figura 8](#) se representan los pares (S, 1-E) del FibroScan® para este nivel de fibrosis, ajustados a una curva SROC, los valores del AUC-SROC y el punto Q*. La distribución de pares de S y E de la [figura 8](#) permitió observar que los trabajos correspondientes a Mirault y cols⁹² y Kang y cols⁹⁰ presentaban una E menor que la de los restantes estudios, con valores de 0,70 (0,35-0,93) y 0,64 (0,51-0,76), respectivamente. En el primero, la baja E del FibroScan® podría estar relacionado bien con el punto de corte elegido (6,25 kPa), que fue el más bajo de todos los de este grupo, o bien con la población incluida (pacientes jóvenes con enfermedad hematológica que desarrollan fibrosis hepática debida a sobrecarga férrica post-transfusional) que difiere de la de los demás estudios.

En el de Kang y cols⁹⁰ se había elegido un punto de corte cercano a la mediana de este grupo de estudios, pero los valores de E y DOR fueron inferiores al estimador agregado con IC 95% no superpuestos al de dicho valor agregado.

Para este mismo estadio de fibrosis $F\geq 3$, se realizó otro análisis incluyendo sólo los cuatro estudios^{21,68,69,100} y 410 pacientes que analizaron el FibroScan® en pacientes con HCC, coinfectados o no por VHB o VIH. Este meta-análisis descartó la presencia de efecto umbral ($\rho=0,20$) y de heterogeneidad estadística entre estudios (con $p>0,05$) para todos los estimadores diagnósticos, aunque el I^2 para la E fue de 61,3%. La curva SROC de estos estudios, con el valor del AUC y el punto Q* se presentan en la [figura 9](#). Los forest plots de S, E, LRs y DOR se presentan en la [figura 10](#).

Figura 9. Curva SROC de la ET para $F\geq 3$ en pacientes con HCC.

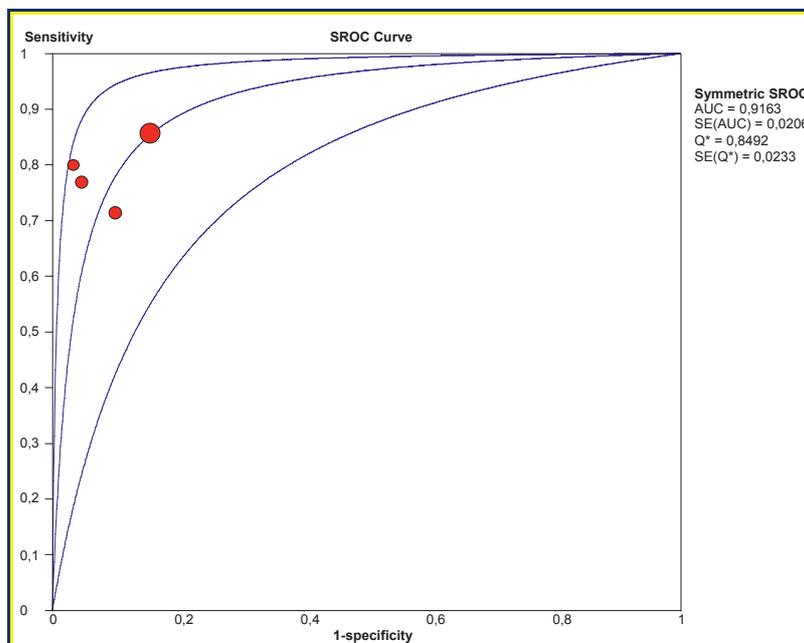
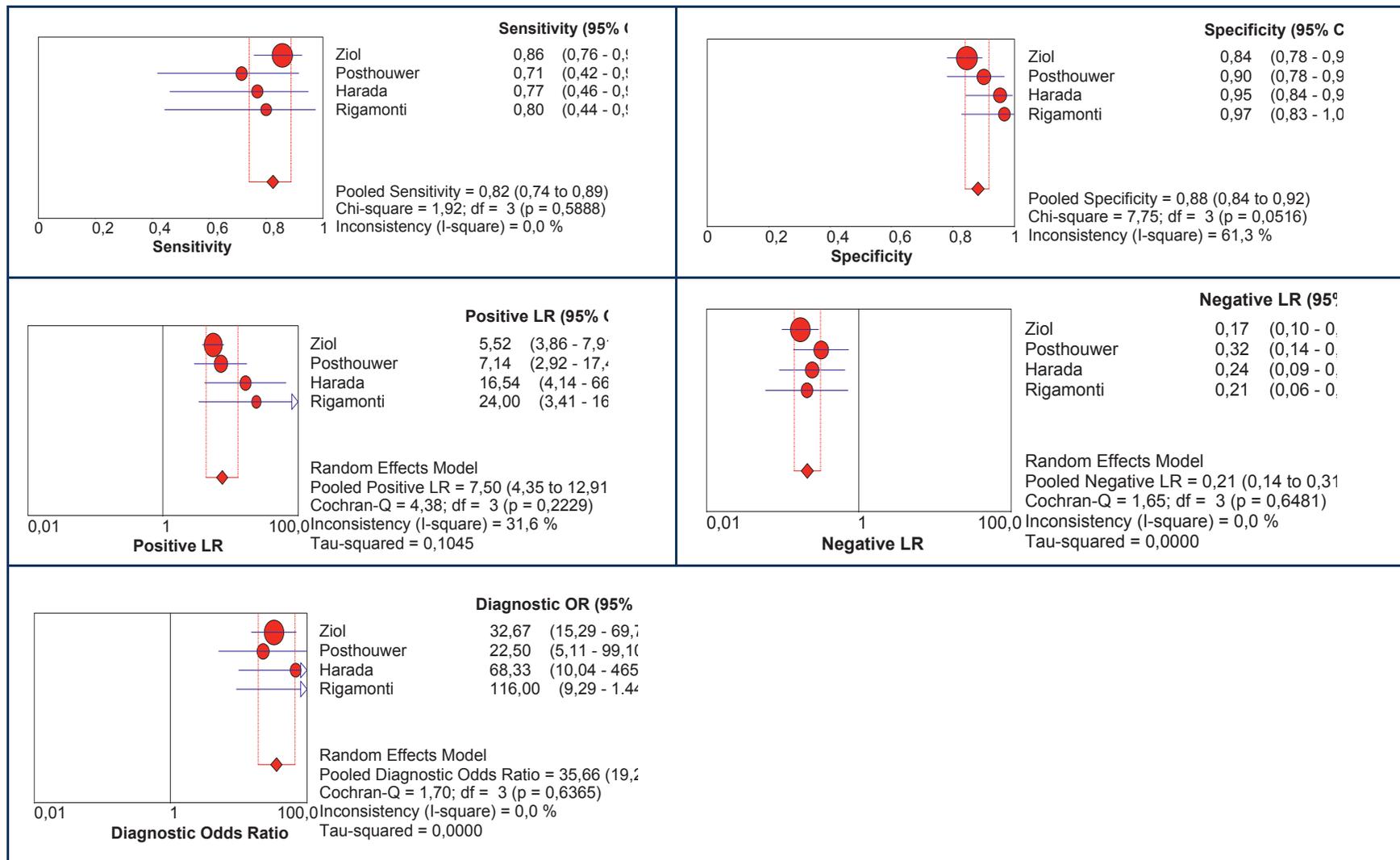


Figura 10. Estimadores diagnósticos de la ET para F≥3 en pacientes con HCC.



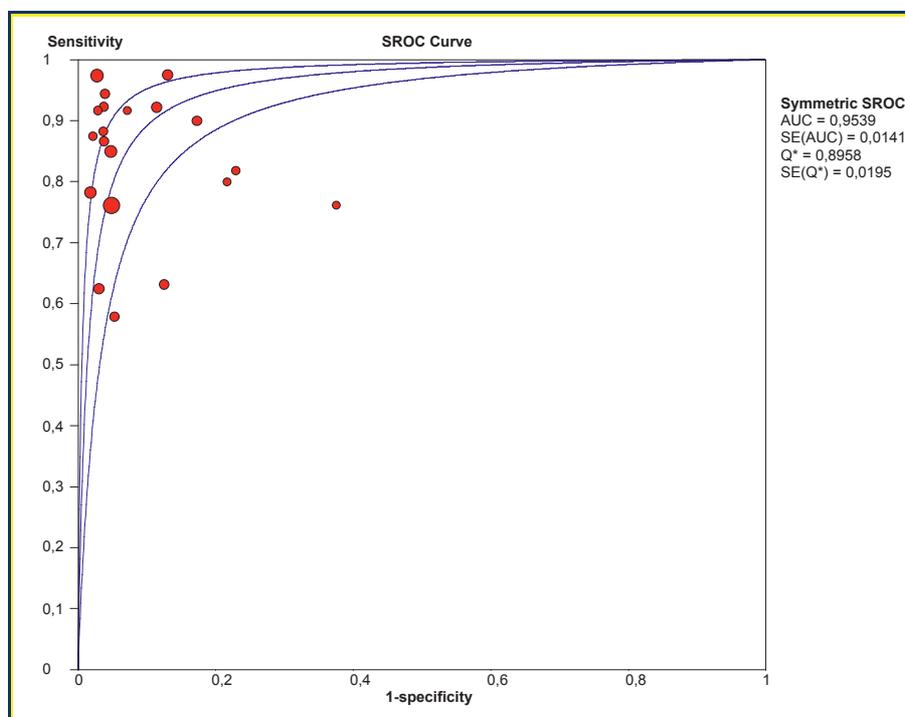
IV.4.4. Meta-análisis de los datos de la ET para F4

En este análisis se incluyeron los datos de 20 estudios, que sumaron un total de 3.052 pacientes. No se incluyó el trabajo de Fraquelli y cols⁹⁹ porque a pesar de que mencionaban un punto de corte de 11,90 para cirrosis, no aportaron resultados de efectividad diagnóstica para este estadio de fibrosis.

El *cut-off* mediano utilizado fue de 15,60 kPa, con un rango de 11,45 a 26,50 kPa.

El meta-análisis descartó la presencia de efecto umbral ($\rho=0,145$), aunque detectó una gran heterogeneidad entre estudios, tanto estadísticamente ($p<0,001$) como de forma visual en los forest plots de todos los estimadores diagnósticos del FibroScan®. La S del FibroScan® para detectar cirrosis osciló entre 0,58 y 1,00; la E, entre 0,63 y 0,98; el LR+, entre 2,03 y 44,22; el LR-, entre 0,03 y 0,44; y la DOR, entre 5,33 y 1.333,9. Figura 20 del ANEXO VII. La curva SROC, con los valores del AUC y punto Q* se muestran en la figura 11.

Figura 11. Curva SROC de la ET para F4.



La distribución de estudios en el plano ROC de la figura 11 mostró tres estudios^{93,94,99} con una E por debajo de los demás, inferior al 80%, y otros tres trabajos^{90,91,95} con una S por debajo del 65%, mientras que en los demás la S osciló entre 76 y 100%. Figura 21 del ANEXO VII.

La E del trabajo de Feitosa y cols⁹⁹ fue la menor de todos estos estudios. Se trataba de un *abstract*, donde no se ofrecía el dato del *cut-off* empleado. En el *abstract* de Lee y cols⁹⁴ se utilizó el *cut-off* más bajo, de 11,45, y en el de Kim y cols⁹³ está ligeramente por debajo de la mediana de *cut-offs* empleados para este nivel de fibrosis (15,1 kPa). Estos dos presentaron una E <0,85.

Para el subgrupo de 8 estudios^{21,64,68,94,97-100} con 834 pacientes con HCC, coinfectados o no por VHB o VIH, en los que se valoró la presencia de cirrosis mediante ET, el meta-análisis descartó efecto umbral y heterogeneidad para S y LR- (figura 22 del ANEXO VII), mientras que persistió la heterogeneidad ($p < 0,001$) entre estudios para E, LR+ y DOR. La curva SROC (figura 23 del ANEXO VII) y los forest plots de E y DOR permitieron observar dos posibles outliers, ambos abstracts^{94,99}, con S y E por debajo de los demás trabajos. Excluyendo estos dos estudios, el total de pacientes fue de 757 y el cut-off mediano fue de 14,55. Este nuevo meta-análisis detectó un marcado efecto umbral ($\rho = 0,696$) aunque descartó heterogeneidad significativa entre estudios para todos los estimadores, salvo para la especificidad ($p = 0,013$). La curva SROC de estos estudios, con el AUC y punto Q* se presentan en la figura 12 y los índices diagnósticos en la figura 13.

Figura 12. Curva SROC de la ET para F4 en pacientes con HCC, excluyendo los dos outliers.

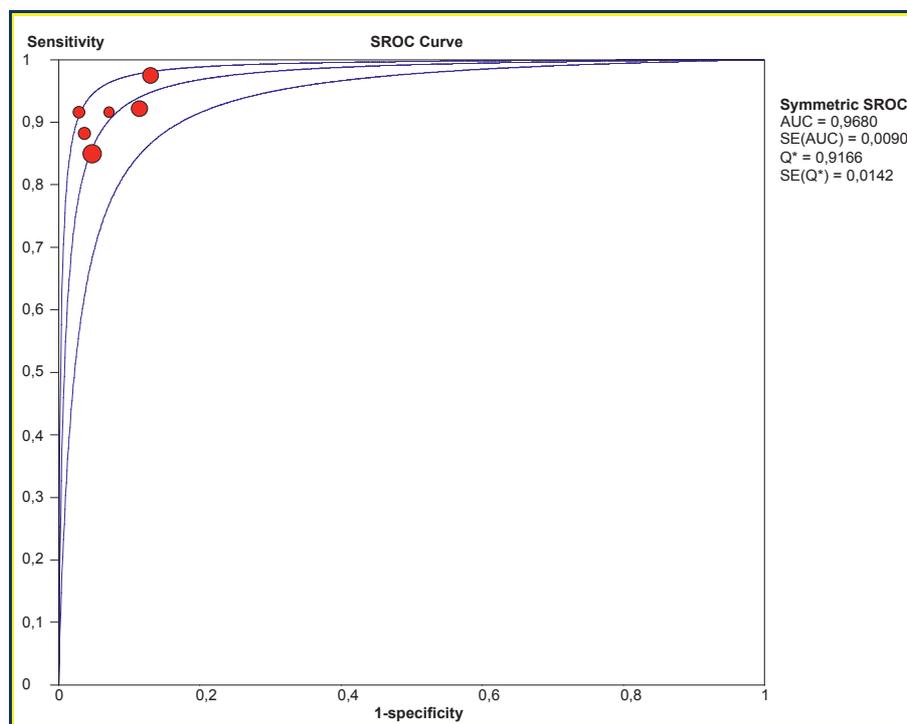
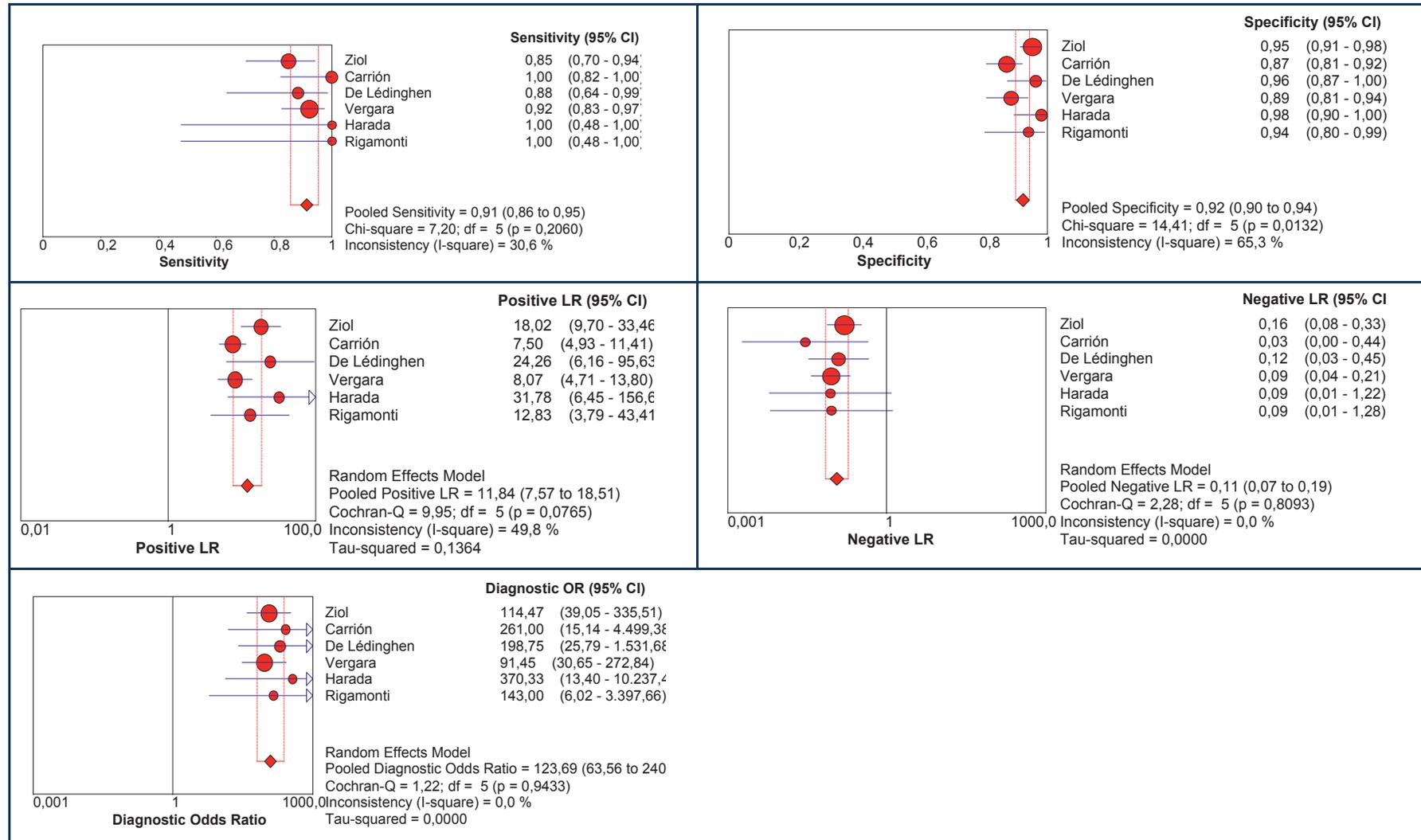
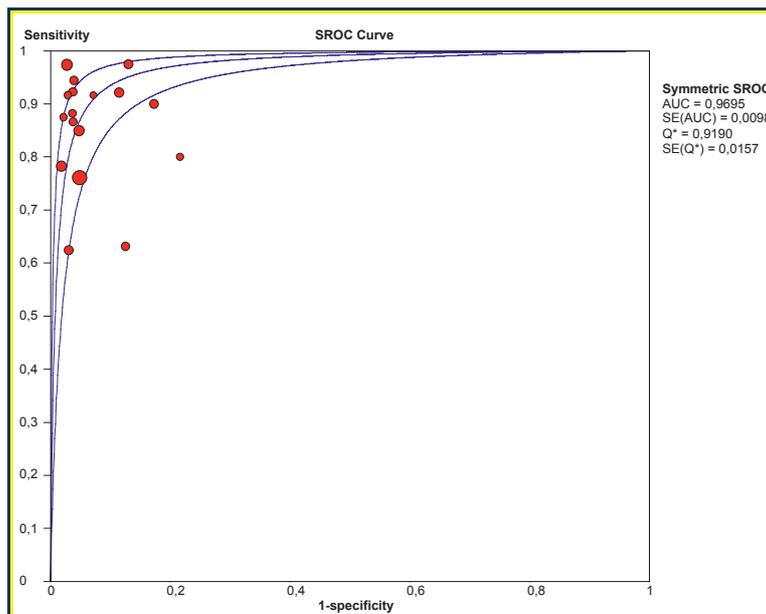


Figura 13. Estimadores diagnósticos de la ET para F4 en pacientes con HCC, excluyendo los dos outliers.



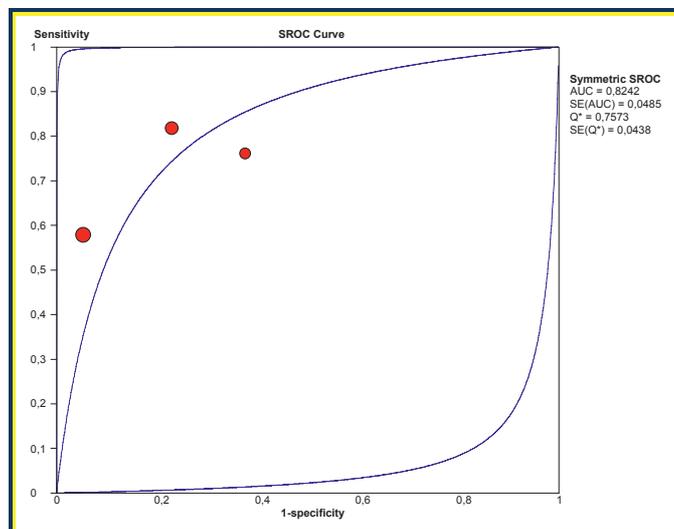
Por último, para cirrosis se realizó un análisis de subgrupos, separando los estudios que habían sido publicados como artículos originales de los abstracts, con el fin de determinar si el formato de publicación de estos trabajos influía en la validez diagnóstica del FibroScan®. El meta-análisis de los 17 artículos originales (N=2.860) mostró ausencia de efecto umbral ($\rho=0,032$) pero marcada heterogeneidad estadísticamente significativa entre estudios para todos los estimadores diagnósticos. Los valores de AUC-SROC y punto Q* resultaron ligeramente superiores a los obtenidos con el total de estudios, tal como se muestra en la [figura 14](#).

Figura 14. Curva SROC de la ET para F4 en el subgrupo de estudios publicados como artículos originales.



Analizando los tres *abstracts* (N=192) por separado, se observó efecto umbral ($\rho=0,50$) y estadísticamente se descartó heterogeneidad para S, LR- y DOR. El AUC-SROC y punto Q* resultaron claramente inferiores a los obtenidos con los trabajos publicados como artículos completos. [Figura 15](#).

Figura 15. Curva SROC de la ET para F4 en el subgrupo de estudios publicados como *abstracts*.



La meta-regresión incluyendo el formato de publicación (artículos originales o *abstracts*) como covariable en el modelo, permitió constatar que influía de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) sobre la DOR. La RDOR obtenida fue de 8,76 (1,81-42,42).

En resumen, se han realizado diversos meta-análisis para estudiar la capacidad de la ET para discriminar los distintos estadios de fibrosis. En la [tabla 2](#) se presentan los valores del AUC-SROC y punto Q*. La mediana del punto de corte fue diferente de un estadio a otro, mayor a medida que se incrementaba el estadio de fibrosis. Los rangos de estos cut-offs se superpusieron con los de los estadios adyacentes. Ver [tabla 3](#). En las [tablas 4 y 5](#) se muestran los estimadores diagnósticos agregados del FibroScan® para los cuatro estadios de fibrosis y para los pacientes con HCC.

Tabla 2. Resumen del meta-análisis de la ET para fibrosis hepática.

Estadio de fibrosis	Nº de estudios	N	Coficiente Spearman	Contraste de homogeneidad	AUC-SROC	LI del AUC-SROC	LS del AUC-SROC	Punto Q*
F\geq1	4	288	0,80	p<0,001 para E y LR+ p>0,05 para S, LR- y DOR	0,899	0,8376	0,9606	0,830
F\geq2	16	2.122	0,096	p<0,001	0,896	0,8715	0,9213	0,827
F\geq3	15	1.695	0,390	p<0,001	0,896	0,8537	0,9391	0,828
F4	20	3.052	0,145	p<0,001	0,953	0,9263	0,9815	0,896
F\geq2, HCC	7	788	0,393	p<0,001	0,893	0,8513	0,9345	0,824
F\geq3, HCC	4	410	0,200	p>0,05	0,916	0,8759	0,9567	0,849
F4, HCC	6	757	0,696	p<0,001 para E p>0,05 para S, LR- y DOR	0,968	0,9504	0,9856	0,917
F4, artículos	17	2.860	0,032	p<0,001	0,970	0,9458	0,9842	0,919
F4, abstracts	3	192	0,500	p<0,001 para E y LR+ p>0,05 para S, LR- y DOR	0,824	0,7291	0,9193	0,757

N=número de pacientes; LI=límite inferior y LS=límite superior del IC 95% del AUC-SROC.

Tabla 3. Puntos de corte del FibroScan® utilizados para cada estadio de fibrosis.

Estadio de fibrosis	Mediana del punto de corte	Rango del punto de corte
F\geq1	6,10	5,30 – 8,80
F\geq2	7,90	4,00 – 9,90
F\geq3	10,30	6,25 – 15,40
F4	15,60	11,45 – 26,50
F\geq2, HCC	8,50	7,10 – 9,90
F\geq3, HCC	10,75	9,95 – 15,40
F4, HCC	14,55	12,00 – 26,50
F4, artículos	15,60	12,00 – 26,50
F4, abstracts	14,93*	11,45 – 18,40*

*Se desconoce el punto de corte de uno de los *abstracts*.

Tabla 4. Resumen de los estimadores diagnósticos agregados del FibroScan®.

	S	E	LR+	LR-	DOR
F\geq1	0,811 (0,738-0,870)	0,750 (0,670-0,819)	4,494 (1,491-13,548)	0,241 (0,157-0,368)	23,090 (8,743-60,984)
F\geq2	0,756 (0,730-0,780)	0,850 (0,825-0,872)	4,848 (3,919-5,997)	0,244 (0,185-0,323)	21,315 (14,732-230,839)
F\geq3	0,723 (0,687-0,757)	0,865 (0,842-0,885)	5,476 (4,027-7,448)	0,293 (0,219-0,393)	23,429 (13,740-39,950)
F4	0,821 (0,789-0,850)	0,934 (0,932-0,944)	11,584 (7,752-17,308)	0,197 (0,140-0,276)	76,120 (41,803-138,61)

Campos sombreados para los estimadores en los que se descartó heterogeneidad estadísticamente significativa ($p>0,05$).

Tabla 5. Resumen de los estimadores diagnósticos agregados para pacientes con HCC.

	S	E	LR+	LR-	DOR
F\geq2	0,757 (0,12-0,798)	0,840 (0,800-0,875)	4,690 (3,135-7,016)	0,212 (0,108-0,417)	22,212 (11,328-43,553)
F\geq3	0,825 (0,742-0,889)	0,882 (0,840-0,917)	7,498 (4,355-12,910)	0,210 (0,142-0,313)	35,661 (19,226-66,144)
F4	0,913 (0,856-0,953)	0,924 (0,900-0,944)	11,837 (7,569-18,511)	0,114 (0,070-0,186)	123,69 (63,556-240,74)

Campos sombreados para los estimadores en los que se descartó heterogeneidad estadísticamente significativa ($p>0,05$).

V. DISCUSIÓN

El presente estudio plantea una revisión en profundidad de la evidencia científica disponible sobre la efectividad diagnóstica del FibroScan® como tecnología para detectar fibrosis hepática y discriminar entre los distintos estadios de la evolución de esta patología, además de revisar otros aspectos de esta nueva tecnología, desde su reproducibilidad a su impacto. Se decidió realizar una revisión sistemática y meta-análisis de la literatura publicada, con el fin de localizar y analizar toda la información existente sobre el tema, bien en artículos o en *abstracts*.

En esta revisión se incluyeron 26 estudios que incluían pacientes con múltiples patologías hepáticas a los que se realizó FibroScan® y cuyos resultados se compararon con los de la biopsia, que se consideró como test de referencia.

EFFECTIVIDAD

Los trabajos incluidos en esta revisión confirman la relación existente entre el resultado ofrecido por el FibroScan® y el grado de fibrosis obtenido mediante biopsia, de manera que el incremento en el estadio de fibrosis se asocia con un incremento en los valores de elasticidad del FibroScan® (rigidez hepática).

Los resultados de nuestro estudio muestran que la capacidad de la ET para diagnosticar cirrosis es mayor que para detectar los demás niveles de fibrosis (AUC-SROC de 0,95 para cirrosis frente a 0,89 para el resto de estadios). La E de esta técnica para el estadio F4 presentó valores por encima del 90%, una LR+ superior a 10 y una DOR muy alta (de 76,00), por lo que puede concluirse que la capacidad del FibroScan® es muy alta para confirmar la existencia de cirrosis. El mayor rendimiento de la ET para diagnosticar cirrosis se podría explicar, en parte, por el mayor grado de acuerdo inter-observador existente para cifras altas del FibroScan®, tal como algunos autores han constatado¹⁰².

El presente meta-análisis también revela el buen rendimiento global de esta tecnología para los otros tres niveles de fibrosis, con unos AUC-SROC relativamente altos, de casi 0,90. Para detectar pacientes con y sin fibrosis (F0 vs F≥1), la DOR fue alta (23,09) aunque los otros dos estimadores de S y LR- para los que no se detectó heterogeneidad, indicarían una capacidad algo limitada para descartar fibrosis puesto que la S sólo alcanzó un valor agregado de 0,81 y la LR-, un valor de 0,24. Esta LR-supondría un pequeño cambio en la probabilidad postprueba de no tener la enfermedad, puesto que son los LR- menores de 0,1 los que más utilidad clínica tienen para descartar el proceso patológico. En todo caso, hay que tener en cuenta la baja potencia del test de homogeneidad cuando el número de estudios incluidos es bajo.

Para F≥2 y F≥3 hay que destacar la existencia de una marcada heterogeneidad entre estudios, que se produjo para todos los índices diagnósticos, por lo que para ambos estadios no consideramos oportuno valorar los estimadores agregados de efectividad del FibroScan®. Dado que para muchos autores lo importante desde el

punto de visto clínico es que el FibroScan® sea capaz de detectar los pacientes afectados con un nivel de fibrosis superior a F2 con el fin de iniciar el tratamiento^{41,103}, la mayoría de los autores prioriza que la técnica sea lo más específica posible. De esta manera, en pacientes con resultados positivos, la certeza de tener la enfermedad sería tan alta que se podría evitar la realización de biopsias. Es posible que parte de la heterogeneidad encontrada en estos dos estadios de fibrosis se justifique por la elección del punto de corte, muy bajo en algunos artículos en comparación con los demás, lo que se tradujo en menor E y LR+. Entre los trabajos que aportaron datos para estos dos niveles sólo se incluyó un *abstract*⁹⁵ mientras que los restantes trabajos habían sido publicados como originales; por ello, el formato de publicación no fue un factor a considerar entre las posibles causas de heterogeneidad. En general, para ambos estadios de fibrosis, sería necesario utilizar otros tests diagnósticos complementarios para corroborar el resultado del FibroScan®, en especial los biomarcadores de fibrosis, y no tomar decisiones clínicas basadas únicamente en el resultado ofrecido por la ET.

Se acepta que una prueba diagnóstica es excelente cuando su AUROC es superior a 90% y buena si es superior al 80%. Por tanto, dados los resultados del FibroScan® en esta revisión, podemos considerarlo como una tecnología válida y de gran utilidad clínica para detectar cirrosis, independientemente de su origen, aunque en especial en sujetos con HCC, con o sin infección por VIH o VHB. Coincidiendo con otros autores¹², en los pacientes diagnosticados de cirrosis mediante FibroScan® sería posible evitar la biopsia hepática. Por el contrario, y a la vista de los resultados de esta revisión, no se debería recomendar suprimir la biopsia cuando la ET detecte otros niveles inferiores de fibrosis, como también recomiendan algunos autores⁶⁰. No obstante, teniendo en cuenta que los meta-análisis para fibrosis leve y avanzada se realizaron con un número reducido de estudios, es imprescindible ser cauteloso en la interpretación de estos resultados y no deben considerarse definitivos hasta que nuevos trabajos clarifiquen el papel de la ET para el diagnóstico de estos dos estadios de fibrosis. Conclusiones similares se encuentran en el trabajo de Shaheen y cols⁶⁶, que aplicaron técnicas de síntesis cuantitativa sobre los datos aparecidos en la literatura científica para estudiar la efectividad del FibroScan® en el diagnóstico de fibrosis hepática. Los autores consideraron que esta técnica tenía gran utilidad para identificar a los pacientes con cirrosis pero que no era útil para discriminar entre fibrosis leve y significativa. No obstante, estos autores sólo seleccionaron 4 estudios de FibroScan® en pacientes con HCC, mientras que el resto de trabajos analizados se referían a otros tests. En otro meta-análisis de 18 estudios (9 con datos de cirrosis y 7 de fibrosis significativa), Talwalkar y cols³⁶ concluyeron que la ET era clínicamente útil para evaluar la ausencia de cirrosis.

En el meta-análisis de Friedrich-Rust y cols¹² se observaron diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento del FibroScan® para fibrosis significativa en función de la patología hepática, del sistema empleado para clasificar la fibrosis por biopsia y del país de origen de las publicaciones, mientras que el hecho de tratarse de artículos o *abstracts*, no parecía influir en la capacidad diagnóstica de la ET ni tampoco la edad, la longitud de la biopsia ni los fallos del FibroScan®. En cambio, para F \geq 3 el rendimiento de esta tecnología sólo se vió influido por la escala de fibrosis. Para F4, únicamente se detectó una ligera influencia de la escala empleada para interpretar de la biopsia y del país donde se habían realizado los estudios. Estos autores propusieron unos *cut-offs* óptimos algo diferentes: 13,01 kPa para F4 y 7,65 kPa para F \geq 2.

Analizando la actuación del FibroScan® en función de la patología hepática de origen, la fibrosis ocasionada por VHC es la etiología que apareció con más frecuencia en los trabajos seleccionados en esta revisión. En este grupo de pacientes con HCC, con o sin infección por VHB o VIH, el FibroScan® tuvo un rendimiento diagnóstico muy superior para detectar cirrosis, con una AUC-SROC de 0,97 frente a 0,92 para fibrosis avanzada y 0,89 para fibrosis significativa. Comparando entre HCC y el conjunto de restantes etiologías, para cada estadio de fibrosis, el rendimiento del FibroScan® fue ligeramente superior tanto para cirrosis como para $F \geq 3$, mientras que fue similar para $F \geq 2$. Estos resultados coinciden parcialmente con los de algunos autores que consideran la ET es mejor para detectar fibrosis en HCC¹⁰⁴. De hecho, fue en pacientes con fibrosis por HCC en quienes comenzó a utilizarse esta tecnología^{17,105,106}. En este subgrupo de pacientes con HCC, fue posible calcular los estimadores agregados para los estadios de fibrosis avanzada y cirrosis puesto que no se encontró heterogeneidad entre estudios. Para cirrosis, la S y la E globales alcanzaron unos valores muy altos, superiores al 90%, una LR+ superior a 10, y una DOR superior a 100, confirmando la utilidad del FibroScan® en estos pacientes. Para fibrosis avanzada, el número de estudios incluidos en el meta-análisis fue menor, lo que se refleja en unos IC menos precisos. No obstante, los resultados de la E y la DOR fueron relativamente altos, y algo más limitados para la S.

En el estudio de Coco y cols⁷², uno de los tres trabajos de esta revisión que analizaban la ET para $F \geq 2$ en pacientes con HCC y HCB, se constató que los valores del FibroScan® eran estadísticamente superiores en sujetos con HCC y signos ecográficos de cirrosis en comparación con los valores de pacientes con HCB.

En pacientes VHC/VIH coinfectados, Macías y cols¹⁰⁷ utilizaron el FibroScan® con nuevos *cut-offs* ($\leq 6,0$ y $\geq 9,0$ kPa) para diferenciar entre pacientes sin y con fibrosis significativa, y encontraron resultados mejores de los que se habían descrito para estos pacientes en estudios anteriores. Estos autores sugirieron, incluso, que sólo sería necesario realizar biopsia cuando los resultados de la ET eran indeterminados.

En los pacientes con HCC coinfectados por VIH y aquellos trasplantados de hígado con recurrencia de hepatitis C, el FibroScan® sería una opción diagnóstica de gran utilidad por la posibilidad de repetir la exploración de forma seriada hasta que se confirme la presencia de un nivel de fibrosis que justifique iniciar el tratamiento^{29,58,62}. En ambos grupos de pacientes, el daño hepático progresa más rápidamente, y el tratamiento antirretroviral al que están sometidos los portadores del VIH o el alto riesgo de los post-trasplantados, exigen una correcta decisión terapéutica^{10,98,108}.

En esta revisión se pudo realizar un meta-análisis para el subgrupo de pacientes con HCC, utilizando aquellos estudios que sólo incluían casos de HCC coinfectados o no por VHB o VIH, mientras que no fue posible incluir los resultados correspondientes a pacientes con HCC pero recogidos en estudios que utilizaban la ET para estudiar múltiples causas de fibrosis.

En general en la literatura publicada, la patología más estudiada ha sido la HCC, pero estudios recientes han encontrado que el FibroScan® es un método igualmente válido para evaluar fibrosis hepática en pacientes con HCB y con otras enfermedades hepáticas crónicas no víricas¹⁰⁹. Algunos autores^{17,55,96,105,106,110} han resaltado el papel clínico relevante que la ET tendría en la clasificación exacta del nivel de fibrosis y de su progresión en pacientes con HCB, pues de ello depende tanto la decisión de iniciar el tratamiento como el tipo de fármacos. Además, discriminar entre $F1$ y $F \geq 2$

resulta de gran importancia a la hora de plantear un tratamiento de larga duración, dadas las resistencias que esta terapia puede originar y los efectos adversos que puede ocasionar.

Kim y cols¹¹¹ consideraron que la ET podría servir para detectar estadios precoces de cirrosis compensada en pacientes con cirrosis por HCB cuando aún no existía sospecha clínica y la función hepática estaba conservada. Por ello, propusieron que se utilizara el FibroScan® de forma regular para el seguimiento de estos pacientes por las implicaciones pronósticas y la importancia en la toma de decisiones terapéuticas que un buen diagnóstico conlleva. Estos mismos autores encontraron que la ET era más útil para detectar cirrosis en HCB que otros marcadores no invasivos de fibrosis como el APRI, el cociente ALT/AST o el índice edad-plaquetas, aunque observaron que el mayor rendimiento diagnóstico se alcanzaba combinando los resultados del FibroScan® con los del índice edad-plaquetas¹¹².

El FibroScan® se ha demostrado útil no sólo en adultos sino también en niños, aunque son todavía escasas las publicaciones que centran su objetivo en determinar la efectividad de esta tecnología en niños. En varios trabajos seleccionados para esta revisión se incluyeron niños junto a adultos, pero fue el de De Lédinghen y cols²⁹ el único que seleccionó exclusivamente pacientes en edad pediátrica, en concreto, entre 2 meses y 20 años. Los autores constataron la utilidad de la ET para fibrosis hepática originada por diferentes patologías, además de resaltar la necesidad de adaptar determinados parámetros técnicos del FibroScan® en los niños para alcanzar el máximo rendimiento.

Hasta la fecha, sólo dos trabajos en niños han comparado el rendimiento del FibroScan® con el de otras pruebas no invasivas; en ellos se comprobó que la ET tenía un rendimiento superior al FibroTest y APRI en cirrosis. El segundo estudio¹¹³ también realizado exclusivamente en niños con diversas patologías hepáticas y publicado recientemente, demostró una buena correlación entre el nivel de elasticidad y los resultados histológicos de la biopsia y confirmó la utilidad de esta tecnología para estas edades.

Es posible que la efectividad del FibroScan® determinada en la presente revisión a partir de la comparación con la biopsia haya sido infraestimada, puesto que la biopsia no es una prueba de referencia perfecta. Sin embargo, y aunque se reconoce que no existe un patrón oro perfecto para estudiar la fibrosis hepática, se acepta que el análisis histopatológico de muestras obtenidas por biopsia es el mejor test de referencia posible con el que comparar los resultados del FibroScan® y evaluar su efectividad diagnóstica.

Para considerar válido el estudio del rendimiento diagnóstico de la ET, son imprescindibles unos mínimos criterios de calidad en el procedimiento de realización y de obtención de resultados, tanto de la prueba diagnóstica como de la biopsia. De acuerdo a los criterios de Regev y cols²², se acepta que una biopsia es de buena calidad cuando es no fragmentada, igual o superior a 15 mm de longitud, y con 5 o más tractos portales. En cambio, Bedossa y cols²⁴ recomiendan una longitud de la muestra de al menos 25 mm. La posibilidad de errores de muestreo, por tamaño inadecuado, fragmentación tisular o por la propia afectación heterogénea del parénquima hepático, constituye una limitación importante de la biopsia. Además, se reconoce la existencia de variabilidad inter e intra-observador en la interpretación de las muestras histológicas. Según algunos autores^{25,114}, la biopsia hepática presenta

hasta un 20% de tasa de error en la clasificación del estadio de fibrosis, incluso cuando es realizada por médicos experimentados e interpretada por patólogos expertos. Además, algunos estudios laparoscópicos han mostrado que el diagnóstico de cirrosis a través de la biopsia hepática percutánea no se realiza correctamente en un 10-30% de los casos¹¹⁵.

Todo esto ha llevado a cuestionar la utilidad de la biopsia como test de referencia en la fibrosis hepática. Poynard y cols¹¹⁶ propusieron que para aquellas patologías donde no existe un patrón oro perfecto debían utilizarse otras metodologías. Sólo si existiera un *gold standard* adecuado para la evaluación de la fibrosis se podría valorar realmente la efectividad de la ET en el diagnóstico de esta enfermedad¹². Otros autores han propuesto mejoras sustanciales en el procedimiento de toma de la biopsia con el fin de optimizar su valor como test de referencia¹².

Por otro lado, la necesidad de biopsia en determinados pacientes se está viendo modificada por la gran eficacia de algunos tratamientos. Es el caso del interferón en pacientes con HCC y genotipos 2 y 3, que resulta eficaz en un 90% de casos. En estos sujetos se considera innecesario estadificar la fibrosis hepática mediante biopsia^{48,103}. Esto mismo podría ocurrir en un futuro cercano cuando se desarrollen nuevos fármacos más eficaces o más específicos para determinadas características de los pacientes o para patologías concretas.

En la literatura científica existen estudios sobre si algunos factores asociados a la fibrosis hepática, como la esteatosis o la actividad necroinflamatoria, podrían reducir la capacidad diagnóstica del FibroScan®. Según recogieron Castera y cols en su reciente revisión⁵⁵, la correlación entre la elasticidad hepática y el nivel de fibrosis no se veía afectada por la esteatosis. También Ziolkowski y cols²¹ encontraron que la elasticidad hepática sólo estaba relacionada con el estadio de fibrosis y no con la actividad inflamatoria ni con la esteatosis. Sin embargo, esta teoría no es compartida por otros autores. Así, Coco y cols⁷², consideraron que la elasticidad hepática constituía un nuevo parámetro hepático y que no era equivalente a la fibrosis, puesto que se veía influida significativamente por variaciones en la actividad inflamatoria hepática. En nuestra revisión no pudimos valorar la importancia de estos factores, ya que son pocos los estudios que recogían esta información y los datos se presentaban de forma agregada.

Debemos resaltar la gran heterogeneidad entre estudios encontrada en la presente revisión, puesta de manifiesto a través de los distintos meta-análisis realizados, y que dificulta la valoración del rendimiento diagnóstico de la ET. Con el fin de explicar dicha heterogeneidad se exploraron diferentes características clínicas o metodológicas. La elección de puntos de corte tan variados entre los distintos estudios es probablemente la causa determinante de esta heterogeneidad. Se reconoce que el denominado efecto umbral, ocasionado por el uso de diferentes puntos de corte, es la principal causa de heterogeneidad en los meta-análisis de pruebas diagnósticas. De hecho, existen tests específicos para valorar la presencia de este efecto umbral, y para muchos investigadores es el elemento clave para decidir si es posible o no generar estimadores agregados o si, por el contrario, los datos sólo deben ajustarse a una curva SROC^{87,117,118}.

En esta revisión los puntos de corte elegidos variaron sustancialmente de un estudio a otro y para un mismo nivel de fibrosis. Se observó un cierto solapamiento entre los rangos de los puntos de corte de cada nivel con los niveles adyacentes, que

fue especialmente marcado entre el rango de puntos de corte medianos para $F \geq 2$ y $F \geq 1$, que se superponían casi por completo. En cambio, la superposición de rangos de puntos de corte entre los demás estadios de fibrosis fue menor. Esto podría explicarse por el incremento de forma no lineal característico de la evolución de la fibrosis, que entre $F \geq 2$ y $F \geq 3$ es más acentuado que entre $F \geq 1$ y $F \geq 2$ ²¹.

Los *cut-offs* óptimos para esta tecnología, con los que definir cada estadio de fibrosis, continúan siendo un tema de debate. En general, se acepta que en la práctica clínica lo más interesante es utilizar aquel *cut-off* para el que la precisión diagnóstica sea la mayor posible. Para ello, algunos autores eligen el *cut-off* que maximice la suma de S y E, mientras que otros prefieren maximizar sólo la E de manera que se incremente la certeza de enfermedad⁷¹. En este sentido, el mejor punto de corte sería aquel que permitiera establecer un diagnóstico de muy alta o muy baja probabilidad de tener un determinado nivel de fibrosis. Para cada estadio, se busca un punto de corte por debajo del cual la probabilidad de cierto nivel de fibrosis sea muy baja, o lo que es lo mismo, que el VPN sea muy alto; y que por encima del mismo, la probabilidad de tener un estadio superior sea muy alta: que tenga un VPP muy alto. En estos casos, un diagnóstico correcto con FibroScan® evitaría la realización de biopsias. Cuando el valor de la ET está entre ambos *cut-offs*, el resultado se considera indeterminado y serían necesarias otras pruebas diagnósticas para llegar a un diagnóstico certero.

Se propusieron determinados *cut-offs* óptimos^{106,119} de elasticidad para los cuales la ET demostró ser una técnica de gran fiabilidad: para el diagnóstico de fibrosis significativa $F \geq 2$, dos *cut-offs* de 7,1 y 8,7 kPa; para fibrosis avanzada $F \geq 3$, un *cut-off* de 9,6 kPa; y para cirrosis, inicialmente se propuso el *cut-off* de 12,5 kPa, pero posteriormente se consideró más aconsejable un nivel de 14,6 kPa, de tal manera que se diagnosticaran los pacientes con cirrosis con la mayor seguridad posible^{54,21}. Algunos autores⁷¹ han sugerido, también, que la elección de estos *cut-offs* debería optimizarse de forma específica para cada patología origen de la fibrosis. Además, tal como otros autores recuerdan, los *cut-offs* dependen de la prevalencia del estadio de fibrosis en la población estudiada, por lo que no se debería aplicar siempre el mismo punto de corte⁵⁵.

La influencia de los puntos de corte elegidos sobre los resultados del FibroScan® se sugirió como responsable del exagerado rendimiento alcanzado en el trabajo de Colletta y cols⁷³, incluido en esta revisión, que ofrecía unos valores del 100% para todos los estimadores diagnósticos. Algunos autores cuestionaron estos resultados y consideraron que el motivo radicaba en la elección de punto de corte diferente y no justificado, y, de hecho, comprobaron que, aplicando los *cut-offs* aceptados, los estimadores se modificaban sustancialmente¹²⁰.

Otras características relacionadas con el diseño del estudio podrían estar entre las causas de heterogeneidad. En el presente meta-análisis fue posible analizar la influencia del formato de publicación en la validez del FibroScan® para el estadio de cirrosis. El análisis por separado de los trabajos publicados como artículos originales y *abstracts* permitió observar un mayor rendimiento de la ET en los primeros. Para cirrosis, la meta-regresión constató que la precisión diagnóstica de artículos era casi nueve veces superior a la de los *abstracts*. No fue posible estudiar si otras variables influían, bien por disponer de datos agregados o bien porque el número de estudios era insuficiente para aplicar esta técnica estadística.

La diversidad de patologías hepáticas subyacentes recogidas en los trabajos de esta revisión pudo contribuir, igualmente, a la heterogeneidad encontrada. Aunque como ya se ha mencionado, el subgrupo más numeroso de pacientes lo formaron aquellos con HCC, también entre ellos existían diferencias clínicas: unos con cifras normales de ALT (incluso uno de los trabajos se realiza sólo en pacientes con ALT normal), otros coinfectados o no por VIH o VHB. En los demás estudios se mezclaron diferentes etiologías, incluida la HCC. Se acepta que el porcentaje de pacientes con HCC y niveles persistentemente normales de ALT oscila en torno a 30-50%¹²¹. En ellos resulta complicado determinar si la enfermedad va a progresar y no existe consenso sobre cuándo ni quiénes deben ser sometidos a tratamiento. Esta decisión podría tomarse en función del estadio de fibrosis evaluado mediante exploraciones sucesivas con ET, poniendo en cuestión, incluso, la necesidad de realizar biopsias en estos pacientes¹²².

Otras posibles explicaciones para la heterogeneidad estarían en relación a la biopsia, por las distintas escalas utilizadas para la clasificación de la fibrosis o por las diferencias en la longitud de las muestras. En esta revisión se comprobó que la mayoría de los estudios no presentaba suficiente información sobre aspectos relacionados con la calidad de la biopsia. Este hecho ha sido, igualmente, señalado por Friedrich-Rust y cols¹² que comprobaron que el sistema de clasificación de fibrosis contribuía a la heterogeneidad entre estudios, y que, en general, la escasa información aportada por los autores de los estudios individuales seleccionados para dicho meta-análisis, influía en esa heterogeneidad. Por otro lado, descartaron que la longitud de la muestra de biopsia tuviera influencia significativa en el AUROC.

Es posible que también contribuyera a la heterogeneidad, la calidad de la exploración del FibroScan®. La mayoría de los estudios recogidos en esta revisión presentó datos sobre la tasa de éxito, número de mediciones realizadas, o sobre el rango intercuartílico. Consideramos recomendable seguir las indicaciones de la compañía fabricante (al menos 10 mediciones válidas, un rango intercuartílico no superior al 30% del valor de la mediana y con una tasa de aciertos de al menos el 60%) con el fin de lograr una mayor homogeneidad en la realización de la prueba entre estudios y que los resultados puedan ser comparables con vistas a determinar la efectividad global de esta prueba⁵⁵.

No fue posible analizar si otras características de los pacientes como la edad o el IMC pudieron contribuir a la heterogeneidad.

OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS. COMBINACIÓN DE MÉTODOS

Varios estudios incluidos en esta revisión, compararon los resultados del FibroScan® con los de otros tests. Según Zioli y cols²¹, el FibroTest presentó una actuación diagnóstica similar al FibroScan® para $F \geq 2$, mientras que la ET fue superior al FibroTest para el diagnóstico de $F \geq 3$ y cirrosis. En el trabajo de Coco y cols⁷², la ET identificó mejor que el APRI y que el FibroTest tanto a los pacientes con fibrosis significativa como a los pacientes con cirrosis, fue mejor que el ácido hialurónico para el diagnóstico de cirrosis, y tuvo un rendimiento diagnóstico similar al índice de Forns. Para Castera y cols⁵⁴, el valor diagnóstico del FibroScan® fue similar al del FibroTest y mejor que el del APRI. En pacientes con HCC y niveles normales de ALT, el rendimiento del FibroScan® podría ser superior al del FibroTest. De hecho, en el trabajo de Colletta y cols⁷³, la ET presentó un rendimiento significativamente mejor

que el FibroTest para todos los estadios de fibrosis; además, la ET evitó la realización de biopsias en todos los pacientes en F0-1, y detectó a la totalidad de sujetos candidatos a tratamiento.

Un reciente estudio¹¹⁹ confirmó la mayor efectividad diagnóstica de la ET, por encima de la de otros tests sanguíneos. La ET parece tener ciertas ventajas sobre estos tests de laboratorio por ofrecer una medida más directa de la fibrosis, que no se ve afectada por potenciales problemas de salud asociados, y que en teoría es aplicable a todo tipo de enfermedades hepáticas crónicas¹¹⁵.

Es probable que desarrollar algoritmos diagnósticos en los que se utilicen secuencialmente o en paralelo determinadas pruebas no invasivas, incluyendo los tests sanguíneos, mejoraría la detección de fibrosis significativa y avanzada, y resultaría más efectivo que la aplicación de tests individuales^{49,123}. Algunos autores consideran que combinando el FibroScan® con biomarcadores séricos se incrementaría la precisión diagnóstica global de estos métodos no invasivos, lo que podría convertirse en una solución válida a las limitaciones de la biopsia^{41,122}. Se acepta que la utilización de un solo método diagnóstico, incluso aunque se trate de la biopsia, se asocia a una proporción significativa de errores y por ello se aconseja la combinación de métodos, para aumentar la capacidad diagnóstica. Yoshioka y cols⁶⁰ consideraron necesario combinar la ET con otros test no invasivos como el FibroTest, para aumentar su capacidad diagnóstica. Para Castera y cols⁵⁴ la mejor estrategia correspondió a la combinación de FibroScan® y FibroTest, tanto para fibrosis significativa y avanzada como para cirrosis. En los casos con resultados concordantes para FibroScan® y FibroTest, la biopsia hepática confirmó los resultados en el 84% de casos para F \geq 2, en el 95% para F \geq 3 y en el 94% para F4. Los autores propusieron que el diagnóstico se debía realizar en dos fases: una primera, combinando ambas tecnologías, y en caso de obtener resultados discordantes entre ellas, se decidiría realizar biopsia. Sin embargo, estos mismos autores, en otro estudio posterior¹¹⁹ consideraron que combinar el FibroScan® con otros tests serológicos no incrementaba la exactitud diagnóstica para cirrosis, porque por sí solo el FibroScan® ya tiene un rendimiento muy elevado.

Según Coco y cols⁷², la utilización conjunta de FibroScan® con FibroTest y/o ácido hialurónico, no supuso una mejora en efectividad respecto al uso del FibroScan® solo, excepto en pacientes cirróticos en remisión bioquímica, en los que la combinación de las tres pruebas alcanzó una mayor S más alta para el diagnóstico de cirrosis (80% cuando al menos uno de los tests era positivo frente al 40% para el ácido hialurónico solo o 45% para el FibroScan® o el FibroTest solos). De igual forma, para estos autores, la combinación de APRI o Forns con FibroScan® no mejoraba la capacidad diagnóstica de la ET utilizada en solitario.

Con los artículos seleccionados en esta revisión no fue posible comparar el rendimiento diagnóstico de la ET y otros tests serológicos, ni estudiar la efectividad diagnóstica de la combinación de varios tests no invasivos con FibroScan®. En la literatura publicada, los resultados no son concluyentes, ni queda claro cuál es la mejor combinación posible de tests ni para qué patologías estarían indicados. Por ello, consideramos necesario realizar estudios prospectivos en los que se utilicen los métodos no invasivos, tanto de imagen como de laboratorio, para establecer los mejores algoritmos diagnósticos, y, si es posible, de forma específica según características de los pacientes y según patologías.

Una ventaja añadida de la ET estaría en relación al corto tiempo necesario para la adquisición de esta exploración. Los trabajos recogidos en esta revisión que mencionaban este dato coincidieron en que el resultado del FibroScan® se obtiene en menos de 5-10 minutos, ratificando así lo que se recogía en otras revisiones^{17,55}. Esta característica se sumaría como una ventaja más de la ET porque permite estudiar órganos en movimiento, como el hígado⁷³.

REPRODUCIBILIDAD

Un requisito esencial antes de decidir aplicar una técnica diagnóstica en la práctica clínica es comprobar su reproducibilidad. En los estudios incluidos en esta revisión, la reproducibilidad de la ET sólo fue analizada en tres trabajos^{59,72,89}, en los que se observó un alto grado de acuerdo inter e intra-observador, con valores de CCI o de índice kappa superiores a 0,90. Según la literatura científica, el FibroScan® es fácil de realizar, tanto por personal médico como no médico, no presenta curva de aprendizaje^{59,102,124}, y tiene una alta reproducibilidad con un elevado grado de acuerdo o concordancia inter-observador entre expertos y no expertos, aunque este acuerdo parece superior para los valores más altos de FibroScan®^{59,60}.

Por el contrario, se confirmó que la tasa de éxito alcanzado con el FibroScan® aumenta con la mayor experiencia en la realización de la prueba, especialmente en personal no médico. Se estima que el porcentaje de fallos en la realización de esta técnica es de un 5% (entre 2,4 y 9,4%)⁵⁴. La principal causa que motiva estos fallos está en relación a la obesidad del paciente^{55,59}. Parece que la grasa torácica atenúa tanto la onda elástica de propagación como los ultrasonidos, impidiendo que pueda obtenerse la medición de la elasticidad¹⁰². Para evitar este problema se están desarrollando nuevas sondas específicas.

Otros factores limitantes para esta tecnología son la edad, la esteatosis y los espacios intercostales estrechos^{59,60}. En pacientes en edad pediátrica, en los que los espacios intercostales son más estrechos, se hace necesario utilizar sondas con diámetro externo menor de los 9 mm que tienen las sondas empleadas en adultos, de manera que no se produzcan interferencias en la exploración y se eviten las denominadas imágenes en forma de A, que podrían sesgar los resultados. También en los niños resulta imprescindible adaptar la profundidad de las mediciones²⁹.

SEGURIDAD

En relación con la seguridad de la ET, en ninguno de los estudios incluidos en nuestra revisión se describieron complicaciones ni efectos secundarios. Por ello, y coincidiendo con lo recogido en la literatura científica, se puede decir que el FibroScan® es una prueba segura.

IMPACTO

En relación con el previsible impacto del uso del FibroScan®, dadas las características y resultados obtenidos hasta la fecha, se espera una rápida incorporación y difusión de la tecnología en la práctica clínica. La introducción del FibroScan® en los sistemas de salud no requiere una infraestructura especial, tan sólo serían necesarias sesiones formativas para el personal encargado de la exploración.

Tal como es esperable, la incorporación de la ET debería acompañarse de una reducción en el número de biopsias, con los consiguientes cambios organizativos en los servicios de salud^{5,125}. En este sentido, en un estudio reciente¹¹⁹ en pacientes con HCC y utilizando los *cut-offs* de 12,5 kPa y 14,6 kPa para cirrosis, se pudo evitar la biopsia en el 90% y 89% de pacientes, respectivamente. En el trabajo de Ziolkowski y cols²¹ se eligió un punto de corte de 3 kPa para descartar a los pacientes que no necesitasen tratamiento, y otro punto de corte óptimo, de 8,74 kPa, para detectar a los pacientes que sí necesitaban ser sometidos a terapia antiviral. En ambos casos, se evitaría la necesidad de realizar biopsia a estos pacientes.

Resulta evidente, además, que el FibroScan® permitiría estudiar un mayor volumen de pacientes que la biopsia, dando, con ello, la oportunidad de acceder al tratamiento a más pacientes y de no retrasar ni el diagnóstico ni el inicio del tratamiento cuando este sea necesario¹²⁵.

Como potenciales aplicaciones en un futuro próximo, la ET podría estar indicada para el seguimiento de la progresión de la fibrosis hepática, más aún teniendo en cuenta que la biopsia de forma repetida no constituye el procedimiento ideal para su valoración¹¹⁵. Sin embargo, por el momento no está definido el proceso de monitorización de la enfermedad hepática mediante ET⁵⁵. Los valores de elasticidad para cirrosis presentan un rango muy amplio de valores, que oscila de 12,5 a 75 kPa. Resultados preliminares sugieren que estos valores de rigidez hepática en pacientes cirróticos aumentarían a medida que avanza la enfermedad hepática. Parece que estos valores de elasticidad podrían emplearse para predecir la aparición de eventos clínicos concretos como el desarrollo de varices esofágicas o de hepatocarcinomas en pacientes con cirrosis compensada y se podría utilizar como una herramienta de cribaje para clasificar a los pacientes cirróticos en grupos de riesgo.

Todavía son escasos los estudios que han analizado el papel de la ET en la detección de varices esofágicas^{38,119,126}, pero apuntan cierta utilidad diagnóstica, con un AUROC de 0,76 a 0,84, aunque también será necesario ajustar y establecer los mejores puntos de corte para estos pacientes. Kazemi y cols³⁸ estudiaron el valor predictivo del FibroScan® para valorar la existencia de varices esofágicas. Escogiendo un punto de corte de 20 kPa, los autores consideraron que se podría descartar la presencia de varices de grado 2/3 y de varices en fundus gástrico con un VPN del 90% y, además, evitar la realización de endoscopias en un 50% de los pacientes. Sin embargo, estos resultados necesitan ser confirmados en estudios de seguimiento prospectivo a largo plazo.

También se ha observado una disminución significativa de los valores de rigidez hepática en pacientes con HCC tratados en comparación con los no tratados, aunque los resultados son todavía preliminares y son precisos nuevos estudios. Igualmente, en uno de los trabajos⁷² recogidos en esta revisión se observó que la remisión bioquímica podía influir de forma significativa en los valores de elasticidad hepática en pacientes cirróticos, y que estos valores medidos con FibroScan® se reducían cuando se consigue una respuesta sostenida al tratamiento con interferón. Todo ello hace que la monitorización de estos pacientes sea una de las indicaciones más prometedoras de la ET, en sustitución de la biopsia. No obstante, este es un tema en debate, y serían necesarios más estudios para confirmar que la elasticidad hepática disminuye con la reducción de fibrosis cuando se mantiene la remisión bioquímica por periodos prolongados de tiempo.

Es posible que la introducción de la ET en guías de práctica clínica para el manejo de pacientes con esta patología hepática, con recomendaciones para el uso

racional de la ET en los servicios de salud, fuera de gran ayuda en estos pacientes⁵⁵. Recientemente, se ha actualizado una guía elaborada en Francia con recomendaciones de uso de técnicas no invasivas, incluyendo la ET, como primera elección para el diagnóstico de fibrosis en pacientes con HCC y sin otras comorbilidades¹²⁷.

Un importante impacto en relación con la utilización del FibroScan® podría ser la mejora en aspectos relacionados con la calidad de vida del paciente, puesto que la ET es un procedimiento no invasivo, rápido, sencillo de realizar y de gran aceptación por parte del paciente. Hay que tener en cuenta la posibilidad de rechazo del paciente a ser sometido a la biopsia hepática, además de que se espera que usuarios del SNS cada vez más informados, soliciten la exploración con ET en lugar de biopsia.

Desde el punto de vista económico, el FibroScan® es un dispositivo de bajo coste por lo que no supondría un impacto económico relevante para los servicios de salud. La incorporación de la ET implicaría un gasto de inversión inicial, pero su utilización posiblemente llevaría a un considerable ahorro a medio o largo plazo. Como se ha mencionado, se espera que el uso de esta tecnología genere una reducción del número de biopsias, con la consiguiente reducción en las complicaciones asociadas a su práctica, que se traduciría en potenciales ahorros para el sistema sanitario. En esta revisión no encontramos evaluaciones económicas de la ET ni artículos que hicieran mención a algún aspecto relacionado con costes, coste-efectividad o coste-utilidad.

Debemos reconocer algunas limitaciones en esta revisión. A pesar de que la búsqueda realizada fue exhaustiva, no se puede garantizar que se haya recuperado toda la información publicada respecto al tema en estudio. Por otro lado, hay que mencionar limitaciones en la selección de los estudios incluidos; muchos de los trabajos recuperados en la búsqueda estaban firmados por los mismos grupos de investigadores, realizados en los mismos centros hospitalarios y en periodos de tiempo coincidentes. En nuestro intento por no duplicar pacientes, que hubiera alterado los resultados de efectividad del FibroScan®, es posible que se hayan dejado fuera de la revisión algunos pacientes por la dificultad para separar los resultados correspondientes a los nuevos casos.

Los estudios incluidos fueron series de casos con un número pequeño de pacientes. Igualmente, el número de estudios utilizados para los diferentes meta-análisis y el total de pacientes en cada estadio de fibrosis fueron escasos, lo que determina que las conclusiones alcanzadas deban someterse a las correspondientes reservas.

Por otro lado, fue necesario estimar los resultados del FibroScan® de cada estudio para poder realizar el meta-análisis puesto que sólo en uno de los trabajos seleccionados se recogían los datos originales de la [tabla 2x2](#). Además, se encontró una marcada heterogeneidad entre estudios, por lo que en la mayoría de los análisis no se pudieron determinar los parámetros agregados de rendimiento diagnóstico, más sencillos de interpretar en la práctica clínica, y fue necesario expresar la efectividad del FibroScan® a través de estimadores globales como la curva SROC y su área bajo la curva, y la DOR, en algunos casos.

El análisis para explorar las causas de esta heterogeneidad, tanto las relacionadas con características clínicas como las debidas a aspectos metodológicos, no fue completo debido, en parte, a la presentación agregada o conjunta de resultados en los estudios y el pequeño tamaño muestral que, además, impidió aplicar determinadas técnicas estadísticas, de modo que no se pudieron considerar todos los sujetos con HCC en el análisis por subgrupos y sólo pudo estudiarse el efecto del formato de publicación para cirrosis.

VI. CONCLUSIONES

El FibroScan® es una prueba adecuada para el diagnóstico de fibrosis hepática, especialmente para confirmar la presencia de cirrosis. Sin embargo, su utilidad para discriminar entre los estadios bajos e intermedios de fibrosis es limitada. En los pacientes diagnosticados de cirrosis mediante el FibroScan® se podría evitar la realización de biopsia. El FibroScan® tiene una gran utilidad clínica en pacientes con hepatitis crónica C, aunque ha demostrado ser válido también en la mayoría de las patologías hepáticas crónicas.

Para alcanzar el máximo rigor en los resultados del FibroScan®, la exploración deberá realizarse siguiendo las especificaciones del fabricante. Es aconsejable utilizar los puntos de corte actualmente aceptados (F0-1: $\leq 7,0$ kPa; F2: 7,1 kPa - 9,4 kPa; F3: 9,5 kPa - 14,5 kPa; y F4: $>14,5$ kPa). Las mejoras tecnológicas que vienen desarrollándose van encaminadas a resolver algunas de las limitaciones surgidas en la utilización de esta tecnología. Entre otras, sondas adaptadas específicamente para contrarrestar la atenuación que supone la grasa en exploraciones de sujetos obesos o con un tamaño adecuado a espacios intercostales pequeños cuando se trate de pacientes pediátricos.

Su aplicación junto con otros biomarcadores séricos supone una mejora en la capacidad diagnóstica del conjunto de tests no invasivos. Son necesarios más estudios para aclarar si determinadas combinaciones de FibroScan® con algunos tests séricos serían más útiles para la detección y valoración de determinadas patologías o en poblaciones concretas, y con ello establecer algoritmos diagnósticos que ayuden en el manejo de estos pacientes.

El FibroScan® es una prueba rápida y segura, que no se asocia a complicaciones ni efectos adversos, y por ello, es muy bien aceptada por los pacientes.

Resulta necesario explorar con rigurosidad otras posibles indicaciones clínicas de esta tecnología, como su capacidad pronóstica y su repercusión en la toma de decisiones terapéuticas. Es previsible que el FibroScan® pueda utilizarse para indicar el mejor momento para iniciar el tratamiento y seleccionar a los pacientes que deben ser sometidos a terapia. Su carácter no invasivo y la ausencia de efectos secundarios asociados a la exploración con FibroScan® le convierte, posiblemente, en la técnica de elección para el seguimiento de esta patología y para la monitorización del tratamiento, valorando la progresión o regresión de la fibrosis.

El diagnóstico correcto con FibroScan® evitaría la realización de biopsias en un número importante de pacientes, y con ello, no sólo se reduciría el riesgo asociado a la biopsia sino que se evitarían retrasos en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento. Además, el FibroScan® podría ser clave para valorar el riesgo de posibles complicaciones asociadas a cirrosis.

También por su seguridad y buena aceptación por parte del paciente, sería una herramienta muy recomendable para estudiar fibrosis hepática en niños y para hacer el cribado de pacientes de alto riesgo.

La introducción del FibroScan® como tecnología diagnóstica en los servicios de salud no supone cambios organizativos relevantes. Su uso no se limita a los centros hospitalarios sino que puede emplearse en consultas especializadas como las de Enfermedades Infecciosas o Gastroenterología. Se trata de una tecnología fácil de realizar y que no necesita ser aplicada por personal médico.

El FibroScan® no es una tecnología costosa. Se espera que su utilización se acompañe de una reducción de costes que entre otros motivos sería consecuencia de la realización de un número menor de biopsias. Son necesarios estudios que evalúen su posible coste-efectividad o coste-utilidad.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BATALLER R., BRENNER D.A. *Liver fibrosis*. J Clin Invest 2005;115(2):209-218.
2. BHAT V., BHAT M. *Hepatic fibrosis: Novel strategies in detection and therapy*. McGill J Med 2008;11(1):38-41.
3. CHEN S.L., MORGAN T.R. *The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection*. Int J Med Sci 2006;3(2):47-52.
4. BRUGUERA M., FORNS X. [*Hepatitis C in Spain*]. Med Clin (Barc) 2006;127(3):113-117.
5. MURTAGH J., FOERSTER V. *Transient elastography (FibroScan) for non-invasive assessment of liver fibrosis*. Issues Emerg Health Technol 2006(90):1-4.
6. GALVE M.L., NAVARRETE E., IBORRA J. *Hepatitis por el virus C. Hepatitis por el virus B y otros virus hepatotropos*. Medicine 2008;9(10):548-554.
7. GÓMEZ-DOMÍNGUEZ E., MORENO-OTERO R. *Medición de la Elasticidad Hepática como Método de Valoración de la Fibrosis. De Hipócrates a Nuestros Días*. Revista de la ACAD 2006;XXII(2):35-37.
8. ZOIS C.D., BALTAYIANNIS G.H., KARAYIANNIS P., TSIANOS E.V. *Systematic review: hepatic fibrosis - regression with therapy*. Aliment Pharmacol Ther 2008;28(10):1175-1187.
9. AGUILERA V., BERENGUER M. *Virus de la hepatitis C y fibrosis*. Rev Esp Enferm Dig 2004;96:409-414.
10. SORIANO V., BARREIRO P., MARTÍN-CARBONERO L., VISPO E., GARCÍA-SAMANIEGO J., LABARGA P., ET AL. *Update on the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients*. AIDS Rev 2007;9(2):99-113.
11. CRESPO J., LÓPEZ M., ARIAS M.T. *Hepatitis. Concepto. Clasificación etiológica y patocrónica. Mecanismos patogénicos de daño hepático. Historia natural*. Medicine 2008;9(10):541-547.
12. FRIEDRICH-RUST M., ONG M.F., MARTENS S., SARRAZIN C., BOJUNGA J., ZEUZEM S., ET AL. *Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis*. Gastroenterology 2008;134(4):960-974.
13. Adelaide-Health-Technology-Assessment-on-behalf-of-National-Horizon-Scanning-Unit-, MSAC). *MR and transient elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis; horizon scanning prioritising summary - volume 14*. Adelaide : Adelaide Health Technology Assessment on behalf of National Horizon Scanning Unit, 2006.
14. YOSHIOKA K., KAWABE N., HASHIMOTO S. *Transient elastography: Applications and limitations*. Hepatol Res 2008.
15. MENDOZA J., GÓMEZ-DOMÍNGUEZ E., MORENO-OTERO R. [*Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis*]. Med Clin (Barc) 2006;126(6):220-222.
16. ROSSI E., ADAMS L.A., BULSARA M., JEFFREY G.P. *Assessing Liver Fibrosis with Serum Marker Models*. Clin Biochem Rev 2007;28(1):3-10.
17. SANDRIN L., FOURQUET B., HASQUENOPH J.M., YON S., FOURNIER C., MAL F., ET AL. *Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis*. Ultrasound Med Biol 2003;29(12):1705-1713.
18. SPOREA I., POPESCU A., SIRLI R. *Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases*. World J Gastroenterol 2008;14(21):3396-3402.
19. BRAVO A.A., SHETH S.G., CHOPRA S. *Liver biopsy*. N Engl J Med 2001;344(7):495-500.
20. BEDOSSA P., POYNARD T. *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group*. Hepatology 1996;24(2):289-293.
21. ZIOL M., HANDRA-LUCA A., KETTANEH A., CHRISTIDIS C., MAL F., KAZEMI F., ET AL. *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2005;41(1):48-54.
22. REGEV A., BERHO M., JEFFERS L.J., MILIKOWSKI C., MOLINA E.G., PYRSOPOULOS N.T., ET AL. *Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection*. Am J Gastroenterol 2002;97(10):2614-2618.
23. MAHARAJ B., MAHARAJ R.J., LEARY W.P., COOPAN R.M., NARAN A.D., PIRIE D., ET AL. *Sampling variability and its influence on the diagnostic yield of percutaneous needle biopsy of the liver*. Lancet 1986;1(8480):523-525.

24. BEDOSSA P., DARGERER D., PARADIS V. *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology 2003;38:1449-1457.
25. AFDHAL N.H. *Diagnosing fibrosis in hepatitis C: is the pendulum swinging from biopsy to blood tests?* Hepatology 2003;37(5):972-974.
26. CARRIÓN J.A., COLMENERO J., BATALLER R., FORNS X. *Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática*. Gastroenterol Hepatol 2007;30(Supl 1):106-112.
27. POYNARD T., RATZIU V., BEDOSSA P. *Appropriateness of liver biopsy*. Can J Gastroenterol 2000;14(6):543-548.
28. ROUSSELET M.C., MICHALAK S., DUPRE F., CROUE A., BEDOSSA P., SAINT-ANDRE J.P., ET AL. *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis*. Hepatology 2005;41(2):257-264.
29. DE LEDINGHEN V., LE B.B., REBOUSSOUX L., FOURNIER C., FOUCHER J., MIETTE V., ET AL. *Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45(4):443-450.
30. POYNARD T., IMBERT B., MUNTEANU M., MESSOUS D., MYERS R., THABUT D., ET AL. *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 2004;3.
31. SHAHEEN A.A., MYERS R.P. *Diagnostic accuracy of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review*. Hepatology 2007;46(3):912-921.
32. SHAHEEN A.A., MYERS R.P. *Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of fibrosis marker panels in patients with HIV/hepatitis C coinfection*. HIV Clin Trials 2008;9(1):43-51.
33. STERLING R.K., LISSSEN E., CLUMECK N., SOLA R., CORREA M.C., MONTANER J., ET AL. *Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection*. Hepatology 2006;43(6):1317-1325.
34. FORNS X., AMPURDANES S., SÁNCHEZ-TAPIAS J.M., GUILERA M., SANS M., SÁNCHEZ-FUEYO A., ET AL. *Long-term follow-up of chronic hepatitis C in patients diagnosed at a tertiary-care center*. J Hepatol 2001;35(2):265-271.
35. LEROY V., HALFON P., BACQ Y., BOURSIER J., ROUSSELET M.C., BOURLIERE M., ET AL. *Diagnostic accuracy, reproducibility and robustness of fibrosis blood tests in chronic hepatitis C: a meta-analysis with individual data*. Clin Biochem 2008;41(16-17):1368-1376.
36. TALWALKAR J.A., KURTZ D.M., SCHOENLEBER S.J., WEST C.P., MONTORI V.M. *Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis*. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(10):1214-1220.
37. DE FRANCHIS R., DELL'ERA A. *Non-invasive diagnosis of cirrhosis and the natural history of its complications*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2007;21(1):3-18.
38. KAZEMI F., KETTANEH A., N'KONTCHOU G., PINTO E., GANNE-CARRIE N., TRINCHET J.C., ET AL. *Liver stiffness measurement selects patients with cirrhosis at risk of bearing large oesophageal varices*. J Hepatol 2006;45(2):230-235.
39. THABUT D., SIMON M., MYERS R.P., MESSOUS D., THIBAUT V., IMBERT-BISMUT F., ET AL. *Noninvasive prediction of fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Hepatology 2003;37(5):1220-1221.
40. THABUT D., TRABUT J.B., MASSARD J., RUDLER M., MUNTENAU M., MESSOUS D., ET AL. *Non-invasive diagnosis of large oesophageal varices with FibroTest in patients with cirrhosis: a preliminary retrospective study*. Liver Int 2006;26(3):271-278.
41. AFDHAL N.H., NUNES D. *Evaluation of liver fibrosis: a concise review*. Am J Gastroenterol 2004;99(6):1160-1174.
42. PARKES J., GUHA I.N., RODERICK P., ROSENBERG W. *Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C*. J Hepatol 2006;44(3):462-474.
43. PATEL K., NELSON D.R., ROCKEY D.C., AFDHAL N.H., SMITH K.M., OH E., ET AL. *Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6(2):242-247.
44. CALES P., OBERTI F., MICHALAK S., HUBERT-FOUCHARD I., ROUSSELET M.C., KONATE A., ET AL. *A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis*. Hepatology 2005;42(6):1373-1381.
45. FORNS X., AMPURDANES S., LLOVET J.M., APONTE J., QUINTO L., MARTÍNEZ-BAUER E., ET AL. *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model*. Hepatology 2002;36(4 Pt 1):986-992.

46. LOK A.S., GHANY M.G., GOODMAN Z.D., WRIGHT E.C., EVERSON G.T., STERLING R.K., ET AL. *Predicting cirrhosis in patients with hepatitis C based on standard laboratory tests: results of the HALT-C cohort.* Hepatology 2005;42(2):282-292.
47. WAI C.T., GREENSON J.K., FONTANA R.J., KALBFLEISCH J.D., MARRERO J.A., CONJEEVARAM H.S., ET AL. *A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C.* Hepatology 2003;38(2):518-526.
48. AFDHAL N.H., CURRY M. *Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis.* J Hepatol 2007;46(4):543-545.
49. SEBASTIANI G., VARIO A., GUIDO M., NOVENTA F., PLEBANI M., PISTIS R., ET AL. *Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C.* Journal of Hepatology 2006;44(4):686-693.
50. BONEKAMP S., KAMEL I., SOLGA S., CLARK J. *Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately?* J Hepatol 2009;50(1):17-35.
51. TALWALKAR J.A., YIN M., FIDLER J.L., SANDERSON S.O., KAMATH P.S., EHMAN R.L. *Magnetic resonance imaging of hepatic fibrosis: emerging clinical applications.* Hepatology 2008;47(1):332-342.
52. YIN M., TALWALKAR J.A., GLASER K.J., MANDUCA A., GRIMM R.C., ROSSMAN P.J., ET AL. *Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography.* Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(10):1207-1213.
53. BEAUGRAND M. [*Fibroscan: instructions for use*]. Gastroenterol Clin Biol 2006;30(4):513-514.
54. CASTERA L., VERGNIOL J., FOUCHER J., LE B.B., CHANTELOUP E., HAASER M., ET AL. *Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C.* Gastroenterology 2005;128(2):343-350.
55. CASTERA L., FORNS X., ALBERTI A. *Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography.* J Hepatol 2008;48(5):835-847.
56. *La Quantification de la fibrose hépatique par elastographie impulsionnelle ultrasonore (procédure d'évaluation rapide).* Paris: CEDIT; 2004 Disponible en: [http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCedit?Destination=r&eco&numArticle=04 10/Av1/04](http://cedit.aphp.fr/servlet/siteCedit?Destination=r&eco&numArticle=04%2010/Av1/04) [Consultado el 07-11-2008].
57. GÓMEZ-DOMÍNGUEZ E., MENDOZA J., RUBIO S., MORENO-MONTEAGUDO J.A., GARCÍA-BUEY L., MORENO-OTERO R. *Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease.* Aliment Pharmacol Ther 2006;24(3):513-518.
58. SORIANO V., NUNEZ M., GARCÍA-SAMANIEGO J., LABARGA P., SIMARRO N., MARTÍN-CARBONERO L., ET AL. *Chronic hepatitis C in HIV-infected patients: those who more need therapy are those who respond less.* Infect Disord Drug Targets 2006;6(1):57-88.
59. FRAQUELLI M., RIGAMONTI C., CASAZZA G., CONTE D., DONATO M.F., RONCHI G., ET AL. *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease.* Gut 2007;56(7):968-973.
60. YOSHIOKA K., KAWABE N., HASHIMOTO S. *Transient elastography: Applications and limitations.* Hepatol Res 2008;38(11):1063-1068.
61. FOUCHER J., CHANTELOUP E., VERGNIOL J., CASTERA L., LE B.B., ADHOUTE X., ET AL. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study.* Gut 2006;55(3):403-408.
62. BARREIRO P., MARTÍN-CARBONERO L., NUNEZ M., RIVAS P., MORENTE A., SIMARRO N., ET AL. *Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3.* Clin Infect Dis 2006;42(7):1032-1039.
63. CORPECHOT C., EL N.A., POUJOL-ROBERT A., ZIOL M., WENDUM D., CHAZOUILLES O., ET AL. *Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC.* Hepatology 2006;43(5):1118-1124.
64. DE LEDINGHEN V., DOUVIN C., KETTANEH A., ZIOL M., ROULOT D., MARCELLIN P., ET AL. *Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients.* J AIDS - Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2006;41(2):175-179.
65. YONEDA M., YONEDA M., MAWATARI H., FUJITA K., ENDO H., IIDA H., ET AL. *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).* Dig Liver Dis 2007.
66. SHAHEEN A.A., WAN A.F., MYERS R.P. *FibroTest and FibroScan for the prediction of hepatitis C-related fibrosis: a systematic review of diagnostic test accuracy.* Am J Gastroenterol 2007;102(11):2589-2600.
67. ROULOT D., CZERNICHOV S., LE C.H., COSTES J.L., VERGNAUD A.C., BEAUGRAND M. *Liver stiffness values in apparently healthy subjects: Influence of gender and metabolic syndrome.* J Hepatol 2008.

68. RIGAMONTI C., DONATO M.F., FRAQUELLI M., AGNELLI F., RONCHI G., CASAZZA G., ET AL. *Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis c after liver transplantation.* Gut 2008.
69. POSTHOUWER D., MAUSER-BUNSCHOTEN E.P., FISCHER K., VAN ERPECUM K.J., DE KNEGT R.J. *Significant liver damage in patients with bleeding disorders and chronic hepatitis C: non-invasive assessment of liver fibrosis using transient elastography.* J Thromb Haemost 2007;5(1):25-30.
70. FOUCHER J., CASTERA L., BERNARD P.H., ADHOUTE X., LAHARIE D., BERTET J., ET AL. *Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18(4):411-412.
71. GANNE-CARRIE N., ZIOL M., DE L., V., DOUVIN C., MARCELLIN P., CASTERA L., ET AL. *Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases.* Hepatology 2006;44(6):1511-1517.
72. COCO B., OLIVERI F., MAINA A.M., CICCOROSSO P., SACCO R., COLOMBATTO P., ET AL. *Transient elastography: a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases.* J Viral Hepat 2007;14(5):360-369.
73. COLLETTA C., SMIRNE C., FABRIS C., TONIUTTO P., RAPETTI R., MINISINI R., ET AL. *Value of two noninvasive methods to detect progression of fibrosis among HCV carriers with normal aminotransferases.* Hepatology 2005;42(4):838-845.
74. GHEORGHE L., IACOB S., GHEORGHE C. *Real-time sonoelastography - a new application in the field of liver disease.* J Gastrointestin Liver Dis 2008;17(4):469-474.
75. TATSUMI C., KUDO M., UESHIMA K., KITAI S., TAKAHASHI S., INOUE T., ET AL. *Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography.* Intervirology 2008;51 Suppl 1:27-33.
76. ROMERO-GÓMEZ M., GÓMEZ-GONZÁLEZ E., MADRAZO A., VERA-VALENCIA M., RODRIGO L., PÉREZ-ÁLVAREZ R., ET AL. *Optical analysis of computed tomography images of the liver predicts fibrosis stage and distribution in chronic hepatitis C.* Hepatology 2008;47(3):810-816.
77. YIN M., TALWALKAR J.A., GLASER K.J., MANDUCA A., GRIMM R.C., ROSSMAN P.J., ET AL. *Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography.* Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(10):1207-1213.
78. Adelaide Health Technology Assessment on behalf of National Horizon Scanning Unit (HealthPACT and MSAC). *MR and transient elastography for the non-invasive assessment of liver fibrosis; horizon scanning prioritising summary - volume 14, 2006.*
79. HUWART L., PEETERS F., SINKUS R., ANNET L., SALAMEH N., TER BEEK L.C., ET AL. *Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography.* NMR Biomed 2006;19(2):173-179.
80. HUWART L., SEMPOUX C., SALAMEH N., JAMART J., ANNET L., SINKUS R., ET AL. *Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index.* Radiology 2007;245(2):458-466.
81. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias IdSCI. *Elastografía de transición (FibroScan): Ficha Técnica [internet].* Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III, 2007 Ficha Técnica de SINTESIS - Nuevas Tecnologías [acceso 12 de noviembre de 2008] Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publicaciones_agencia/SINTESIS_FibroScan.pdf.
82. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). *Sistemas de detección de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes. El proyecto SINTESIS-nuevas tecnologías.* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2003.
83. EuroScan. *European information network on new and changing health technologies. EuroScan: status report January 2005.* EuroScan, 2005.
84. WHITING P., RUTJES A.W., REITSMA J.B., BOSSUYT P.M., KLEIJNEN J. *The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews.* BMC Med Res Methodol 2003;3:25
85. LITTENBERG B., MOSES L.E. *Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method.* Med Decis Making 1993;13(4):313-321.
86. MOSES L.E., SHAPIRO D., LITTENBERG B. *Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations.* Stat Med 1993;12(14):1293-1316.
87. ZAMORA J., ABRAIRA V., MURIEL A., KHAN K., COOMARASAMY A. *Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data.* BMC Med Res Methodol 2006;6:31.

88. CHANG J., TAN H.H., YEW B.S., CHAU C., YAP W.M., LUI H.F. *Diagnostic accuracy and clinical utility of TRANSIENT ELASTOGRAPHY (Fibroscan (R)) in the evaluation of hepatic fibrosis in an Asian population with chronic hepatitis B*. Gastroenterology 2007;132(4):A761-A761.
89. CHANG P.E., LUI H.F., CHAU Y.P., LIM K.H., YAP W.M., TAN C.K., ET AL. *Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index*. Aliment Pharmacol Ther 2008;28(1):51-61.
90. KANG J.K., CHEONG J.Y., CHO S.W., CHO J.H., PARK J.S., KIM Y.B., ET AL. *[Liver stiffness measurement for the diagnosis of hepatic fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.]*. Korean J Hepatol 2007;13(4):521-529.
91. ERHARDT A., LORKE J., VOGT C., POREMBA C., WILLERS R., SAGIR A., ET AL. *[Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis]*. Dtsch Med Wochenschr 2006;131(49):2765-2769.
92. MIRAULT T., LUCIDARME D., TURLIN B., VANDEVENNE P., GOSSET P., ERNST O., ET AL. *Non-invasive assessment of liver fibrosis by transient elastography in post transfusional iron overload*. Eur J Haematol 2008.
93. KIM K.M., CHOI W.B., PARK S.H., YU E., LEE S.G., LIM Y.S., ET AL. *Diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis by transient elastography in asymptomatic healthy individuals: a prospective study of living related potential liver donors*. J Gastroenterol 2007;42(5):382-388.
94. LEE W.S., JEON S.W., CHO C.M., TAK Y., KWEON Y.O. *Assessment of liver fibrosis compared liver stiffness measured by FibroScan to histological analysis*. Journal of Gastroenterology and Hepatology 2006;21:A465-A466.
95. NUDO C.G., JEFFERS L., BEJARANO P.A., SERVIN-ABAD L.A., LEIBOVICI Z., DE MEDINA M., ET AL. *Correlation of laparoscopic liver biopsy to elasticity measurements (Fibroscan (R)) in patients with chronic liver disease*. Hepatology 2007;46(4):429A-429A.
96. OGAWA E., FURUSYO N., TOYODA K., TAKEOKA H., OTAGURO S., HAMADA M., ET AL. *Transient elastography for patients with chronic hepatitis B and C virus infection: Non-invasive, quantitative assessment of liver fibrosis*. Hepatol Res 2007;37(12):1002-1010.
97. VERGARA S., MACÍAS J., RIVERO A., GUTIÉRREZ-VALENCIA A., GONZÁLEZ-SERRANO M., MERINO D., ET AL. *The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection*. Clin Infect Dis 2007;45(8):969-974.
98. CARRIÓN J.A., NAVASA M., BOSCH J., BRUGUERA M., GILABERT R., FORNS X. *Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation*. Liver Transpl 2006;12(12):1791-1798.
99. FEITOSA F., RADENNE S., BIZOLLON T., DOLIVEIRA A., PRADAT P., PARANA R., ET AL. *Comparison between hepatic elasticity measurements (Fibroscan (R)) and liver biopsy in patients transplanted for HCV cirrhosis*. Hepatology 2007;46(4):471A-471A.
100. HARADA N., SOEJIMA Y., TAKETOMI A., YOSHIZUMI T., IKEGAMI T., YAMASHITA Y., ET AL. *Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation*. Transplantation 2008;85(1):69-74.
101. GÓMEZ-DOMÍNGUEZ E., MENDOZA J., GARCÍA-BUEY L., TRAPERO M., GISBERT J.P., JONES E.A., ET AL. *Transient elastography to assess hepatic fibrosis in primary biliary cirrhosis*. Aliment Pharmacol Ther 2008;27(5):441-447.
102. KETTANEH A., MARCELLIN P., DOUVIN C., POUPON R., ZIOL M., BEAUGRAND M., ET AL. *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 2007;46(4):628-634.
103. STRADER D.B., WRIGHT T., THOMAS D.L., SEEFF L.B. *Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C*. Hepatology 2004;39(4):1147-1171.
104. NGUYEN-KHAC E., CAPRON D. *Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (Fibroscan)*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18(12):1321-1325.
105. SAITO H., TADA S., NAKAMOTO N., KITAMURA K., HORIKAWA H., KURITA S., ET AL. *Efficacy of non-invasive elastometry on staging of hepatic fibrosis*. Hepatol Res 2004;29(2):97-103.
106. ZIOL M., HANDRA-LUCA A., KETTANEH A., CHRISTIDIS C., MAL F., KAZEMI F., ET AL. *Non invasive assessment of liver fibrosis by liver stiffness measurement (LSM) in patients with chronic hepatitis C (CHC): The importance of sampling*. Hepatology 2004;40(4):279A-279A.
107. MACÍAS J., RECIO E., VISPO E., RIVERO A., LÓPEZ-CORTÉS L.F., RÍOS M.J., ET AL. *Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients*. J Hepatol 2008;49(6):916-922.

108. CASTELLARES C., BARREIRO P., MARTÍN-CARBONERO L., LABARGA P., VISPO M.E., CASADO R., ET AL. *Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome.* J Viral Hepat 2008;15(3):165-172.
109. OBARA N., UENO Y., FUKUSHIMA K., NAKAGOME Y., KAKAZU E., KIMURA O., ET AL. *Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases.* J Gastroenterol 2008;43(9):720-728.
110. MARCELLIN P., DE LEDINGHEN V., DHUMEAUX D., POUPON R., ZIOL M., BEDOSSA P., ET AL. *Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B using FibroScan (R).* Hepatology 2005;42(4):715A-716A.
111. KIM D.Y., KIM S.U., AHN S.H., PARK J.Y., LEE J.M., PARK Y.N., ET AL. *Usefulness of FibroScan for Detection of Early Compensated Liver Cirrhosis in Chronic Hepatitis B.* Dig Dis Sci 2008.
112. KIM S.U., HAN K.H., PARK J.Y., AHN S.H., CHUNG M.J., CHON C.Y., ET AL. *Liver stiffness measurement using FibroScan is influenced by serum total bilirubin in acute hepatitis.* Liver Int 2008.
113. BRETON E., BRIDOUX-HENNO L., GUYADER D., DANIELOU H., JOUAN H., BEUCHEE A., ET AL. [Value of transient elastography in noninvasive assessment in children's hepatic fibrosis]. *Arch Pediatr* 2009; 16(7):1005-1010.
114. CASTERA L. *Assessing liver fibrosis.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2008;2(4):541-552.
115. BOURLIERE M., PENARANDA G., ADHOUTE X., OULES V., CASTELLANI P. *Combining non-invasive methods for assessment of liver fibrosis.* Gastroenterol Clin Biol 2008;32(6 Suppl 1):73-79.
116. POYNARD T., INGILIZ P., ELKRIEF L., MUNTEANU M., LEBRAY P., MORRA R., ET AL. *Concordance in a world without a gold standard: a new non-invasive methodology for improving accuracy of fibrosis markers.* PLoS One 2008;3(12):e3857.
117. DINNES J., DEEKS J., KIRBY J., RODERICK P. *A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy.* Health Technol Assess 2005;9(12):1-113, iii.
118. LIJMER J.G., BOSSUYT P.M., HEISTERKAMP S.H. *Exploring sources of heterogeneity in systematic reviews of diagnostic tests.* Stat Med 2002;21(11):1525-1537.
119. CASTERA L., BAIL B.L., ROUDOT-THORAVALE F., BERNARD P.H., FOUCHER J., MERROUCHE W., ET AL. *Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores.* J Hepatol 2009;50(1):59-68.
120. CASTERA L., FOUCHER J., BERTET J., COUZIGOU P., DE L., V. *FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases.* Hepatology 2006;43(2):373-374.
121. ALBERTI A. *Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels.* J Hepatol 2005;42(2):266-274.
122. MORENO-OTERO R., TRAPERO-MARUGAN M., MENDOZA J. *Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase.* Gut 2006;55(7):1055-1056.
123. ROMERO GÓMEZ M., RAMÍREZ MARTÍN DEL CAMPO M., OTERO M.A., VALLEJO M., CORPAS R., CASTELLANO-MEGÍAS V.M. *Estudio comparativo de dos modelos que utilizan parámetros bioquímicos en el diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C.* Medicina Clínica 2005;124(20):761-764.
124. BOURSIER J., KONATE A., GUILLUY M., GOREA G., SAWADOGO A., QUEMENER E., ET AL. *Learning curve and interobserver reproducibility evaluation of liver stiffness measurement by transient elastography.* Eur J Gastroenterol Hepatol 2008;20(7):693-701.
125. *The National Horizon Scanning Centre. Transient elastography (FibroScan) for evaluating liver fibrosis.* Disponible en www.pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon. 2008.
126. VIZZUTTI F., ARENA U., ROMANELLI R.G., REGA L., FOSCHI M., COLAGRANDE S., ET AL. *Liver stiffness measurement predicts severe portal hypertension in patients with HCV-related cirrhosis.* Hepatology 2007;45(5):1290-1297.
127. *Non-invasive methods for the evaluation of hepatic fibrosis/cirrhosis.* Disponible en www.has-sante.fr. 2008.
128. BERENDS M.A., SNOEK J., DE JONG E.M., VAN KRIEKEN J.H., DE KNEGT R.J., VAN OIJEN M.G., ET AL. *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 2007;27(5):639-645.
129. BURROUGHS A.K., CHOLONGITAS E. *Non-invasive tests for liver fibrosis: Encouraging or discouraging results?* Journal of Hepatology 2007;46(5):751-755.

130. CASTERA L. [Use of elastometry (FibroScan) for the non-invasive staging of liver fibrosis]. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(5):524-530.
131. FRIEDRICH-RUST M., ZEUZEM S. [Transient elastography (FibroScan) for the non-invasive assessment of liver fibrosis: current status and perspectives]. *Z Gastroenterol* 2007;45(5):387-394.
132. FRIEDRICH-RUST M., ONG M.F., HERRMANN E., DRIES V., SAMARAS P., ZEUZEM S., ET AL. *Real-time elastography for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis*. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(3):758-764.
133. GERVAIS A. *Le Fibroscan, une alternative intéressante à la ponction biopsie*. *Transcriptase* 2006(128):21-22.
134. LUO J.W., SHAO J.H., BAI J., CUI L.G., WANG J.R. [Using non-invasive transient elastography for the assessment of hepatic fibrosis]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2006;14(5):395-397.
135. MASAKI N., IMAMURA M., KIKUCHI Y., OKA S. *Usefulness of elastometry in evaluating the extents of liver fibrosis in hemophiliacs coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus*. *Hepatol Res* 2006;35(2):135-139.
136. NAHON P., THABUT G., ZIOL M., HTAR M.T., CESARO F., BARGET N., ET AL. *Liver stiffness measurement versus clinicians' prediction or both for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. *Am J Gastroenterol* 2006;101(12):2744-2751.
137. PINZANI M., FOUCHER J., CHANTELOUP E., VERGNIOL J., CASTERA L., LE BAIL, ET AL. *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. Commentary*. *Gut* 2006;55(3):310-312.
138. SAGIR A., ERHARDT A., SCHMITT M., HAUSSINGER D. *Transient elastography is unreliable for detection of cirrhosis in patients with acute liver damage*. *Hepatology* 2008;47(2):592-595.
139. TAKEDA T., YASUDA T., NAKAYAMA Y., NAKAYA M., KIMURA M., YAMASHITA M., ET AL. *Usefulness of noninvasive transient elastography for assessment of liver fibrosis stage in chronic hepatitis C*. *World J Gastroenterol* 2006;12(48):7768-7773.
140. YAMADA H., EBARA M., YAMAGUCHI T., OKABE S., FUKUDA H., YOSHIKAWA M., ET AL. *A pilot approach for quantitative assessment of liver fibrosis using ultrasound: preliminary results in 79 cases*. *Journal of Hepatology* 2006;44(1):68-75.
141. YONEDA M., FUJITA K., INAMORI M., NAKAJIMA A., YONEDA M., TAMANO M., ET AL. *Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*. *Gut* 2007;56(9):1330-1331.
142. YESHUA H., ZELBER-SAGI S., LURIA Y., LEVITT S., BRAZOVSKI E., KOVALEV Y., ET AL. *Can fibroscan overcome the sampling error of liver biopsy?* *Journal of Hepatology* 2007;46:S213-S213.
143. VERVEER C., VAN BUUREN H.R., ZONDERVAN P.E., HANSEN B.E., JANSSEN H.I.A., DE KNEGT R.J. *Transient Elastography in Chronic Hepatitis B and C Predicts Severe Fibrosis Similarly*. *Gastroenterology* 2007;132(4):A788-A788.
144. MASUZAKI R., TATEISHI R., YOSHIDA H., SATO T., OHKI T., SUGIOKA Y., ET AL. *Discrepancy between transient elastography and liver biopsy*. *Gastroenterology* 2007;132(4):A826-A826.
145. SERVIN-ABAD L.A., JEFFERS L.J., BEJARANO P., CASANOVA-ROMERO P., DE MEDINA M., BROWN A., ET AL. *Correlation between liver histology, laparoscopic gross appearance and elasticity measured with the shear elasticity probe (FibroScan) in patients with chronic liver disease*. *Hepatology* 2006;44(4):578A-578A.
146. JEON S.W., JUNG Y.J., PARK Y.D., CHO C.M., TAK W.Y., KWEON Y.O. *Correlation between liver elasticity measured by Fibroscan (R) and liver fibrosis assessed by histology: preliminary study in Korea*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006;21:A57-A57.
147. GÓMEZ-DOMÍNGUEZ E., JIMÉNEZ-RIDRUEJO J.M., MORENO MONTEAGUDO J.A., GARCÍA-BUEY L., BIENVENIDO A., MORENO-OTERO R. *Efficiency of liver stiffness measurement (Fibroscan (R)) for the follow up of patients with primary biliary cirrhosis*. *Hepatology* 2006;44(4):633A-633A.
148. FUKUZAWA Y., KIZAWA S., OHASHI T., MATSUMOTO E., SATO K., AYADA M., ET AL. *Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantification-evaluation by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) - Comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnosis*. *Hepatology* 2006;44(4):649A-650A.
149. CARRIÓN J.A., NAVASA M., BOSCH J., BRUGUERA M., GILABERT R., FORNS X. *Transient elastography to evaluate the severity of hepatitis C recurrence after liver transplantation*. *Journal of Hepatology* 2006;44:S37-S37.
150. CASTERA L., FOUCHER J., BERNARD P.H., BERTET J., COUZIGOU P., DE LEDINGHEN V. *Transient elastography (fibroscan) and fibrotest to assess liver fibrosis in inactive hepatitis B carriers: A prospective controlled study*. *Hepatology* 2006;44(4):489A-489A.

151. CASTERA L., FOUCHER J., LE BAIL B., BERNARD R., BERTET J., COUZIGOU P., ET AL. *Noninvasive prediction of cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: prospective comparison of Lok index, Fibroscan, Fibrotest and APRI with liver biopsy.* Journal of Clinical Virology 2006;36:S173-S173.
152. CASTERA L., FOUCHER J., BERNARD P.H., SAUDO A., BERTET J., COUZIGOU P., ET AL. *Prospective comparison of fibroscan and fibrotest in inactive hepatitis B carriers.* Journal of Hepatology 2006;44:S169-S170.
153. FOUCHER J., VERGNIOL J., CASTERA L., LE BAIL B., CHANTELOUP E., ADHOUTE X., ET AL. *Fibrosis evaluation in chronic liver diseases: Comparison of FibroScan (R) with liver biopsy, Fibrotest (R), Forns score, APRI, hyaluronan, prothrombin time, and AST/ALT ratio.* Journal of Hepatology 2005;42:78-79.
154. DE LEDINGHEN V., LE BAIL B., REBOUSSOUX L., FOUCHER J., CASTERA L., DARRIET M., ET AL. *FibroScan (R) is a new non-invasive method for the diagnosis of liver fibrosis in children: A prospective comparison with FibroSure (R), and liver biopsy.* Hepatology 2005;42(4):472A-472A.
155. BARRAULT C., MEDKOUR F., ATANASIU C., DOUVIN C., ROUDOT-THORAVAL F., MALLAT A., ET AL. *Non invasive assessment of liver graft fibrosis by transient elastography after liver transplantation.* Hepatology 2005;42(4):485A-486A.
156. CASTERA L., VAN HECKE A., TRIMOULET P., CALLEWAERT N., COUZIGOU P., DE LEDINGHEN V., ET AL. *Independent validation and comparison with fibroscan, fibrotest and liver biopsy of clinical glycomics for the non invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C.* Hepatology 2005;42(4):436A-436A.
157. [Anon]. *Fibroscan* is a new non-invasive method for the diagnosis of liver fibrosis in children: A prospective comparison with fibrotest* and liver biopsy.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2005;40(5):620-621.
158. CASTERA L., VERGNIOL J., FOUCHER J., LE BAIL B., CHANTELOUP E., HAASER M., ET AL. *Transient elastography (FibroScan (R)) a novel, non-invasive sensitive method for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. A prospective evaluation in comparison with liver biopsy, Fibrotest and APRI.* Hepatology 2004;40(4):679A-679A.
159. CHANTELOUP E., FOUCHER J., CASTERA L., VERGNIOL J., HAASER M., BERTET J., ET AL. *FibroScan (R) is a new non invasive method for the detection of cirrhosis and its complications in patients with chronic liver diseases. Results of a prospective study in 456 patients.* Hepatology 2004;40(4):515A-515A.
160. DOUVIN C., ROUDOT-THORAVAL F., VAN NHIEU J.T., ZAFRANI E.S., DHUMEAUX D. *Independent prospective validation of the use of liver stiffness measurement to assess liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis.* Hepatology 2004;40(4):692A-692A.
161. ZIOL M., BARGET N., SANDRIN L., FOURNIER C., MAL F., KAZEMI F., ET AL. *Correlation between liver elasticity measured by transient elastography and liver fibrosis assessed by morphometry in patients with HCV chronic hepatitis.* Journal of Hepatology 2004;40:136-136.
162. BEAUGRAND M., ZIOL M., SANDRIN L., FOURNIER C., BIAGGI-FRASSATI A., POULET B., ET AL. *Liver elasticity measurement by ultrasonic transient elastography: A new non-invasive method for assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis.* Hepatology 2003;38(4):438A-439A.
163. DE L., V., DOUVIN C., KETTANEH A., ZIOL M., ROULOT D., MARCELLIN P., ET AL. *Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr 2006;41(2):175-179.

ANEXO I. BASES DE DATOS Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Listado de bases de datos consultadas:

1. MEDLINE (interface – PubMed)
2. Cochrane Database of Systematic Reviews (interface – La Biblioteca Cochrane Plus)
3. CENTRAL (interface – La Biblioteca Cochrane Plus)
4. HTA Database (interface – CRD)
5. DARE (interface – CRD)
6. NHS EED (interface – CRD)
7. Índice Medico Español (IME)
8. WEB OF SCIENCE (interface – ISI Web of Knowledge)
9. CURRENT CONTENTS CONNECT (interface – ISI Web of Knowledge)
10. ISI Proceedings (interface – ISI Web of Knowledge)
11. BIOSIS Previews (interface - Datastar)
12. EMBASE (interface - Datastar)
13. EMBASE Alert (interface - Datastar)
14. EMCare (interface - Datastar)
15. Elsevier BIOBASE (interface - Datastar)
16. PASCAL (interface - Datastar)
17. CAB Global Health (interface - Datastar)
18. Current Contents Search (interface - Datastar)
19. Evidence-Based Medical Journals (interface - Datastar)
20. MEDITEC: Medical Engineering (interface - Datastar)
21. New England Journal of Medicine (interface - Datastar)
22. New Scientist (interface - Datastar)
23. SciSearch: a Cited Reference Science Database (interface - Datastar)
24. British Library Inside Conferences (interface - Datastar)
25. Dissertation Abstracts Online (interface - Datastar)
26. Health Periodicals Database '76 (interface - Datastar)
27. HSRproj

Sitios Web de sociedades científicas:

- Sociedad Española de Patología Digestiva
- Federación Española de Hemofilia

- Asociación Española para el Estudio del Hígado
- Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
- Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
- Sociedad Española de Radiología Médica
- Sociedad Española de Física Médica

Estrategias de búsqueda:

ESTRATEGIA 1 (PARA BASE DE DATOS 1)

1. fibroscan
2. fibrosis OR stiffness
3. liver OR hepatic
4. elastography OR elastometry
5. 2 AND 3 AND 4
6. 1 OR 5

ESTRATEGIA 2 (PARA BASES DE DATOS 2 A 6)

1. fibroscan
2. transient AND elastography
3. 1 OR 2

ESTRATEGIA 3 (PARA BASE DE DATOS 7)

1. fibrosis OR cirrosis
2. hepatic* OR hígado
3. elastografía
4. diagnostic*
5. 1 AND 2 AND (3 OR 4)

ESTRATEGIA 4 (PARA BASES DE DATOS 8 A 10)

1. fibroscan=TI,TS
2. (elastography OR elastometry) =TI,TS
3. (liver OR hepatic) =TI,TS
4. (fibrosis OR stiffness) =TI,TS
5. 1 OR (2 AND 3 AND 4)

ESTRATEGIA 5 (PARA BASES DE DATOS 11 A 26)

1. fibroscan
2. (elastography OR elastometry).AB.
3. (liver OR hepatic).AB.
4. (fibrosis OR stiffness).AB.
5. 1 OR (2 AND 3 AND 4)

ESTRATEGIA 6 (PARA BASE DE DATOS 27)

1. fibroscan OR elastography

ANEXO II. CUESTIONARIO QUADAS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD

Ítem		Sí	No	Incierto
1.	¿El espectro de pacientes fue representativo de los pacientes que se someterán a la prueba en la práctica clínica habitual?			
2.	¿Los criterios de selección estuvieron claramente descritos?			
3.	¿La prueba de referencia (PR) es la correcta para detectar la condición estudiada?			
4.	¿El periodo transcurrido entre la PR y la prueba en estudio es suficientemente corto para asegurar razonablemente que la condición estudiada no cambia entre la realización de las dos pruebas?			
5.	¿Todos los individuos del estudio se sometieron a la PR para la confirmación del diagnóstico?			
6.	¿Los pacientes recibieron la misma PR a pesar de los resultados de la prueba en estudio?			
7.	¿La PR fue independiente de la prueba en estudio? (la prueba no formó parte de la PR)			
8.	¿La ejecución de la prueba en estudio se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?			
9.	¿La ejecución de la PR se describió con suficiente detalle como para permitir su replicación?			
10.	¿Los resultados de la prueba en estudio se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la PR?			
11.	¿Los resultados de la PR se interpretaron sin conocimiento de los resultados obtenidos en la prueba en estudio?			
12.	¿Cuando se interpretaron los resultados de la prueba en estudio, estuvieron disponibles los mismos datos clínicos de los que se dispondría en la práctica clínica habitual?			
13.	¿Se recogieron los resultados no-interpretables o indeterminados de la prueba en estudio?			
14.	¿Se explicaron las pérdidas del estudio?			

ANEXO III. ARTÍCULOS EXCLUIDOS

Tabla 6. Referencias excluidas.

Autor	Referencia bibliográfica	Causa exclusión
ARTÍCULOS		
1. Berends y cols. ¹²⁸	Liver Int 2007;27:639-645	Patología hepática no primaria
2. Burroughs y cols. ¹²⁹	J Hepatol 2007;46:751-755	Revisión de distintos métodos no invasivos
3. Castera L y cols. ⁵⁴	Gastroenterol 2005;128:343-350	Datos previamente utilizados
4. Castera L ¹³⁰	Gastroenterol Clin Biol 2007;31:524-530	Revisión
5. Foucher J y cols. ⁷⁰	Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:411-412	Sin datos de efectividad
6. Friedrich-Rust M y cols. ¹³¹	Z Gastroenterol 2007;45:387-394	Revisión
7. Friedrich-Rust M y cols. ¹³²	AJR Am Roentgenol 2007;188:758-764	No elastografía de transición
8. Gervais A ¹³³	Transcriptase 2006;128:21-22	Sin datos
9. Kettaneh A y cols. ¹⁰²	J Hepatol 2007;46:628-634	Datos previamente utilizados
10. Luo JW y cols. ¹³⁴	Zhonghua Gan Zang Bin Za Zhi 2006;14;395-396	Revisión
11. Masaki N y cols. ¹³⁵	Hepatol Res 2006;35:135-139	Sin prueba de referencia
12. Moreno-Otero R y cols. ¹²²	Gut 2006;55:1055-1056	Comentario a artículo
13. Nahon P y cols. ¹³⁶	Am J Gastroenterol 2006;101:2744-2751	Sin datos suficientes
14. Nguyen-Khac E y cols. ¹⁰⁴	Eur J Gastroenterol Hepatol 2006;18:1321-1325	Revisión
15. Pinzani M y cols. ^{104,137}	Gut 2006;55:310-312	Comentario
16. Sagir A. y cols. ¹³⁸	Hepatology 2008;47:592-595	Sin datos suficientes
17. Saito H y cols. ¹⁰⁵	Hepatol Res 2004;29:97-103	Sin datos suficientes
18. Sandrin L y cols. ¹⁷	Ultrasound Med Biol 2003;29:1705-1713	Datos previamente utilizados
19. Shaheen AA y cols. ⁶⁶	Am J Gastroenterol 2007;102:2589-2600	Revisión sistemática
20. Takeda T y cols. ¹³⁹	World J Gastroenterol 2006;12:7768-7773	Sin datos suficientes
21. Tawalkar JA y cols. ³⁶	Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1214-1220	Revisión sistemática
22. Yamada H y cols. ¹⁴⁰	J Hepatol 2006;44:68-75	Sin datos suficientes
23. Yoneda M y cols. ¹⁴¹	Gut 2007;56:1330-1331	Carta
ABSTRACTS		
24. Yeshua H y cols. ¹⁴²	J Hepatol 2007;46:S213	Sin datos suficientes
25. Verveer C y cols. ¹⁴³	Gastroenterol 2007;132:A786	Sin datos suficientes
26. Masuzaki R y cols. ¹⁴⁴	Gastroenterol 2007;132:A826	Sin datos suficientes
27. Servin-Abad LA y cols. ¹⁴⁵	Hepatology 2006;44:578A	Datos previamente utilizados
28. Jeon SW y cols. ¹⁴⁶	J Gastroenterol Hepatol 2006;21:A57	Datos previamente utilizados
29. Gómez-Domínguez E y cols. ¹⁴⁷	Hepatology 2006;44:633A	Sin datos suficientes
30. Fukuzawa Y y cols. ¹⁴⁸	Hepatology 2006;44:649A-650A	Sin datos suficientes
31. Carrión JA y cols. ¹⁴⁹	J Hepatol 2006;44:S37	Datos previamente utilizados
32. Castera L y cols. ¹⁵⁰	Hepatology 2006;44:489A	Sin datos suficientes
33. Castera L y cols. ¹⁵¹	J Clin Virol 2006;36:S173	Sin datos suficientes
34. Castera L y cols. ¹⁵²	J Hepatol 2006;44:S169-S170	Sin datos suficientes
35. Foucher J y cols. ¹⁵³	J Hepatol 2005;42:78-79	Sin datos suficientes
36. De Lédinghen V y cols. ¹⁵⁴	Hepatology 2005;42:472A	Datos previamente utilizados
37. Barrault C y cols. ¹⁵⁵	Hepatology 2005;42:485A-486A	Sin datos suficientes
38. Castera L y cols. ¹⁵⁶	Hepatology 2005;42:436A	Sin datos suficientes
39. Lamireau T y cols. ¹⁵⁷	J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40:620-621	No biopsia
40. Castera L y cols. ¹⁵⁸	Hepatology 2004;40:679A	Sin datos suficientes
41. Chanteloup E y cols. ¹⁵⁹	Hepatology 2004;40:515A	Sin datos suficientes
42. Douvin C y cols. ¹⁶⁰	Hepatology 2004;40:692A	Sin datos suficientes
43. Zioli M y cols. ¹⁶¹	J Hepatol 2004;40:136	Sin datos suficientes
44. Beaugrand M y cols. ¹⁶²	Hepatology 2003;38:438A-439A	Sin datos suficientes

ANEXO IV. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Tabla 7. Valoración de la calidad de los estudios aplicando el QUADAS.

Autor, año de publicación	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14
Colletta C ⁷³ 2005	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ziol M ²¹ 2005	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	?	+
Carrión JA ⁹⁸ 2006	?	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	?
Corpechot C ⁶³ 2006	?	+	+	?	-	+	+	+	+	+	+	+	+
De Lédinghen V ⁶⁴ 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	?	+
Erhardt A ⁹¹ 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	+	?	?
Foucher J ⁶¹ 2006	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Ganne-Carrié N ⁷¹ 2006	+	+	+	?	-	+	+	+	+	?	?	+	+
Gómez-Domínguez E ⁵⁷ 2006	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Coco B ⁷² 2007	?	-	+	?	+	+	+	+	+	?	?	?	+
De Lédinghen V ²⁹ 2007 *	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+
Fraquelli M ⁵⁹ 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Kang JK ⁹⁰ 2007	+	+	+	?	+	+	+	+	+	?	?	?	+
Kim KM ⁹³ 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Nudo CG ⁹⁵ 2007	?	-	+	?	+	+	?	+	+	?	?	+	-
Ogawa E ⁹⁶ 2007	+	?	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	+
Posthouwer D ⁶⁹ 2007	?	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	?
Vergara S ⁹⁷ 2007	+	+	+	+	-	+	+	+	?	?	?	?	+
Yoneda M ⁶⁵ 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Chang J ⁸⁹ 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+	?	+
Gómez-Domínguez E ¹⁰¹ 2008	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Harada N ¹⁰⁰ 2008	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Mirault T ⁹² 2008	-	+	+	?	+	+	+	+	+	?	?	-	-
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	?	+

+ = sí, - = no, ? = incierto. *Único artículo que sólo incluye pacientes pediátricos.

ANEXO V. TABLAS DE EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión.

Autor. Revista. Año de publicación. País. Período de estudio.	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Patología hepática	Hepatitis C (%)	Alcohol N (%)	Edad (Años)	Sexo N (%)	IMC (kg/m ²)
Colletta C ⁷³ Hepatology 2005 Italia Nov 1995 - may 1998	Serie de casos consecutivos Seguimiento de 78,5 (62-87) meses Mediana (rango)	58 (40 incluidos, 18 excluidos)	- Hepatitis C con niveles normales de aminotransferasas - Confirmación histológica de progresión a fibrosis significativa	- ALT >1,2 veces el límite de referencia en los últimos 6 meses de seguimiento: 15 - Índice Ishak >2: 3	- VHC	100%	>20 g/d: 10 (25%)	43,5 (27-66) Mediana (rango)	- Hombres: 22 (55%) - Mujeres: 18 (45%)	21 (18-26) Mediana (rango) IQR: 3 kg/m ²
Ziol M ²¹ Hepatology 2005 Francia Nov 2002- sep 2003	Prospectivo Serie de casos consecutivos Multicéntrico (4 hospitales)	327 (251 incluidos, 76 excluidos)	- Presencia de RNA de VHC en suero, y elevación de niveles de ALT en suero, al menos de forma transitoria	- Ascitis - A posteriori: . Biopsia inadecuada: 53 . Elastografía inadecuada: 23	Todos VHC - Coinfección VIH: 13 - Coinfección VHB: 5 - Consumo de alcohol >60g/d: 18 - Trasplante hígado:2	100%	>60 g/d: 18 (7,2%)	47,5±13,0 Media±SD	- Hombres: 155 (61,8%) - Mujeres: 96 (38,2%)	23,9±3,4 Media±SD
Carrión JA ⁹⁸ Liver Transpl 2006 España Jul 2004 - oct 2005	Prospectivo Serie de casos consecutivos	135 (124 incluidos, 11 excluidos)	- Hepatitis C recurrente tras trasplante hepático	- Coinfección por VHB - Supervivencia <3 meses tras trasplante - IMC >35 kg/m ² - Ascitis	- Recurrencia de hepatitis C tras trasplante	100%	0	60 (35-73) Mediana (rango)	- Hombres: (66%) - Mujeres: (34%)	25 (17-35) Mediana (rango)
Corpechot C ⁶³ Hepatology 2006 Francia Feb 2003- sep 2005	Prospectivo Serie de casos consecutivos Multicéntrico (5 hospitales)	101 (95 incluidos, 4 excluidos por biopsia defectuosa, 2 excluidos por exploración de ET defectuosa)	- CBP - Colangitis esclerosante	- Ascitis - Carcinoma hepatocelular - Serología positiva de hepatitis B o C - Abuso de alcohol - Otras patologías hepáticas crónicas	- CBP: 69 - Colangitis esclerosante: 26	0	0	57 (18-77) Mediana (rango)	- Hombres: (26%) - Mujeres: (74%)	--
De Lédinghen V ⁶⁴ J Acquir Immune Defic Syndr 2006 Francia Ene 2003 - ene 2005	Prospectivo Serie de casos consecutivos Multicéntrico (7 centros)	77 (72 incluidos, 5 excluidos por biopsia no concluyente)	- Coinfección por VHC y VIH	--	- Coinfección por VIH y VHC	100%	0	42,4±5,9 Media±SD	- Hombres: 52 (72,2%) - Mujeres: 20 (27,7%)	22,4±3,8 Media±SD

Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión. (continuación)

Autor. Revista. Año de publicación. País. Periodo de estudio.	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Patología hepática	Hepatitis C (%)	Alcohol N (%)	Edad (Años)	Sexo N (%)	IMC (kg/m ²)
Erhardt A ⁹¹ Dtsch Med Wochenschr 2006 Alemania	Prospectivo Serie de casos consecutivos	147 (135 con ET válida)	- Pacientes con distintas formas de enfermedad hepática y determinación histológica del grado de fibrosis hepática	--	- VHC: 37 (25,2%) - EHNA: 29 (19,7%) - Daños del parénquima hepático por toxinas: 28 (19%) - Enfermedad hepática criptogénica (11,6%) - VHB: 16 (10,9%) - CBP/ colangitis esclerosante primaria (7,5%) - HAI (2,7%) - Hepatitis D: 3 (2%) - Hemocromatosis (1,4%)	25,2%	0	52±15 (16-84) Media±SD (rango)	- Hombres: 93 (63%) - Mujeres: 54 (37%)	De los pacientes en los que se pudo hacer ET 26 ± 4 (17-40) Media±SD
Foucher J ⁶¹ Gut 2006 Francia Jun 2003 - sept 2004	Prospectivo Serie de casos consecutivos	758 (711 incluidos, 47 excluidos por exploración de ET defectuosa)	- Pacientes con enfermedad hepática crónica	- Ascitis	- VHC: 398 - VHB: 43 - HA: 89 - EHNA: 26 - Hemocromatosis: 17 - Otras combinaciones: 50 - Otras: 88	56%	>40 g/día durante más de 5 años: 89 (12,5%)	50± 13 Media±SD	- Hombres: 206 (58%) - Mujeres: 148 (42%)	24,5± 4,3 Media±SD
Ganne-Carrié N ⁷¹ Hepatology 2006 Francia Nov 2002 – sep 2004	Prospectivo Serie de casos consecutivos Multicéntrico (4 Hospitales)	1.257 (775 incluidos, 232 excluidos por estar en estudio de Ziol, y 250 excluidos a posteriori por fallo en biopsia o ET)	- Pacientes con enfermedad hepática crónica de cualquier etiología	--	- VHC: 298 - VHB: 122 - HA: 75 - EHNA: 47 - Hemocromatosis: 12 - Colestasis: 16 - VHC + alcohol: 41 - Otras: 164	38,4%	>40 g/día durante más de 5 años (9,6%)	48±13 Media±SD	- Hombres: 487 (62,8%) - Mujeres: 288 (37,2%)	--
Gómez-Domínguez E ⁵⁷ Aliment Pharmacol Ther 2006 España En los últimos 48 meses	Prospectivo Serie de casos consecutivos	103 (94 incluidos, 9 excluidos)	- Mayores de 18 años con patología hepática crónica	- Obesidad - Ascitis - Embarazo	- VHC: 62 (66%) - CBP: 17 (18%) - HAI: 11 (12%) - HA: 3 (3%) - Idiopática: 1 (1%)	66%	3%	49±10 Media±SD	- Hombres: 54 (57%) - Mujeres: 40 (43%)	--

Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión. (continuación)

Autor. Revista. Año de publicación. País. Período de estudio.	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Patología hepática	Hepatitis C (%)	Alcohol N (%)	Edad (Años)	Sexo N (%)	IMC (kg/m ²)
Coco B ⁷² J Viral Hepat 2007 Italia Abril 2004 - abril 2005	Serie de casos consecutivos	241 (228 incluidos, 13 excluidos)	- Pacientes con VHB o VHC	- Cirrosis Child-Plugh B o C. - Pacientes en tratamiento con interferón y/o peg-interferón	- VHC: 149 - VHB: 79	65,4%	>60 g/día 24 (10,5%)	50,4 (20-77) Media (rango)	- Hombres: 163 (71,5%) - Mujeres: 65 (28,5%)	- >25: 84 (36,8%) - >30: 8 (3,5%)
De Lédighen V ²⁹ J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007 Francia Febr 2004 - oct 2005	Prospectivo Serie de casos consecutivos	116 niños (115 incluidos, 1 excluido por exploración de ET defectuosa) Se dan datos de los 33 con biopsia	- Niños con enfermedad hepática crónica	- Ascitis	- Atresia biliar: 9 - HAI: 5 - Enfermedad de Wilson: 3 - VHB: 2 - Fibrosis hepática congénita: 2 - Otras: 12	0	0	9,5 ± 6,8 (2 meses-20 años) Media±SD (rango)	- Niños: 15 - Niñas: 17 (se desconoce el sexo del que falta)	50,29 (3-98) Mediana (rango)
Fraquelli M ⁵⁹ Gut 2007 Italia Oct 2005 - feb 2006	Serie de casos consecutivos	200 (195 incluidos, 5 excluidos por exploración de ET defectuosa)	- Niveles persistentes o intermitentes de ALT>1,5 del límite normal en presencia de marcadores séricos de infección por VHB, VHC, hepatitis alcohólica o sospecha de diagnóstico de EHNA	- Ascitis	- VHC: 155 (78%) - VHB: 16 (8%) - Consumo excesivo alcohol: 5 (2%) - EHNA: 13 (7%) - Otras: 11 (5%)	78%	2%	53±11 (31-71) Media±SD (rango)	- Hombres: 117 (58%) - Mujeres: 83 (42%)	24,8±3,1 Media±SD
Kang JK ⁹⁰ Korean J Hepatol 2007 Corea Oct 2005 - ago 2006	Serie de casos Multicéntrico	108	- VHB o VHC de más de 6 meses de evolución	- Casos con muestra para biopsia insuficiente	- VHB: 83 (76,9%) - VHC: 25 (23,1%)	23,1%	--	43,4±12,0 Media±SD	- Hombres: 76 (70,4%) - Mujeres: 32 (29,6%)	23,8±2,9 Media±SD
Kim KM ⁹³ J Gastroenterol 2007 Corea Mar - mayo 2005	Prospectivo Serie de casos	47 (42 incluidos, 5 excluidos por exploración de ET defectuosa)	- Función hepática anormal y/o síntomas de hepatitis	--	- VHB: 15 (37,5%) - VHC: 9 (21,4%) - VHB y VHC: 1 (2,4%) - Lesión hepática por drogas: 5 (11,9%) - Hígado graso no alcohólico: 3 (7,1%) - CBP: 3 (7,1%) - Otras: 6 (14,3%)	21,4%	--	45,5±14,0 Media±SD	- Hombres: 23 (54,8%) - Mujeres: 19 (45,2%)	23,7±3,0 Media±SD

Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión. (continuación)

Autor. Revista. Año de publicación. País. Periodo de estudio.	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Patología hepática	Hepatitis C (%)	Alcohol N (%)	Edad (Años)	Sexo N (%)	IMC (kg/m ²)
Ogawa E ⁹⁶ Hepatol Res 2007 Japón. Mar 2005 – mar 2006	Serie de casos	229	- Pacientes con VHB o VHC	- VIH - Coinfección VHB y VHC - Signos de descompensación hepática - Abuso de alcohol o drogas - Carcinoma hepatocelular - En tratamiento antiviral o inmunosupresor	- VHB: 20 - VHC: 83	19,42%	--	--	--	--
Posthouwer D ⁶⁹ J Thromb Haemost 2007 Holanda Jun-sep 2005	Serie de casos (2 hospitales)	124 (121 incluidos, 3 excluidos por exploración de ET defectuosa por obesidad)	- VHC - Trastornos congénitos de la coagulación	- Pacientes en tratamiento VHC	Todos VHC - Coinfección por VHB: 3 (2%) - Coinfección por VIH: 11 (9%)	100%	0	44 (21-70) Mediana (rango) En los 63 con biopsia: 42 (16-86)	- Hombres: 70% - Mujeres: 30%	24 (18-41) Mediana (rango)
Vergara S ⁹⁷ Clin Infect Dis 2007 España Dic 2005 - nov 2006	Serie de casos no consecutivos Multicéntrico (6 hospitales)	171 (169 incluidos, 2 excluidos por exploración de ET defectuosa)	- > 18 años - Biopsia hepática o diagnóstico no histológico de cirrosis en los 12 meses anteriores o posteriores a la ET. - Sin tratamiento para VHC en el tiempo entre biopsia y ET.	--	- Coinfección por VIH y VHC	100%	0	43 (39-46) Mediana (IQR)	- Hombres: 144 (85,2%) - Mujeres: 25 (14,8%)	23 (21-25) Mediana (IQR)
Yoneda M ⁶⁵ Digestive and Liver Disease 2007 Japón	Prospectivo Serie de casos (2 hospitales)	102 (97 incluidos, 5 excluidos)	- Enfermedad hepática grasa no alcohólica	- Exploración de ET defectuosa: 5	- Hígado graso no alcohólico	0	0	51,8±13,7 Media±SD	- Hombres: 40 (41%) - Mujeres: 57 (59%)	26,6 ± 4,2 Media±SD

Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión. (continuación)

Autor. Revista. Año de publicación. País. Período de estudio.	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Patología hepática	Hepatitis C (%)	Alcohol N (%)	Edad (Años)	Sexo N (%)	IMC (kg/m ²)
Chang J ⁸⁹ Aliment Pharmacol Ther 2008 Singapur Ene 2006 - jul 2007	Prospectivo Serie de casos consecutivos	120 (115 incluidos, 5 excluidos a posteriori por exploración de ET defectuosa)	- Hepatitis crónica viral sin tratamiento - EHNA - HAI - CBP - Transaminitis no explicada - Grupo de pacientes sin enfermedad hepática para cirugía hepática por varias indicaciones - Grupo con cirrosis Child-Plugh A para resección de carcinoma hepatocelular único de <3cm de diámetro	- Cirrosis descompensada (ascitis, encefalopatía o varices hemorrágicas)	- VHB: 58 (48,3%) - EHNA: 17 (14,2%) - HAI/CBP: 10 (8,3%) - VHC: 9 (7,5%) - Lesión hepática inducida por medicamentos: 5 (4,2%) - Carcinoma hepatocelular: 5 (4,2%) - HA: 2 (1,7%) - Otras: 18 (15,0%)	7,5%	1,7%	49,5 (20-79) Mediana (rango)	- Hombres: 69 (57,5%) - Mujeres: 51 (42,5%)	24,0 (13,8-36,3) Media (rango)
Gómez-Domínguez E ¹⁰¹ Aliment Pharmacol Ther 2008 España	Prospectivo Serie de casos consecutivos "Pacientes seguidos un tiempo de 1 a 180 meses"	80 Todos tratados con ácido ursodeoxicólico, ninguno había recibido corticosteroides ni otros tratamientos inmunosupresores	- Adultos con CBP	- Obesidad - Ascitis - Embarazo - Alcoholismo - Infección hepática viral - Trasplante hepático - Fallecimiento	- CBP	0	0	54±12 Media±SD	- Hombres: 16 (20%) - Mujeres: 64 (80%)	--
Harada N ¹⁰⁰ Transplantation 2008 Japón Oct 1996 - mayo 2007	Prospectivo Serie de casos	95 (56 incluidos, 39 excluidos)	- Recurrencia de VHC tras trasplante hepático de donante vivo	- Obesidad: 4 - Ascitis: 1 - Fallecimiento: 23 - No biopsia: 11	- Trasplantados por VHC. De estos, 50 con carcinoma hepatocelular.	100%	0	63,1±3,3 Media±SD	- Hombres: 30 (54%) - Mujeres: 26 (46%)	23,9 (16,7-29,6) Mediana ± SD

Tabla 8. Datos de los estudios incluidos en la revisión. (continuación)

Autor. Revista. Año de publicación. País. Periodo de estudio.	Tipo de estudio	Nº de pacientes	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Patología hepática	Hepatitis C (%)	Alcohol N (%)	Edad (Años)	Sexo N (%)	IMC (kg/m ²)
Mirault T ⁹² Eur J Haematol 2008 Francia	Prospectivo Serie de casos Multicéntrico	15	- Pacientes transfundidos mensualmente con enfermedad hematológica crónica	- Embarazo - Contraindicación de RM - Ascitis - IMC > 28 Kg/m ² - Hepatitis aguda - Colestasis	- Talasemia mayor: 13 - Enfermedad de células falciformes: 1 - Síndrome mielodisplásico: 1 Todos los pacientes con anticuerpos anti-VHB, 1 paciente con anticuerpos anti-VHC y ninguno VIH.	6,6%	0	37 (7-75) Mediana (rango)	- Hombres: 46,7% - Mujeres: 53,3%	19,2 (14,4 -28) Mediana (rango)
Rigamonti C ⁶⁸ Gut 2008 Italia Sept 2005 - sept 2007	Serie de casos consecutivos	95 (90 incluidos, 5 excluidos)	- Recurrencia de VHC tras trasplante - Todos en tratamiento con inmunosupresores	- Rechazo crónico del injerto: 1 - Obesidad: 3 - Biopsia hepática inadecuada: 0 - Exploración de ET defectuosa: 4	- Trasplantados por VHC en estadio final.	100%	0	58 (22-71) Mediana (rango)	- Hombres: 73 (81%) - Mujeres: 17 (19%)	24,8 (17,2-33,4) Mediana (rango)
ABSTRACTS										
Lee WS ⁹⁴ J Gastroenterol Hepatol 2006 Corea	Serie de casos	59	--	--	Hepatitis B y C	--	--	--	--	--
Feitosa F ⁹⁹ Hepatology 2007 Francia Abril - nov 2006	Serie de casos consecutivos	38	- Trasplantados por cirrosis por VHC	--	Todos VHC - Carcinoma hepatocelular: 8 (21%)	100%	--	58,3 (44-75) Mediana (rango)	- Hombres: 27 (71%) - Mujeres: 11 (29%)	--
Nudo CG ⁹⁵ Hepatology 2007 USA	Serie de casos	95	- Pacientes con biopsia hepática laparoscópica	--	- VHC (64%) - Enzimas elevadas (11%) - EHNA (9%) - VHB (7%) - HAI (4%) - Otras (5%)	64%	--	50±9,6 Media±SD	- Hombres: 48% - Mujeres: 52%	--

ALT: Alanina aminotransferasa; CBP=Cirrosis biliar primaria; EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica; ET: Elastografía de transición (FibroScan®); HA: Hepatitis alcohólica; HAI: Hepatitis autoinmune; IMC: Índice de masa corporal; IQR: intervalo intercuartílico; RM: Resonancia magnética; VIH: Virus inmunodeficiencia humana; VHB: Virus hepatitis B; VHC: Virus hepatitis C.

Tabla 9. Datos del FibroScan®.

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba
Colletta C ⁷³ 2005	20 mediciones válidas por paciente		--	--	--	--	--	--	--	Concordancia entre ET y biopsia para F2 o F3: índice kappa ponderado=1,0.	--
Ziol M ²¹ 2005	--	≥60%	25-45 mm	5,5 kPa (4,1-7,1) Mediana (IC 95%)		6,6 kPa (4,8-9,6) Mediana (IC 95%)	10,3 kPa (7,6-12,9) Mediana (IC 95%)	30,8 kPa (16,3-48) Mediana (IC 95%)	--	- Acuerdo inter-observador: coeficiente kappa de Cohen: 0,90 (0,77-1,02) - Correlación positiva entre elasticidad y estadio de fibrosis: tau-β de Kendal=0,55; p<0,0001. - Existen diferencias estadísticamente significativas (p<0,0001) en los valores de la ET según nivel de fibrosis (Kruskal-Wallis). - Análisis multivariante: sólo la fibrosis se relaciona con la elasticidad, no la actividad inflamatoria ni la esteatosis.	Menos de 5 minutos
Carrión JA ⁹⁸ 2006	10 mediciones válidas por paciente	Incluyen casos con tasa de éxito <60%	--	--	--	--	--	--	--	Relación entre elasticidad y fibrosis en 169 casos, test de Kruskal-Wallis, p<0,001.	Menos de 5 minutos

Tabla 9. Datos del FibroScan®. (continuación)

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba
Corpechot C ⁶³ 2006	10 mediciones válidas por paciente	Tasa de éxito ≥60% para ser evaluado	Media de 87% (60-100)	N=42		N=15	N=20	N=18	7,8 (2,8-69,1) IQR mediano: 1,9	Coeficiente de correlación de Spearman: -entre elasticidad y nivel de fibrosis, r=0,84; p<0,0001 -entre elasticidad y actividad necroinflamatoria r=0,36; p<0,001 -entre elasticidad y estadio histológico, r=0,79; p<0,0001 - Análisis multivariante: OR de la ET 72,7 (11,0-1488,2); p=0,002. - Existen diferencias estadísticamente significativas (p<0,0001) en los valores de la ET según nivel de fibrosis (Kruskal-Wallis).	--
De Lédinghen V ⁶⁴ 2006	Al menos 5 mediciones válidas por paciente	≥30%	25-65 mm	5,4 kPa Mediana		5,9 kPa Mediana	7,7 kPa Mediana	26 kPa Mediana	6,6 (3-46,4)	Coeficiente de correlación tau-β de Kendall=0,48; p<0,0001.	--
Erhardt A ⁹¹ 2006	- Al menos 7 mediciones válidas por paciente. - N° de mediciones por paciente: 12±4 (6-30).	Tasa de éxito >60%	--	--	--	--	--	41±24 kPa (7,3-75) Mediana (rango)	--	- Coeficiente de correlación de Spearman=0,8 (IC 95%: 0,72-0,85); p<0,001. r=0,76 en hepatitis vírica; r=0,82 en enfermedad por toxinas; y r=0,56 en EHNA. - ET diferencia entre F4 y F3 (p<0,0002), y entre F4 y F0-2 (p<0,0001) (Wilcoxon con ajuste de Bonferroni).	--
Foucher J ⁵¹ 2006	- Al menos 10 mediciones válidas por	Tasa de éxito >30%	25-65 mm	--	--	--	Mediana 18,7 kPa (3,3-75,4)		6,8 (2,4-75,4)	- Coeficiente de correlación de Spearman= 0,73; p<0,0001.	Menos de 5 minutos

Tabla 9. Datos del FibroScan®. (continuación)

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba
	paciente. - Número medio (rango) de mediciones por paciente: 12,6 (7-33).	84,7% (30-100%)					--	Mediana 31,1 kPa (5,5-75,4)	--	- Valores de ET significativamente diferentes ($p < 0,001$), según grado de fibrosis (Kruskal-Wallis).	
Ganne-Carrié N ⁷¹ 2006	- Al menos 8 mediciones válidas. - Número medio (rango) de mediciones por paciente: 11,7±2,4 (9- 20)	Tasa de éxito ≥50% 89±14% (50-100%) Media	25-65 mm	No cirrosis: 6,3 kPa (1,3-75) Mediana (rango)				27,4 kPa (5,8-75) Mediana (rango)	6,9 (1,3-75) IQR mediano: 2,57	--	--
Gómez- Domínguez E ⁵⁷ 2006	10 mediciones válidas por paciente	≥60%	25-45 mm	4,5±3 kPa Media±SD	6±4 kPa Media±SD	8±12 kPa Media±SD	10±9 kPa Media±SD	25±24 kPa Media±SD	11±8 Media±SD	Existen diferencias significativas en los valores de ET entre F4 y F3 ($p < 0,0002$), y entre F4 y F0- 2 ($p < 0,0001$).	4 minutos (251±142 seg)
Coco B ⁷² 2007	10 mediciones válidas por paciente	Válido si tasa de éxito ≥60%, o si el IQR de todas las mediciones válidas <20% de la mediana	--	--	--	--	--	--	15,2 (3,8-7,5)	- Coeficiente de correlación de Pearson $r=0,783$; $p < 0,001$. - Concordancia intraobservador 0,964, interobservador 0,916. (Medida en 40 pacientes elegidos de forma aleatoria).	--
De Lédinghen V ²⁹ 2007	Media de las 5- 10 primeras mediciones válidas por paciente 9,9±0,6 (6-10) Tamaño de la sonda adaptado al menor tamaño de las costillas en niños.	89,5±14,9% (15-100%) IQR mediano: 1,1	Adaptada para niños: - 0-7 años: 2,5-5,5 cm - >7 años: 2,5-6,5 cm	--	5,4 kPa Mediana	10,2 kPa Mediana	9,1 kPa Mediana	31,1 kPa Mediana	18,0±17,1 Mediana±SD	- Coeficiente de correlación tau-β de Kendall=0,53; $p < 0,001$ (para METAVIR). - Coeficiente de correlación tau-β de Kendall=0,49; $p < 0,0001$ (para SQS).	--

Tabla 9. Datos del FibroScan®. (continuación)

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba
Fraquelli M ⁵⁹ 2007	- al menos 10 mediciones válidas por paciente. - 12 ± 3,4 mediciones por paciente	Válido si tasa de éxito ≥65% o si IQR <30% de la mediana Media 91±8% (65-100%)	Al menos 6 cm	--	--	--	--	--	7,5 10,6±11,5 (2,4-75) Media±SD (rango)	- Correlación positiva significativa entre ET y fibrosis: coeficiente de correlación de Spearman=0,70, y entre ET y actividad necroinflamatoria: r=0,51. - Concordancia inter-observador: CCI (IC 95%): 0,98 (0,977-0,987). Para F0-1, CCI=0,60 (0,455-0,719) y para F≥2, CCI de 0,99 (0,986-0,993).	3,8±2,3 minutos Media±SD
Kang JK ⁹⁰ 2007	10 mediciones. Se excluyen el mínimo y el máximo y se hace promedio.	--	--	4,30±?? kPa Media±SD	5,8±1,8 kPa Media±SD	11,3±6,8 kPa Media±SD	11,8±6,0 kPa Media±SD	23,4±16,5 kPa Media±SD	Media±SD (rango) 11,8±8,9 (3,5-57,1)	Coefficiente de correlación de Spearman=0,56; p<0,001.	--
Kim KM ⁹³ 2007	--	Válido si el IQR de las mediciones válidas por paciente es <30% del valor de la mediana	25-65 mm	--	6,85 kPa (6,1-7,2) Mediana (percentil 25-75)	7,55 kPa (5,1-9,28) Mediana (percentil 25-75)	14,93 kPa (10,3-21,8) Mediana (percentil 25-75)	17,60 kPa (15,55-20,90) Mediana (percentil 25-75)	--	- Correlación positiva significativa entre elasticidad y nivel de fibrosis: Coeficiente de correlación de Spearman=0,7; p<0,001, y entre elasticidad y actividad necroinflamatoria: r=0,501; p=0,001. - No correlación entre ET y esteatosis: r=-0,077; p=0,626. - Relación significativa entre elasticidad y fibrosis (test de Kruskal-Wallis, p<0,001) y con grado de actividad inflamatoria (p=0,015), pero no con esteatosis (p=0,828).	Menos de 4 minutos

Tabla 9. Datos del FibroScan®. (continuación)

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba
Ogawa E ⁹⁶ 2007	10 mediciones por paciente	Válido si tasa de éxito >60%	25-45 mm	3,5 kPa	6,4 kPa (3,5-10,6)	9,5 kPa (5,1-17,3)	11,4 kPa (7,9-17,1)	15,4 kPa (5,1-25,7)	9,4 (2,5-54,5)	- Correlación entre elasticidad y fibrosis: Coeficiente de correlación de Spearman Para VHB: r=0,559; p=0,0093 Para VHC: r=0,686; p<0,0001. - En VHB, correlación no significativa entre elasticidad y grado de actividad inflamatoria (r=0,189; p<0,429). - En VHC, sí correlación entre elasticidad y grado de actividad inflamatoria r=0,420; p<0,0001.	Menos de 5 minutos
VHB, fila superior VHC, fila inferior				6,3 kPa (2,5-18,8) Mediana (rango)	6,7 kPa (2,7-19,5) Mediana (rango)	9,1 kPa (2,8-13,4) Mediana (rango)	13,7 kPa (10,1-18,8) Mediana (rango)	26,4 kPa (7,8-54,3) Mediana (rango)			
Posthouwer D ⁶⁹ 2007	10 mediciones válidas por paciente	Tasa de éxito ≥40% para ser evaluado	25-65 mm	N=48 (40%) (IC 95%: 33-47)		N=31 (25%) (IC 95%: 19-33)	N=22 (18%) (IC 95%: 11-25)	N=20 (17%) (IC 95%: 11-23)	7,7 (3,4-45,0)	Coeficiente de correlación de Spearman=0,73; p<0,001.	Unos 10 minutos
Vergara S ⁹⁷ 2007	Al menos 10 mediciones válidas por paciente	Válido tasa éxito ≥60% o si IQR <30%.	--	5,2 kPa (4,4-6,9) Mediana (IQR)	6,3 kPa (4,9-7,9) Mediana (IQR)	7,6 kPa (6,4-12,5) Mediana (IQR)	9,9 kPa (7,9-14,9) Mediana (IQR)	40,3 kPa (21,2-58,3) Mediana (IQR)	9,7 (3,6-75) (IQR: 6,4-33,3)	- Coeficiente de correlación tau-β de Kendall=0,64; p<0,001. - Kruskal-Wallis, p<0,001.	--
Yoneda M ⁶⁵ 2007	10 mediciones válidas por paciente	Válido tasa éxito >60% o si IQR <30%.	25-45 mm	4,85±0,89 (4,41-5,29) Mediana±SD (IC 95%)	7,38±2,43 (6,44-8,33) Mediana±SD (IC 95%)	9,28±3,49 kPa (7,81-10,76) Mediana±SD (IC 95%)	13,33±4,71 kPa (10,99-15,68) Mediana±SD (IC 95%)	25,34± 6,06 kPa (20,69-30,00) Mediana±SD (IC 95%)	7,8 (3,3-35,3) IQR medio (rango) 17,6% (6,8-26,8)	- Relación significativa entre ET y fibrosis (test de Kruskal-Wallis, p<0,0001). - No relación con el grado de esteatosis hepática. - Relación significativa con el grado de actividad inflamatoria (test Kruskal-Wallis, p=0,0063).	--
Chang J ⁸⁹ 2008	Al menos 10 mediciones válidas por paciente	- Válido tasa éxito >60% o si IQR <30%. Tasa de éxito: mediana 84,6% IQR mediano (rango) 16% (5,1-56,3)	--	6,9 kPa (3,8-29,5) Mediana (rango)		12,2 kPa (4,7-42,1) Mediana (rango)		24,8 kPa (11,9-58,1) Mediana (rango)	(3,8-58,1)	- Coeficiente de correlación de Spearman=0,606; p<0,001. - Concordancia interobservador r=0,939; p<0,001. - Kappa=0,71.	4,3 minutos (1,6-17,5) Mediana (rango)

Tabla 9. Datos del FibroScan®. (continuación)

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba
Gómez-Domínguez E ¹⁰¹ 2008	10 mediciones válidas por paciente	>60%	25-45 mm		5,9±0,75 kPa Media ±SD		13,2±6,2 kPa Media ±SD		--	- Coeficiente de correlación tau-β de Kendall=0,56; p<0,005. - Diferencias significativas (p<0,05) entre valores de ET en F1-2 y F3-4.	--
Harada N ¹⁰⁰ 2008	10 mediciones válidas por paciente	>60%	--	N=22 Mediana: 6,3 kPa	N=13 Mediana: 6,7 kPa	N=9 Mediana: 12,0 kPa	N=7 Mediana: 15,4 kPa	N=5 Mediana: 45,5 kPa	8,4 (2,9-72,0)	- Relación significativa (test de Kruskal-Wallis, p<0,0001). - Rigidez de F2 significativamente superior a la de F1 (test U de Mann-Whitney, p<0,05). - Rigidez de F4 superior a la de F3 (test U de Mann-Whitney, p<0,05).	--
Mirault T ⁹² 2008	--	--	--	Media±SD: 5,9±1,8 kPa Mediana (rango): 5,6 (3,8-8,8)			Media±SD: 9,1±3,7 kPa Mediana (rango): 9,3 (5,2-14,9)		5,9 (3,8-14,9)	- Coeficiente de correlación de Spearman=0,594; p=0,02. - Diferencias significativas (test U de Mann-Whitney, p=0,046) entre los valores de ET en F0-2 y F3-4.	--
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	- Al menos 10 mediciones válidas por paciente - Mediana de elasticidad en kPa	Tasa de éxito >65% o si el IQR <30% de la mediana 100% (67-100) Mediana (Rango)	--	S0-1 5,6 kPa (4,0-14,5) Mediana (rango)	S2-3 7,6 kPa (3,5-12,0) Mediana (rango)	S4 12,0 kPa (5,2-17,5) Mediana (rango)	S5-6 20,2 kPa (8,2-48,8) Mediana (rango)	7,6	- Coeficiente de correlación de Spearman=0,67; p<0,0001. - Correlación significativa con el grado histológico: r=0,43; p<0,0001; con la fibrosis perisinusoidal: r=0,24; p=0,03. - No correlación con la esteatosis. - Valor de la ET significativamente superior en pacientes con G≥4 y S≥2 frente a pacientes con G≤3 y S≤1 (p=0,002).	--	
ABSTRACTS											
Lee WS ⁹⁴ 2006	--	--	--	4,66±1,1 kPa		--	17,79±12,2 kPa	18,94±9,8 kPa	--	Coeficiente de correlación de Spearman=0,69; p<0,0001. - Diferencias significativas entre F0-F1 y F=3 (p<0,01) y entre F0-F1 y F4 (p<0,05).	--

Tabla 9. Datos del FibroScan®. (continuación)

Autor Año publicación	Mediciones	Tasa de aciertos	Profundidad de las mediciones	Elasticidad en F0	Elasticidad en F1	Elasticidad en F2	Elasticidad en F3	Elasticidad en F4	Elasticidad global (kPa) Mediana (rango)	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre ET y biopsia	Tiempo medio de duración de la prueba	
Feitosa F ⁹⁹ 2007	--	--	--	16 pacientes (42%)			--	--	9 pacientes (24%)	--	- Concordancia entre ET y biopsia observada: 0,71 (27 pacientes) y esperada: 0,51. - Fiabilidad entre ET y biopsia: índice kappa 0,41 (IC 95%: 0,09-0,73); p>0,5.	--
Nudo CG ⁹⁵ 2007	--	--	--	--	--	--	--	--	--	- Correlación entre elasticidad y fibrosis: de correlación de Spearman=0,65; p<0,0001, y actividad inflamatoria r=0,46, p<0,0001, - Asociación significativa entre elasticidad y grado de fibrosis avanzada (F3 y F4) r ² =0,42; p=0,001.	--	

CCI: coeficiente de correlación intraclase; ET: Elastografía de transición (FibroScan®); IQR: Rango intercuartílico.

Tabla 10. Datos de la biopsia.

Autor Año de publicación	Pacientes con biopsia Escala de medida	Longitud (mm) Nº tractos portales	Estadio de fibrosis					Grado de actividad necroinflamatoria				Grado de esteatosis			
			F0	F1	F2	F3	F4	A0	A1	A2	A3	0	1	2	3
Colletta C ⁷³ 2005	40/40 METAVIR ^A	20±3 (14-25) Media±SD (rango) 7 (4-12) tractos portales Mediana (rango)	3 (7,5%)	23 (57,5%)	9 (22,5%)	5 (12,5%)	0	0	19 (47,5%)	18 (45,0%)	3 (7,5%)	27 (67,5%)	13 (32,5%)	0	0
Ziol M ²¹ 2005	251/251 METAVIR ^A	18 (13-25) Mediana (rango)	1 (0,4%)	87 (34,7%)	87 (34,7%)	27 (10,8%)	49 (19,5%)	1 (0,4%)	167 (66,5%)	76 (30,3%)	7 (2,8%)	116 (46,2%)	77 (30,7%)	34 (13,5%)	24 (9,6%)
Carrión JA ⁹⁸ 2006	124/124 pacientes con 169 biopsias Scheuer ^B 66 biopsias percutáneas, 103 biopsias transyugulares	--	39 (23%)	57 (34%)	40 (24%)	14 (8%)	19 (11%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Corpechot C ⁶³ 2006	95/95 METAVIR ^A	17 (8-40) Mediana (rango)	38 (40%)		22 (23%)	20 (21%)	15 (16%)	31 (33%)	40 (42%)	22 (23%)	2 (2%)	--	--	--	--
De Lédinghen V ⁶⁴ 2006	72/72 METAVIR ^A	20 (7-48) Mediana (rango) Al menos 10 tractos portales	28 (38,9%)		22 (30,6%)	5 (6,9%)	17 (23,6%)	3 (4,2%)	39 (54,2%)	25 (34,7%)	5 (6,9%)	27 (37,5%)	30 (41,7%)	7 (9,7%)	8 (11,1%)
Erhardt A ⁹¹ 2006	Índice Desmet y escala Scheuer.	--	15,6%	15,0%	22,4%	14,3%	32,7%	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 10. Datos de la biopsia. (continuación)

Autor Año de publicación	Pacientes con biopsia Escala de medida	Longitud (mm) Nº tractos portales	Estadio de fibrosis					Grado de actividad necroinflamatoria				Grado de esteatosis			
			F0	F1	F2	F3	F4	A0	A1	A2	A3	0	1	2	3
Foucher J ⁶¹ 2006	354/711 (49,8%) METAVIR ^A	16,5 Mediana Al menos 10 tractos portales	111 (31,4%)		99 (28%)	49 (13,8%)	95 (26,8%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Ganne-Carrié N ⁷¹ 2006	775/775 METAVIR ^A	17 (5-40) Mediana (rango)	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Gómez- Domínguez E ⁵⁷ 2006	94/94 METAVIR ^A	--	18	17 (18%)	41 (44%)	20 (21%)	16 (17%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Coco B ⁷² 2007	159/228 METAVIR ^A	25 (12-54) Mediana (rango) Válida si >15 mm y/o con ≥11 tractos portales completos	87 (38,2%)		26 (11,4%)		46 (20,2%)	--	--	--	--	--	--	--	--
De Lédighen V ²⁹ 2007	33/115 (28%) METAVIR ^A	17 (10-35) Mediana (rango) 13 casos <15mm pero todos con más de 4 tractos portales	0	7 (21%)	8 (24%)	6 (18%)	12 (36%)	--	--	--	--	Ningún paciente tiene esteatosis significativa			
Fraquelli M ⁵⁹ 2007	195/195 METAVIR ^A	28,6±9,8 (15-55) Media±SD (rango) Válida si >15 mm y ≥ 12 tractos portales completos	--	--	F≥2: 100 (50%)	F≥3: 53 (26%)	--	--	--	--	98 (49%)	76 (38%)	26 (13%)		

Tabla 10. Datos de la biopsia. (continuación)

Autor Año de publicación	Pacientes con biopsia Escala de medida	Longitud (mm) Nº tractos portales	Estadio de fibrosis					Grado de actividad necroinflamatoria				Grado de esteatosis			
			F0	F1	F2	F3	F4	A0	A1	A2	A3	0	1	2	3
Kang JK ⁹⁰ 2007	108 Fibrosis según escala de Sociedad Coreana de Hepatología (0-4)	--	1 (0,9%)	19 (17,6%)	39 (36,1%)	30 (27,8%)	19 (17,6%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Kim KM ⁹³ 2007	42/42 METAVIR ^A	23,5±3,3 Media±SD	0	8 (19%)	15 (35,7%)	14 (33,3%)	5 (11,9%)	2 (4,8%)	21 (50%)	13 (31%)	6 (14,3%)	25 (59,5%)	11 (26,2%)	2 (4,8%)	4 (9,5%)
Ogawa E ⁹⁶ 2007	103/229 20/68 VHB 3/161 VHC METAVIR ^A	--	1 (5%)	8 (40%)	6 (30%)	3 (15%)	2 (10%)	0	5 (25%)	13 (65%)	2 (10%)	--	--	--	--
Posthouwer D ⁶⁹ 2007	63 / 121 METAVIR ^A	33 (13-45) Mediana (rango)	4	30	15	8	6	--	--	--	--	--	--	--	--
Vergara S ⁹⁷ 2007	123/169 En 46 casos diagnóstico no histológico de cirrosis. Índice de actividad histológica de Knodell (modificada de Scheuer).	18 (13-21) Mediana (IQR)	15 (8,9%)	49 (29%)	26 (15,4%)	14 (8,3%)	65 (38,5%)	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 10. Datos de la biopsia. (continuación)

Autor Año de publicación	Pacientes con biopsia Escala de medida	Longitud (mm) Nº tractos portales	Estadio de fibrosis					Grado de actividad necroinflamatoria				Grado de esteatosis			
			F0	F1	F2	F3	F4	A0	A1	A2	A3	0	1	2	3
Yoneda M ⁶⁵ 2007	97 Fibrosis según método Brunt.	(25-45) Mínimo de 7 tractos portales y con una longitud mínima de 20 mm	18 (18,6%)	28 (28,9%)	24 (24,7%)	18 (18,6%)	9 (9,3%)	17 (17,5%)	57 (58,8%)	19 (19,6%)	4 (4,1%)	--	55 (56,7%)	37 (38,1%)	5 (5,2%)
Chang J ⁸⁹ 2008	120/120 METAVIR ^A 95 biopsias percutánea, 12 biopsias guiada por RX, 4 biopsias transyugular, y 9 cirugía	15 (2-40) Mediana (rango) Al menos 5 tractos portales	28 (23,3%)	39 (32,5%)	21 (17,5%)	20 (16,7%)	12 (10%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Gómez- Domínguez E ¹⁰¹ 2008	55/80 METAVIR ^A	--	--	39 (71%)		16 (29%)		--	--	--	--	--	--	--	--
Harada N ¹⁰⁰ 2008	56/56 Scheuer ^B BS percutánea	15 Mediana	22	13	9	7	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Mirault T ⁹² 2008	15/15 METAVIR ^A	--	10			5		--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 10. Datos de la biopsia. (continuación)

Autor Año de publicación	Pacientes con biopsia Escala de medida	Longitud (mm) Nº tractos portales	Estadio de fibrosis					Grado de actividad necroinflamatoria				Grado de esteatosis			
			F0	F1	F2	F3	F4	A0	A1	A2	A3	0	1	2	3
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	40/90 Ishak ^C Biopsia percutánea	32 (16-60) Mediana (rango) Se considera adecuada si >15 mm o con ≥ 11 tractos portales completos	--	S0-1 30 (33%)	S2-3 38 (42%)	S4 7 (8%)	S5-6 15 (17%)	G0-3 12 (13%)	G4-8 57 (64%)	G9-12 21 (23%)	G13-18 0	--	--	--	--
ABSTRACTS															
Lee WS ⁹⁴ 2006	59/59 METAVIR ^A	--	6 (10,2%)	8 (13,6%)	17 (28,8%)	17 (28,8%)	11 (18,6%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Feitosa F ⁹⁹ 2007	38/38 METAVIR ^A	--	--	15 (39%)	--	--	3 (8%)	--	--	--	--	--	--	--	--
Nudo CG ⁹⁵ 2007	-- Biopsias laparoscópicas	--	12 (12,6%)	8 (8,4%)	32 (34%)	24 (25%)	19 (20%)	3 (3%) G0	11 (11,6%) G1	22 (23,2%) G2	35 (37%) G3 ----- 24 (25,3%) G4	--	--	--	--

IQR: Rango intercuartílico.

^A Escala METAVIR: F0= no fibrosis, F1= fibrosis portal sin septos, F2= fibrosis portal y unos pocos septos extendiéndose hacia los lóbulos, F3= numerosos septos extendiéndose hacia los tractos portales adyacentes o vénulas hepáticas terminales, F4= cirrosis.

^B Escala de Scheuer: F0= no fibrosis, F1= tractos portales fibróticos y agrandados, F2= septos peri-portales o porto-portales con arquitectura intacta, F3= fibrosis con distorsión de la arquitectura pero sin cirrosis obvia, F4= cirrosis probable o segura.

^C S0: 5 pacientes, S1: 25 pacientes, S2: 28 pacientes, S3: 10 pacientes, S4: 7 pacientes, S5: 9 pacientes, S6: 6 pacientes.

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos.

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Colletta C ⁷³ 2005	6 meses (Mediana) (máximo 9 meses)	--	- Bioquímica hepática - FibroTest - ECO abdominal	Entre biopsia y FibroTest: Mediana 6 meses (máximo 9 meses)	--	Mediana (rango) ALT (UI/L): 37,5 (23-42) Bilirrubina total (µg/dL): 0,95 (0,5-1,1) Plaquetas, x10 ⁹ /L: 248 (180-297) Colesterol en plasma (mg/dL): 148 (118-199)	Para F0 o F1, eligiendo un <i>cut-off</i> de 0,31, la concordancia entre FibroTest y biopsia fue de -0,041 (kappa ponderado)	--
Ziol M ²¹ 2005	225/251 en la misma semana. Todos en menos de 6 meses. Retraso medio 8±26 días.	--	- Analítica	--	El mismo día	Mediana±SD ALT *: 2,0±2,0 Albúmina en suero (g/L): 43,8±5,1 Plaquetas (10 ³ /mm ³): 207,6±69,8 Tiempo de protrombina (%): 92,0±11,6 Bilirrubina (µM/L): 13,2±15,2 GGT (UI/L): 104,3±131,3 Gamma globulina (g/L): 14,7±6,5	--	--
Carrión JA ⁹⁸ 2006	2 semanas	Ninguno	- Bioquímica hepática - GPVH	--	--	Mediana (rango) ALT (UI/L): 68 (12-657) GGT (UI/L): 83 (6-1265) Bilirubina (mg/dL): 0,9 (0,4-28) Plaquetas, x10 ⁹ : 160 (21-430) GPVH: <6mmHg: 69 (53%) 6-9,9 mmHg: 33 (26%) ≥10 mmHg: 27 (21%)	Relación entre elasticidad y GPVH, en 129 casos, test de Kruskal-Wallis p<0,001	Coefficiente de correlación de Pearson entre ET y GPVH de 0,84; p<0,001

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Corpechot C ⁶³ 2006	2 (0-12) meses Media (rango) 76% de los pacientes en el mismo mes.	--	--	--	El mismo día	Mediana (rango) ALT*: 1,5 (0,4 -24,3) AST*: 1,3 (0,4-7,9) GGT*: 6,6 (0,3-43,9) FA*: 1,5 (0,6-8,2) Bilirrubina (µM/L): 13 (4-491) Albumina (g/L): 41 (26-52) Plaquetas (10 ³ /mm ³): 255 (48-481) Protombina (%): 99 (49-132) AH (µg/L): 49 (9-373)	- Análisis multivariante: AH, OR de 24,0 (35-493,2); p=0,0058 - Análisis univariante: Con AH p<0,0001 Con bilirrubina p<0,0001 Con AST p=0,0029 Con ALT p=0,0925 Con GGT p=0,0178 Con plaquetas p=0,03	--
De Lédinghen V ⁶⁴ 2006	--	--	- Bioquímica hepática - AST/ALT - Índice FIB-4 - APRI	--	--	Media±SD AST (UI/L): 66,4±64,7 ALT (UI/L): 74,4±54,7 GGT (UI/L): 156,3±149,2 Bilirrubina total(µmol/L): 17,9±23,0 Plaquetas (G/L): 208±100 Tiempo de protrombina (%): 91,3±11,3 Albúmina (g/L): 40,9±6,3	--	--
Erhardt A ⁹¹ 2006	--	--	- Bioquímica hepática - APRI	--	--	AST (UI/L): 79±133 (13-1496) ALT (UI/L): 94±106 (6-727) Plaquetas (10 ³ /µl): 201±88 (56-534)	Coefficientes de correlación de Spearman (IC 95%) entre fibrosis y -AST: 0,26 (0,1-0,4); p<0,002 -ALT: -0,03 (-0,03- -0,19); ns -Plaquetas: -0,54 (-0,64- -0,41); p<0,0001	--

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Foucher J ⁶¹ 2006	ET justo antes de biopsia	--	- Bioquímica hepática	--	A la vez	Media±SD AST (UI/L): 71,3±110,5 ALT (UI/L): 82,7±106,6 GGT (UI/L): 159±299 Bilirrubina total (µmol/dL): 19,7±37,3 Plaquetas (G/l): 213±91 Tiempo de protrombina (%): 89±15 Factor V (%): 92,5±15 Albúmina (g/L): 38,5±5,2 α Fetoproteína (ng/ml): 31±105	p>0,05 En F4, p<0,0001 con Chlid-Pugh score.	Correlación significativa (p<0,05) con: - historia de sangrado de varices esofágicas - carcinoma hepatocelular - ascitis - conteo plaquetario - tiempo de protrombina - factor V - albúmina - bilirrubina total - varices esofágicas estado 2/3 - esplenomegalia
Ganne-Carrié N ⁷¹ 2006	Todos en menos de 6 meses. 80% en el mismo día. Media de 9,4 días en el grupo de cirrosis y 4,1 días en el grupo de no cirrosis. Retraso medio total 4,9 días.	--	- Bioquímica hepática	--	--	Cirrosis (n=120), media±SD Albúmina (g/l): 39,5±7,7 Tiempo de protrombina (%): 74±18 AST (UI/L): 90±84 ALT (UI/L): 98±75 Bilirrubina (µmol/L): 45±82 Plaquetas (x10 ³ /mm ³): 160±75 ----- No cirrosis (n=655), media ±SD Albúmina (g/l): 43,5±5,8 Protrombina (%): 93±11 AST (UI/L): 65±113 ALT (UI/L): 114±209 Bilirrubina (µmol/L): 13±21 Plaquetas (x10 ³ /mm ³): 229±79	--	--

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Gómez-Domínguez E ⁵⁷ 2006	ET 11 ± 11 meses desde la biopsia	Ninguno	- Analítica - Bioquímica hepática	--	--	Media±SD AST (UI/L): 58±47 ALT (UI/L): 86±80 FA (UI/L): 95±67 GGT (UI/L): 81±83 Bilirrubina (mg/dL): 0.83±0.6 Colesterol (mg/dL): 182±40 Albúmina (g/dL): 5±6 Hemoglobina (g/dL): 15±1.45 Plaquetas (10 ³ /mm ³): 206±56 Leucocitos (10 ² /mm ³): 6±2 Tiempo de protrombina (%): 94±11	--	--
Coco B ⁷² 2007	- Si no signos ecográficos de cirrosis, en 6 meses tras ET; mediana de 3 meses. - Si signos ecográficos de cirrosis, en 3 años.	--	- Analítica - APRI - Forns - FibroTest - AH - Ecografía	--	El mismo día que la ET. La ecografía, en la misma semana después de la ET.	ALT > 300 UI/L en 7 casos (3%) Sobrecarga de hierro en 17 pacientes (7,4%) Ecografía: 69 pacientes (30,3%) tienen signos ecográficos de cirrosis.	APRI y Forns se asocian de forma significativa con el grado de fibrosis (p<0,001). FibroTest y AH se asocian de forma significativa con el grado de fibrosis (p<0,001).	En análisis multivariante, los dos factores asociados a la rigidez son la ALT y la fibrosis.
De Lédinghen V ²⁹ 2007	En la misma semana	--	- Bioquímica hepática - FibroTest - APRI - ECO abdominal	--	A la vez	Mediana AST (UI/L): 103 ALT (UI/L): 124 FA (UI/L): 220 Bilirrubina total (µmol/L): 19 GGT (UI/L): 93 Plaquetas (10 ³ /mm ³): 244±135 Tiempo de protrombina (%): 90,1±13,8 Albúmina (g/L): 38,4±3,8 FibroTest: 0,50±0,30 APRI: 2,60±5,06	- Correlación entre FibroTest y biopsia (Coeficiente de Kendall): para METAVIR, Tauβ=0,34; p=0,02 para SQS, Tauβ=0,38; p=0,005 - Correlación entre APRI y biopsia (Coeficiente de Kendall): para METAVIR, Tauβ=0,32; p=0,03 para SQS, Tauβ=0,24; p=0,08	- Correlación (coeficiente de Spearman) significativa entre ET y AST (r=0,51, p<0,001), ALT (r=0,50, p<0,001), FA (r=0,25, p=0,05), Bilirrubina total (r=0,34, p<0,001), GGT (r=0,65, p<0,001), Plaquetas (r=-0,44, p<0,001) y Albúmina (r=-0,34, p=0,003). - Correlación no significativa entre ET y tiempo de protrombina.

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Fraquelli M ⁵⁹ 2007	- Primer ET el mismo día de la biopsia. - 2º ET en los 3 días de realización de la biopsia.	--	- Bioquímica hepática - ECO abdominal	2 semanas	--	Media±SD ALT*: 2,3±2,4 AST*: 1,8±2,0 GGT*: 2,7±5,4 Esteatosis, n(%): 48 (24%)	--	--
Kang JK ⁹⁰ 2007	En periodo de 4 meses	--	- Bioquímica hepática - ECO abdominal	--	--	Media±SD AST (UI/L): 105,6±105,7 ALT (UI/L): 160,2±216,3 Bilirrubina (mg/dL): 1,3±2,2 Plaquetas (10 ³ /mm ³): 181,9±55,8 Albúmina (g/dL): 4,2±0,4	--	--
Kim KM ⁹³ 2007	ET realizado el mismo día y justo antes de la biopsia	--	- Bioquímica hepática	--	A la vez	Media±SD ALT*: 5,1±8,0 Albúmina (mg/dl): 3,7±0,6 Bilirrubina total (mg/dl): 4,9±9,0 Tiempo de protrombina (%): 92,2±15,0 Plaquetas (10 ³ /mm ³): 202,4±66,2	--	--
Ogawa E ⁹⁶ 2007	3 meses	--	- Bioquímica hepática	--	--	--	--	Casos de VHB: - Correlación significativa con AST (r=0,369), y GGT (r=0,653), ratio AST/plaquetas (r=0,659), AH (r=0,663), colágeno tipo IV (r=0,352), recuento de plaquetas (r=-0,553), tiempo de protrombina (r=-0,364) y albúmina (r=-0,372). Casos de VHC: - Correlación significativa con AST (r=0,443), ALT (r=0,164), GGT (r=0,287), ratio AST/plaquetas (r=0,507), bilirrubina total (r=0,501), AH (r=0,601), colágeno tipo IV (r=0,663), recuento plaquetario (r=-0,424), tiempo de protrombina (r=-0,511) y albúmina (r=-0,554).

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Posthouwer D ⁶⁹ 2007	--	No se observan complicaciones	- Bioquímica hepática - ECO abdominal	--	En 6 meses desde ET	Mediana (rango) ALT (IU/L): 57 (21 -195) AST (IU/L): 47 (22-153) GGT (IU/L): 52 (16-1257) Alfafetoproteína:4 (1-53) Albúmina (gL ⁻¹): 42 (27-47) Plaquetas (10 ⁹ L ⁻¹): 222 (35-590)	--	--
Vergara S ⁹⁷ 2007	48 (27-131) días Mediana (IQR)	--	--	--	--	--	--	--
Yoneda M ⁶⁵ 2007	ET 3 meses antes o después de la biopsia	--	- Analítica - Bioquímica hepática	--	--	Media±SD AST (UI/ml): 54,5±30,9 ALT (UI/ml): 80,0±62,3 AST/ALT: 0,81±0,31 GGT (UI/ml): 70,3±50,6 Glucemia (mg/dl): 109,6±24,4 Plaquetas (x10 ⁴ /ul): 22,8±8,25 Albúmina (g/dl): 4,30±0,47 AH (ng/dl): 47,6±62,3 Colágeno tipo IV (ng/dl): 4,80±1,29	--	Correlación significativa con niveles de AH (r=0,457; p<0,0001) y con colágeno tipo IV (r=0,525; p<0,0001)
Chang J ⁸⁹ 2008	24 horas	--	- Bioquímica hepática - APRI	A la vez A la vez		Mediana (rango) Albúmina (G/L): 38 (18-47) Bilirrubina (μmol/L): 15 (4-501) FA (UI/L): 85 (8-1083) ALT (UI/L): 79,5 (12-1336) AST (UI/L): 57 (17-1249) GGT (UI/L): 66 (10-1359) Alfafetoproteína (UI/L): 4,4 (1-518) Creatinina (mmol/L): 80 (41-1103) Hemoglobina (g/dL): 13,7 (8,3-16,8) Plaquetas (10 ³ /mm ³): 217 (19-638) Tiempo de protrombina (seg): 10,0 (8,8-18,5)	Entre APRI y METAVIR r=0,286; p=0,002	- Para fibrosis significativa, concordancia entre ET y APRI en 65/105 pacientes del 61,9%. Discordancia en 40 casos: en 32 (80%) diagnóstico correcto con ET; en 20%, diagnóstico correcto con APRI. - Para cirrosis, concordancia entre ET y APRI del 79%.

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
Gómez-Domínguez E ¹⁰¹ 2008	ET en los 9 meses siguientes a biopsia y tests de función hepática y analítica	--	- Analítica - Bioquímica hepática y serología	El mismo día	En los 9 meses previos	- AMA+ en 62/80 pacientes (78%) - ANA+ en 16/80 (20%) - FA>1,5*	--	--
Harada N ¹⁰⁰ 2008	2 semanas	--	- Analítica - Bioquímica hepática y serología - APRI	El mismo día	2 semanas	Media±SD: AST (U/L): 42 ± 3,7 ALT (U/L): 37 ± 4,2 Bilirrubina total (mg/dL): 1,0 ± 0,2 Plaquetas (x10 ⁴ /μL): 19,4 ± 1,6 Ácido hialurónico (ng/mL): 232 ± 77 Colágeno tipo IV (ng/mL): 328 ± 40 APRI: 1,1 ± 0,2	- Relación significativa entre fibrosis y AH (test de Kruskal-Wallis, p<0,01), colágeno tipo IV (test de Kruskal-Wallis, p<0,001) y APRI (test de Kruskal-Wallis, p<0,05). - Nivel de AH para F4 significativamente superior al nivel de F3 (test U de Mann-Whitney, p<0,05). - Nivel de colágeno tipo 4 para F4 significativamente superior al nivel de F3 (test U de Mann-Whitney, p<0,05).	--
Mirault T ⁹² 2008	--	--	- Hierro hepático - RM cardiovascular T2-star (T2*).	--	--	Mediana (rango) ALT (UI/L): 21 (5-59) AST (UI/L): 26 (13-90) GGT (UI/L): 27 (5-216) Ferritina (ng/mL): 1865 (246-8127) RM cardiaca: 24 (6-47)	Con hierro hepático: r=0,450; p=0,092. Con RM: r=0,392; p=0,149.	--
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	6-21 meses	--	- Analítica - Bioquímica hepática - APRI	--	--	HCV-RNA positivo en 89 pacientes ALT y AST ≤1 UNL en 29 (32%) GGT ≤1 UNL en 41 (46%) Mediana (rango) AST (IU/L): 44 (17-391) ALT (IU/L): 46 (11-384) GGT (IU/L): 55 (9-1232) APRI: 0,8 (0,2-8,6)	--	- Correlación significativa con los niveles séricos de ALT: r=0,26, p=0,01 de AST: r=0,39, p<0,0001 de GGT: r=0,36, p<0,0001.

Tabla 11. Otros datos de la ET y de otros tests diagnósticos. (continuación)

Autor Año de publicación	Intervalo de tiempo entre ET y biopsia	Efectos secundarios/ complicaciones de la ET	Otros test	Intervalo entre otros tests y biopsia	Intervalo entre ET y otros tests	Resultado marcadores séricos	Correlación, concordancia y/o comparaciones entre otros tests y biopsia	Correlación entre ET y otros tests
ABSTRACTS								
Lee WS ⁹⁴ 2006	6 meses	--	--	--	--	--	--	--
Feitosa F ⁹⁹ 2007	- Entre trasplante y biopsia: 76,8 (3-172) meses Media (rango) - Entre trasplante y ET: 3,2 (0-9) meses Media (rango)	--	- ALT - Carga viral - Genotipo	--	--	--	--	--
Nudo CG ⁹⁵ 2007	--	--	--	--	--	Enzimas elevadas en 11% de casos.	--	--

*: Por encima del límite normal.

AH: Ácido hialurónico; ALT: Alanina aminotransferasa; AMA: Anticuerpos antimitocondriales; ANA: Anticuerpos antinucleares; APRI: (AST*100)(U/L)/plaquetas(10⁹/L); AST: Aspartato aminotransferasa; FA: Fosfatasa alcalina; ET: Elastografía de transición (FibroScan®); FT: FibroTest; GGT: Gammaglutamil transpeptidasa; GPVH: Gradiente de presión venosa hepática; IQR: Rango intercuartílico; ns: no significativo; OR: Odds ratio; RM: Resonancia magnética; VHB: Virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C.

Tabla 12. Rendimiento diagnóstico de la ET.

Autor Año de publicación	F	Cut-off (kPa)	AUROC (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	Ex	LR+	LR-
Colletta C ⁷³ 2005	F≥2	8,74	--	1	1	1	1	1	--	--
		9,6	--	--	--	--	--	--		
Ziol M ²¹ 2005	F≥2	8,80	0,79 (0,73-0,84)	0,56 (0,49-0,64)	0,91 (0,84-0,97)	0,88 (0,81-0,93)	0,56 (0,47-0,64)	--	6,63 (3,10-15,83)	--
	F≥3	9,60	0,91 (0,87-0,96)	0,86 (0,78-0,93)	0,85 (0,79-0,91)	0,71 (0,61-0,80)	0,93 (0,88-0,97)		5,76 (3,94-8,42)	
	F4	14,60	0,97 (0,93-1,00)	0,86 (0,76-0,94)	0,96 (0,93-0,99)	0,78 (0,65-0,98)	0,97 (0,93-0,99)		23,05 (10,77-56,20)	
Carrión JA ⁹⁸ 2006	F≥2	7,1	0,90	0,96	0,69	0,70	0,96	--	--	--
		8,5*	0,93	0,90	0,81	0,79	0,92			
		8,74	(para F≥3)	0,88	0,81	0,78	0,90			
	F4	12,5*	0,98	1	0,87	0,50	1	--	--	--
		14,5	--	0,95	0,91	0,56	0,99			
Corpechot C ⁶³ 2006	F≥2	7,3	0,92 (0,87-0,98)	0,84	0,87	0,91	0,79	--	6,4	--
	F≥3	9,80	0,95 (0,91-0,99)	0,91	0,90	0,84	0,95		9,14	
	F4	17,30	0,96 (0,93-1,0)	0,93	0,95	0,78	0,99		18,67	
De Lédinghen V ⁶⁴ 2006	F≥2	4,49	0,72 (0,60-0,84)	0,93 (0,81-0,99)	0,11 (0,23-0,28)	--	--	--	--	--
	F≥3	--	0,91 (0,82-1)	--	--	--	--		--	--
Francia	F4	11,8	0,97 (0,94-1)	1 (0,81-1)	0,93 (0,82-0,98)	0,81 (0,58-0,95)	1 (0,93-1)	--	13,8 (5,35-35,3)	0
		14,5		0,88 (0,64-0,99)	0,96 (0,88-1,0)	0,88 (0,64-0,99)	0,96 (0,88-1,0)		24,3 (6,2-95,6)	0,12 (0,03-0,45)
Erhardt A ⁹¹ 2006	F≥3	13	0,91 (0,85-0,96)	0,90	0,82	0,71	0,95	--	--	--
	F4	25	0,94 (0,90-0,98)	0,63	0,97	0,91	0,84			
Foucher J ⁶¹ 2006	F≥2	7,2	0,80 (0,75-0,84)	0,64	0,85	0,90	0,52	--	4,2	--
	F≥3	12,5	0,90 (0,86-0,93)	0,65	0,95	0,90	0,80		13,7	
	F4	17,6	0,96 (0,94-0,98)	0,77	0,97	0,91	0,92		28,4	
Ganne-Carrié N ⁷¹ 2006	F4	9,4	0,95 (0,93-0,97)	0,95	0,78	0,44	0,99	0,85	4,4	--
		11,7	--	0,91	0,87	0,57	0,98	0,91	7,3	
		17,1	--	0,76	0,95	0,73	0,96	0,94	15,1	
Gómez-Domínguez E ⁵⁷ 2006	F≥2	4	0,74 (0,63-0,83)	0,94	0,33	0,88	0,50	--	--	--
	F≥3	11	0,72 (0,58-0,84)	0,58	0,89	0,78	0,76			
	F4	16	0,94 (0,87-0,98)	0,89	0,96	0,80	0,98			
Coco B ⁷² 2007	F≥2	8,3	0,93 (0,90-0,96)	0,85	0,91	0,94	0,79	0,87	9,16	--
	F4	14,0	0,96 (0,93-0,98)	0,78	0,98	0,98	0,82	0,88	44,22	
De Lédinghen V ²⁹ 2007	F4	--	0,88 (0,68-0,95)	--	--	--	--	--	--	--
Fraquelli M ⁵⁹ 2007	F≥2	7,9	0,86 (0,81-0,89)	0,72	0,84	--	--	--	--	--
	F≥3	10,3	0,87 (0,83-0,93)	0,76	0,90					
	F4	11,9	0,90 (0,85-0,98)	0,91	0,89					

Tabla 12. Rendimiento diagnóstico de la ET. (continuación)

Autor Año de publicación	F	Cut-off (kPa)	AUROC (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	Ex	LR+	LR-
Kang JK ⁹⁰ 2007	F≥2	7,5	0,93	0,84 (0,75-0,90)	0,90 (70-97)	0,97 (0,91-0,99)	0,56 (0,39-0,72)			
	F≥3	9,7	0,72	0,65 (0,51-0,77)	64 (52-75)	0,60 (0,47-0,72)	0,69 (0,56-0,80)			
	F4	14,9	0,80	0,63 (0,41-0,80)	88 (79-92)	0,52 (0,33-0,71)	0,91 (0,84-0,96)			
	-----		-----							
	Hepatitis B:		0,87							
	F≥2	--	0,67	--	--	--	--	--	--	--
	F≥3		0,76							
	F4		-----							

	Hepatitis C	--	0,93	--	--	--	--	--		
F≥2		0,72								
F≥3		0,80								
F4										
Kim KM ⁹³ 2007	F≥2	7,35	0,77 (0,62-0,89)	0,79	0,88	0,96	0,50		6,35	
	F≥3	8,85	0,93 (0,81-0,98)	0,95	0,78	0,78	0,95	--	4,36	--
	F4	15,1	0,81 (0,66-0,91)	0,80	0,78	0,33	0,97		3,70	
Ogawa E ⁹⁶ 2007	F≥1		0,74							
	F≥2	--	0,84	--	--	--	--	--	--	--
	F≥3		0,90							
	F4		0,89							
Posthouwer D ⁶⁹ 2007	F≥2	7,1	0,87	0,72	0,85	0,81	0,78	--	--	--
	F≥3	9,5	0,89	0,71	0,90	0,67	0,92			
Vergara S ⁹⁷ 2007	F≥2	7,2	0,87 (0,84-0,93)	0,88	0,66	0,88	0,75			
	F≥3	--	0,93 (0,9-0,97)	--	--	--	--	--	--	--
	F4	14,6	0,95 (0,92-0,99)	0,91	0,88	0,83	0,94			
	F4	17,6	--	0,83	0,91	0,86	0,89			
Yoneda M ⁶⁵ 2007	F≥1	5,90	0,93	0,86	0,89	0,97	0,59			
	F≥2	6,65	0,87	0,88	0,74	0,79	0,85	--	--	--
	F≥3	9,80	0,90	0,85	0,81	0,64	0,93			
	F4	17,5	0,99	1,00	0,97	0,75	1,00			
Chang J ⁸⁹ 2008	F≥2	9,0	0,86 (0,78-0,93)	0,83	0,85	0,81	0,87	84,1	5,58	0,20
	F4	16,0	0,92 (0,86-0,99)	0,89	0,83	0,32	0,99	83,2	5,14	0,13
Gómez-Domínguez E ¹⁰¹ 2008	F≥3	14,7	0,86 (0,72-0,94)	0,56	1,00	1,00	0,83	--	--	--
	F4	15,6	0,96 (0,87-0,99)	0,88	0,98	0,88	0,98			
Harada N ¹⁰⁰ 2008	F≥1	8,8	0,82	0,68	1,00	1,00	0,67			
	F≥2	9,9	0,92	0,90	0,91	0,86	0,94	--	--	--
	F≥3	15,4	0,96	0,75	0,95	0,82	0,93			
	F4	26,5	0,99	1,00	0,98	0,83	1,00			
Mirault T ⁹² 2008	F≥3	6,25	0,82	0,80	0,70	0,57	0,88	--	--	--

Tabla 12. Rendimiento diagnóstico de la ET. (continuación)

Autor Año de publicación	F	Cut-off (kPa)	AUROC (IC 95%)	S	E	VPP	VPN	Ex	LR+	LR-
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	S≥2	6,3	0,78 (0,68-0,86)	0,83	0,70	0,85	0,68	--	2,8	0,2
	S≥3	7,9	0,85 (0,76-0,92)	0,81	0,76	0,65	0,88		3,4	0,2
	S≥4	11,9	0,90 (0,82-0,95)	0,82	0,96	0,86	0,94		19,0	0,2
	S≥5	12,0	--	0,93	0,93	0,74	0,99		14,0	0,1
ABSTRACTS										
Lee WS ⁹⁴ 2006	F≥3	--	0,79	--	--	--	--	--	--	--
	F4	11,45	0,86	0,86	0,78	--	--	--	--	--
Feitosa F ⁹⁹ 2007	--	--	--	0,76 (0,58-0,94)	0,65 (0,53-0,76)	0,72	0,65	--	2,2	0,37
Nudo CG ⁹⁵ 2007	F≥1	5,3	--	0,88	0,67	0,95	--	--	--	--
	F≥2	6,9	--	0,71	0,80	0,93				
		8,7	--	0,57	0,90	0,96				
		7,6	0,84	0,86	0,67	0,69				
	F≥3	11,9	--	0,56	0,94	0,89				
		F4	18,4	0,86	0,58	0,95				
	20,9	--	0,47	0,96	0,75					

*: Cut-off óptimo.

AUROC: Área bajo la curva ROC; F: nivel de fibrosis; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; Ex: Exactitud Diagnóstica; LR: Likelihood Ratio.

Tabla 13. Rendimiento diagnóstico de otros test diagnósticos.

Autor Año de publicación	Test	F	Cut-off	AUROC (IC 95%) p*	S	E	VPP	VPN	Ex	LR+	LR-
Colletta C ⁷³ 2005	FibroTest	F≥2	0,31	--	64,0	31,0	33,0	62,0	43,0	--	--
De Lédinghen V ¹⁶³ 2006	APRI Índice FIB-4 AST/ALT Plaquetas	--	--	0,76 (0,59-0,92) p=0,0001 0,73 (0,57-0,89) p=0,004 0,45 (0,20-0,70) p=0,01 0,80 (0,64-0,95) p=0,02	--	--	--	--	--	--	--
Erhardt A ⁹¹ 2006	APRI	--	--	En pacientes con hepatitis vírica: 0,73 (0,60-0,86)	--	--	--	--	--	--	--
Coco B ⁷² 2007	APRI FibroTest Forns APRI FibroTest Ácido hialurónico	F≥2 F4	-- --	0,81 (0,75-0,86) p<0,001 0,89 (0,83-0,94) p=0,047 0,91 (0,87-0,95) n.s. 0,84 (0,78-0,88) p<0,001 0,88 (0,82-0,93) p=0,011 p=0,0006	34,8 82,2 50,0 25,2 57,8 64,4	95,4 80,7 95,4 99,1 91,9 89,2	92,5 88,9 94,6 96,7 89,7 87,9	47,4 70,8 54,2 56,6 64,2 67,3	57,9 81,7 67,4 61,8 73,2 75,6	7,56 4,26 10,88 28,5 5,96 7,13	-- --
De Lédinghen V ²⁹ 2007	FibroTest APRI	-- --	-- --	0,73 (0,47-0,87) 0,73 (0,49-0,87)	-- --	-- --	-- --	-- --	-- --	-- --	-- --
Chang J ⁶⁹ 2007	APRI	F≥2 F4	> 1,50 > 2,00	0,67 (0,57-0,78) 0,63 (0,44-0,82)	28,6 18,2	83,6 87,9	58,3 14,3	59,3 90,6	59,1 80,9	1,74 1,50	0,85 0,93
Harada N ¹⁰⁰ 2008	Ácido hialurónico APRI Colágeno tipo IV ALT	F≥2	103 ng/ml 0,84 298 ng/mL 48,0 U/L	--	38,0 73,0 52,0 38,0	83,0 91,0 83,0 89,0	57,0 63,0 65,0 67,0	69,0 76,0 74,0 70,0	--	--	--
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	APRI	S2 y S3 S4	--	0,59 0,56	--	--	--	--	--	--	--

*: nivel de significación en la comparación entre AUROC de FibroScan® y AUROC de los otros test realizados.

AUROC: Área bajo la curva ROC; AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; F: nivel de fibrosis; S: Sensibilidad; E: Especificidad; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; Ex: Exactitud; LR: Likelihood Ratio.

ANEXO VI. DATOS PRIMARIOS DE LOS ESTUDIOS

Tabla 14. Resultados del FibroScan® de cada estudio

Autor Año de publicación	Estadio de fibrosis	Cut-off	N	VP	FP	FN	VN
Colletta C ⁷³ 2005	F≥2	8,74	40	9	0	0	31
Ziol M ²¹ 2005	F≥2	8,8	251	82	11	64	94
	F≥3	9,6		66	27	11	147
	F4	14,6		34	10	6	202
Carrión JA ⁹⁸ 2006	F≥2	7,1	169	69	29	3	68
		8,5*		65	17	7	79
		8,74		64	18	9	78
	-----	-----					
	F4	12,5*		19	19	0	130
		14,5	21	17	1	130	
Corpechot C ⁶³ 2006	F≥2	7,3	95	48	5	9	33
	F≥3	9,8		31	6	3	55
	F4	17,3		12	3	1	78
De Lédinghen V ⁶⁴ 2006	F≥2	4,49	72	20	44	2	6
	-----	-----		---	---	---	---
		11,8		17	4	0	51
	F4	14,5*		15	2	2	53
Erhardt A ⁹¹ 2006	F≥3	13	135	42	17	5	84
	F4	25		30	3	18	96
Foucher J ⁶¹ 2006	F≥2	7,2	354	154	17	87	95
	F≥3	12,5		94	10	50	200
	F4	17,6		75	7	2	249
Ganne-Carrié N ⁷¹ 2006	F4	9,4	775	107	136	6	527
		11,7		114	86	11	563
		17,1*		86	32	27	630
Gómez-Domínguez E ⁵⁷ 2006	F≥2	4	94	74	10	5	5
	F≥3	11		22	6	16	50
	F4	16		13	3	2	77
Coco B ⁷² 2007	F≥2	8,3	228	121	8	21	78
	F4	14,0		90	2	25	111
De Lédinghen V ²⁹ 2007	F4	-	33	-	-	-	-
Fraquelli M ⁵⁹ 2007	F≥2	7,9	195	71	16	27	81
	F≥3	10,3		39	14	12	130
	F4	11,9					
Kang JK ⁹⁰ 2007	F≥2	7,5	108	73	2	14	19
	F≥3	9,7		32	21	17	38
	F4	14,9		12	11	7	77
Kim KM ⁹³ 2007	F≥2	7,35	42	26	1	7	7
	F≥3	8,85		18	5	1	18
	F4	15,1		4	8	1	29
Ogawa E ⁹⁶ 2007	-	-	-	-	-	-	-

Tabla 14. Resultados del FibroScan® de cada estudio (continuación)

Autor Año de publicación	Estadio de fibrosis	Cut-off	N	VP	FP	FN	VN
Posthouwer D ⁶⁹ 2007	F \geq 2	7,1	63	21	5	8	29
	F \geq 3	9,5		10	5	4	45
Vergara S ⁹⁷ 2007	F \geq 2	7,2	169	95	20	13	41
	F4	14,6*		59	12	5	93
	F4	17,6		54	9	10	96
Yoneda M ⁶⁵ 2007	F \geq 1	5,90	97	68	2	11	16
	F \geq 2	6,65		45	12	6	34
	F \geq 3	9,80		24	13	4	56
	F4	17,5		8	3	0	86
Chang J ⁸⁹ 2008	F \geq 2	9,0	120	43	10	9	58
	F4	16,0		9	19	1	91
Gómez-Domínguez E ¹⁰¹ 2008	F \geq 3	14,7	55	10	0	8	38
	F4	15,6		7	1	1	46
Harada N ¹⁰⁰ 2008	F \geq 1	8,8	56	23	0	11	22
	F \geq 2	9,9		19	3	2	32
	F \geq 3	15,4		10	2	3	41
	F4	26,5		5	1	0	50
Mirault T ⁹² 2008	F \geq 3	6,25	15	4	3	1	7
Rigamonti C ⁶⁸ 2008	S \geq 2	6,3	40	22	4	5	9
	S \geq 3	7,9		11	6	3	20
	S \geq 4	11,9		8	1	2	29
	S \geq 5	12,0		5	2	0	32
ABSTRACTS							
Lee WS ⁹⁴ 2006	F4	11,45	59	9	11	2	37
Feitosa F ⁹⁹ 2007	F4	-	38	16	6	5	10
Nudo CG ⁹⁵ 2007	F \geq 1	5,3	95	7	29	1	58
	F \geq 2	6,9		23	13	9	50
	F \geq 2	8,7*		18	6	14	57
	F \geq 3	7,3		21	23	3	48
	F \geq 3	11,9*		13	4	11	67
	F4	18,4*		11	4	8	72
F4	20,9	9	3	10	73		

*: Cut-off óptimo.

F: nivel de fibrosis; N: Tamaño muestral; VP: Verdaderos Positivos; FP: Falsos Positivos; FN: Falsos Negativos; VN: Verdaderos Negativos.

ANEXO VII. OTROS GRÁFICOS DEL META-ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Figura 16. Estimadores diagnósticos de la ET para $F \geq 1$.

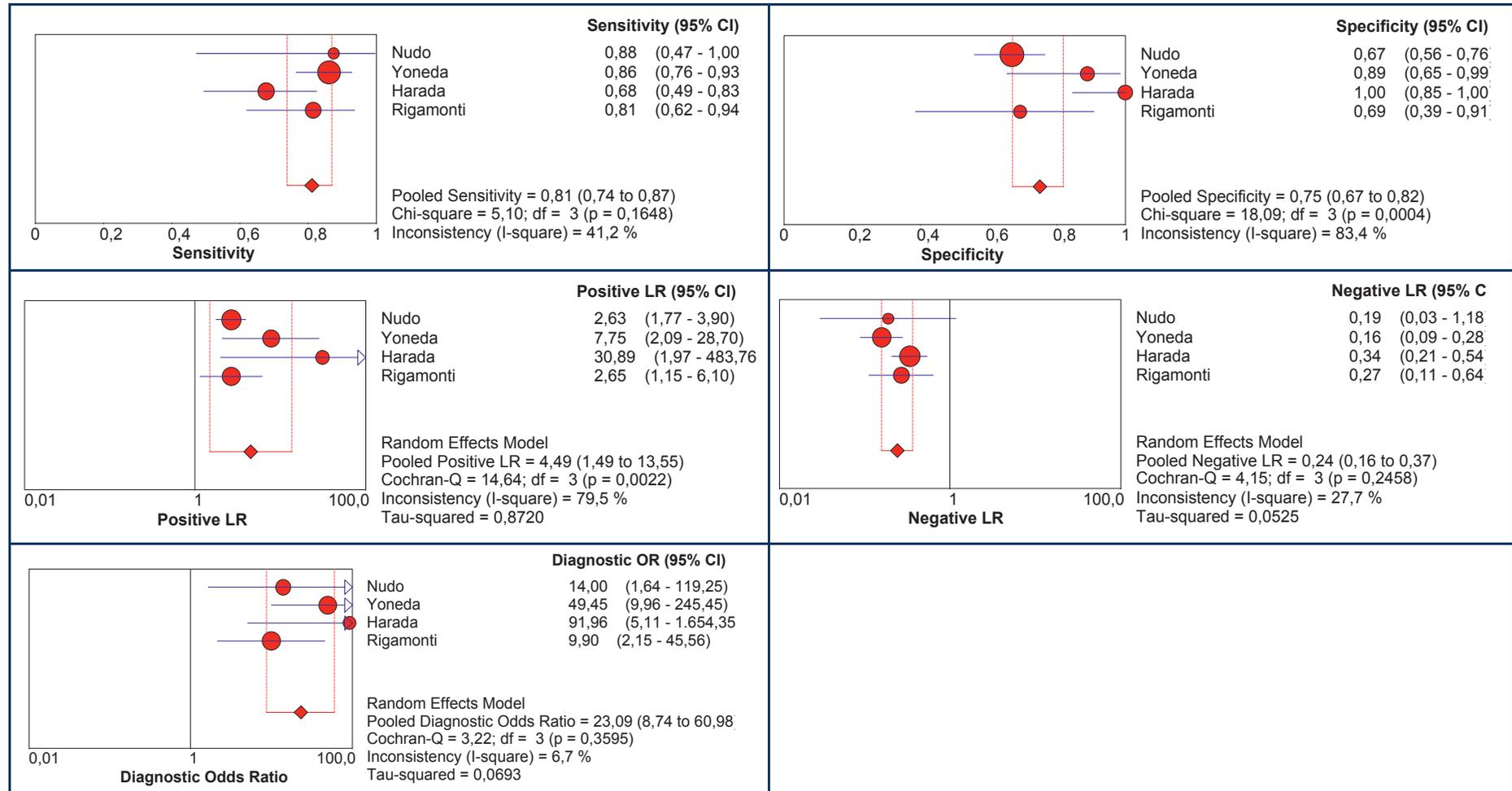


Figura 17. Estimadores agregados de S, E y LR de la ET para $F \geq 2$.

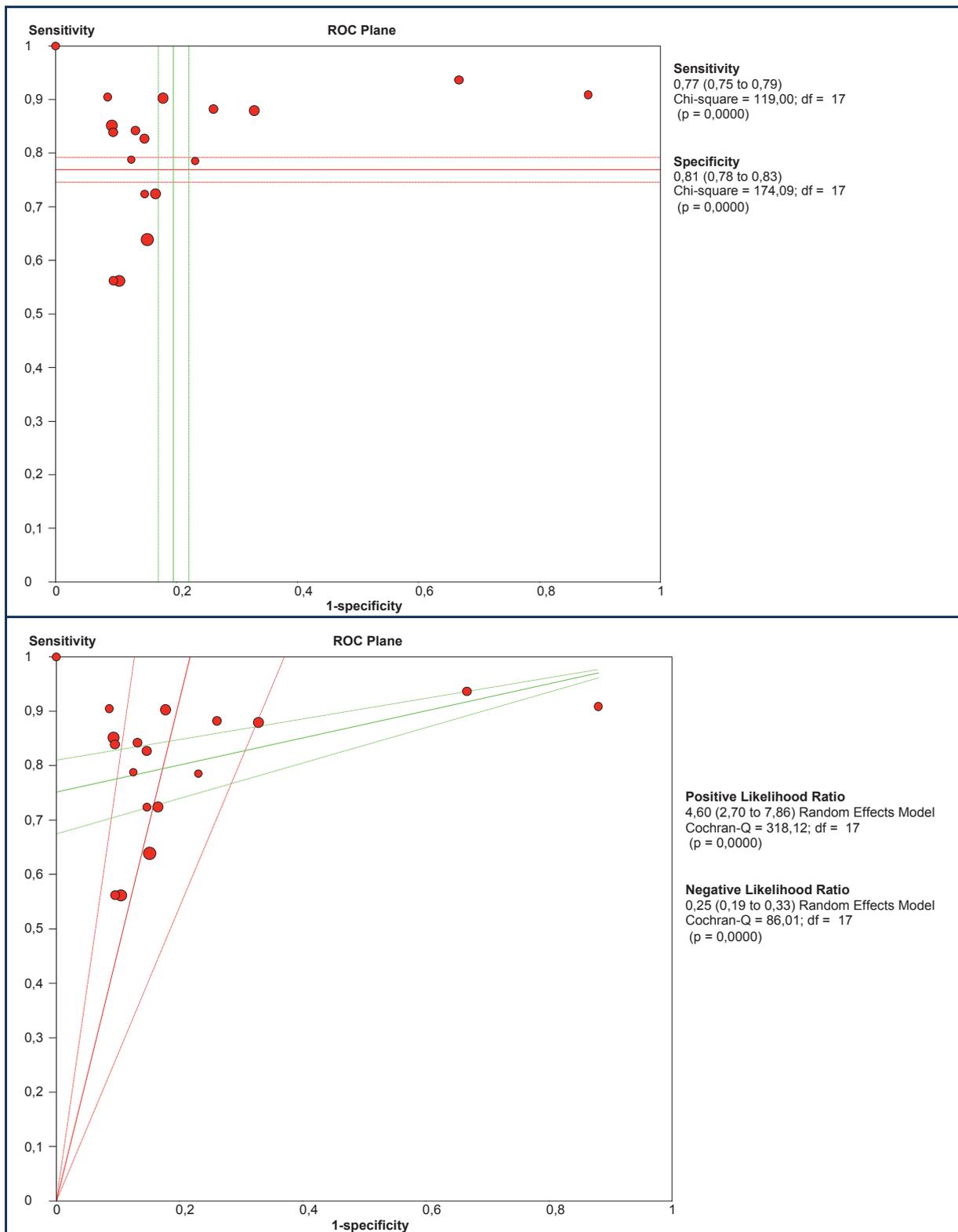


Figura 18. S, E y LRs de la ET en HCC para F≥2.

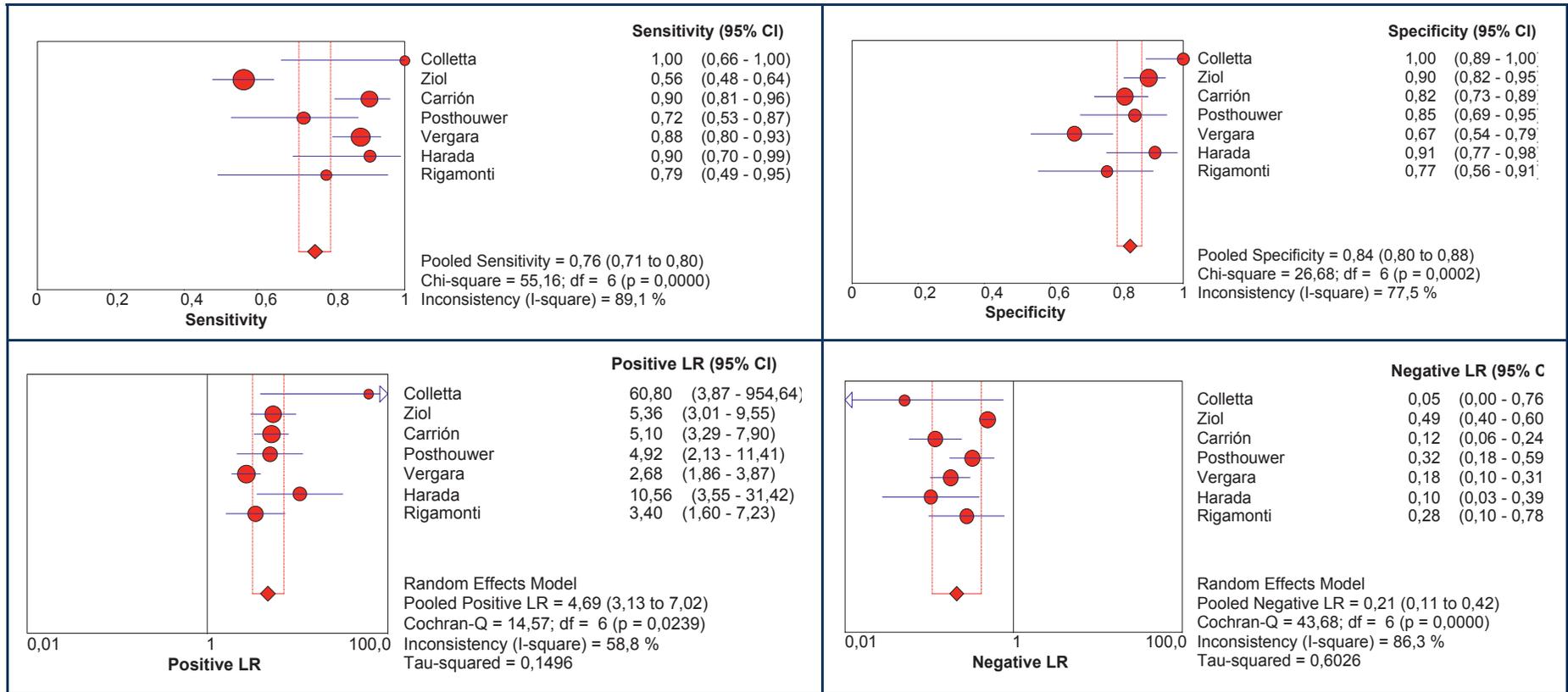


Figura 19. S, E, I, R y DOR de la ET para F≥3.

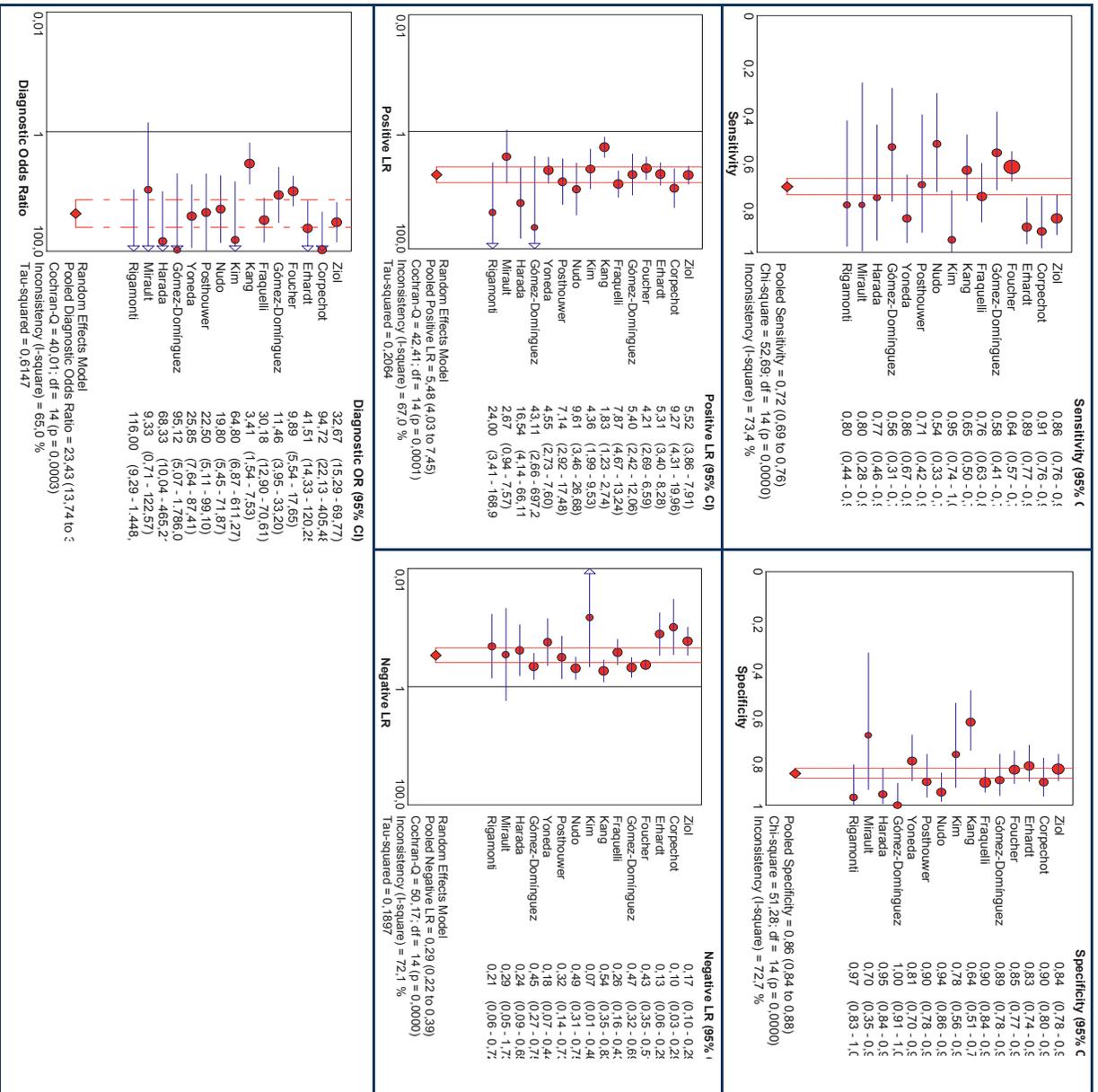


Figura 20. Estimadores diagnósticos de la ET para F4.

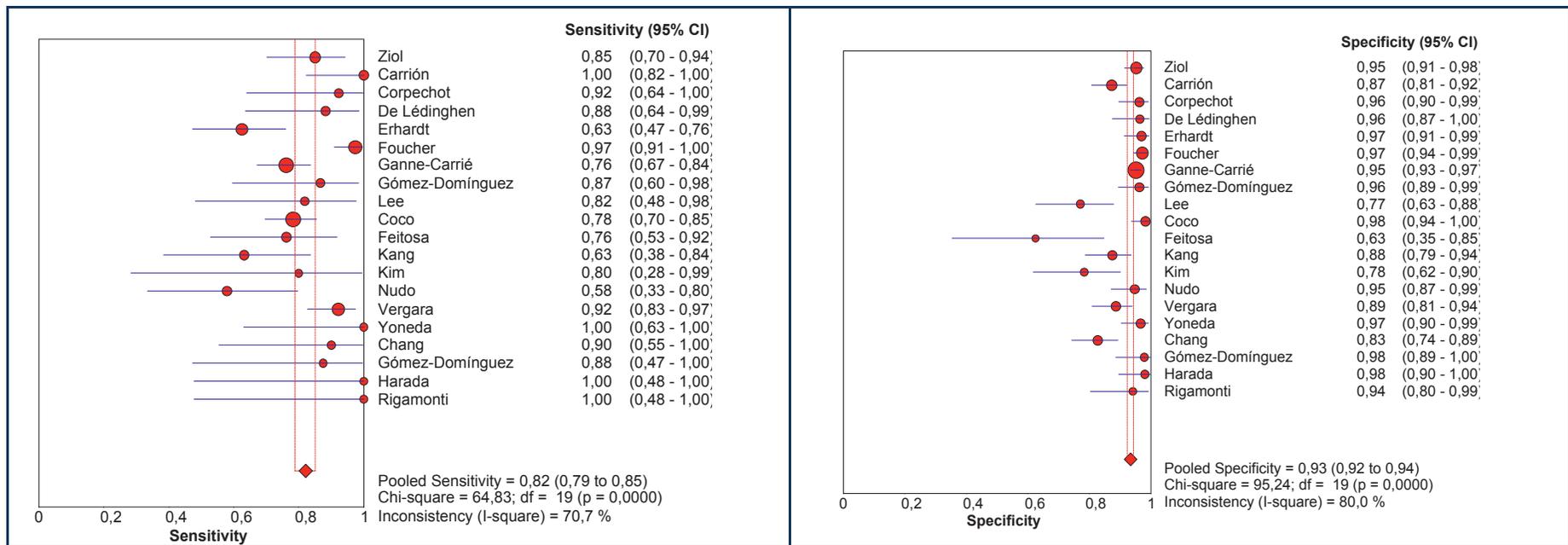


Figura 20. Estimadores diagnósticos de la ET para F4. (continuación)

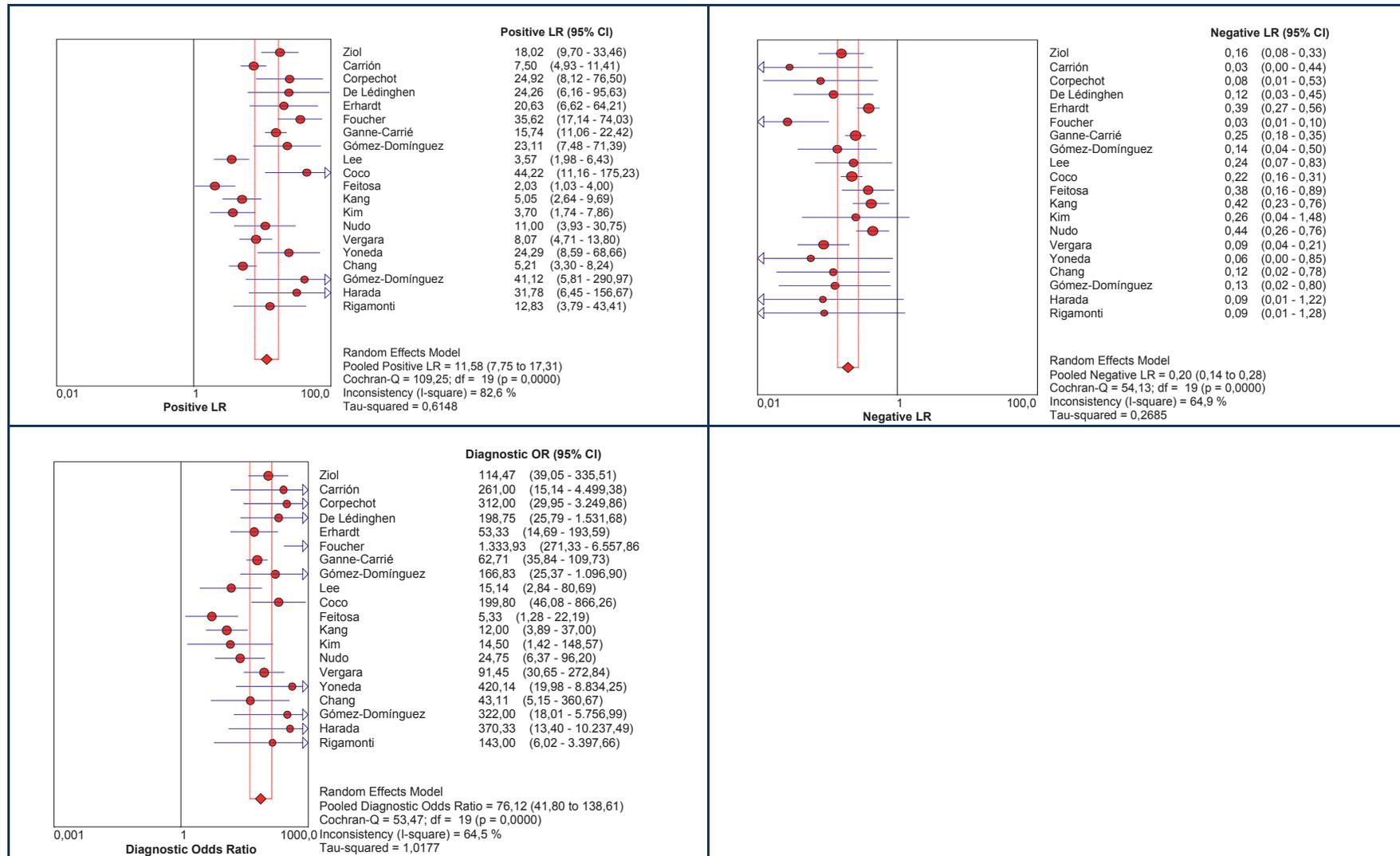


Figura 21. Sensibilidad y especificidad de la ET para F4 en el plano ROC.

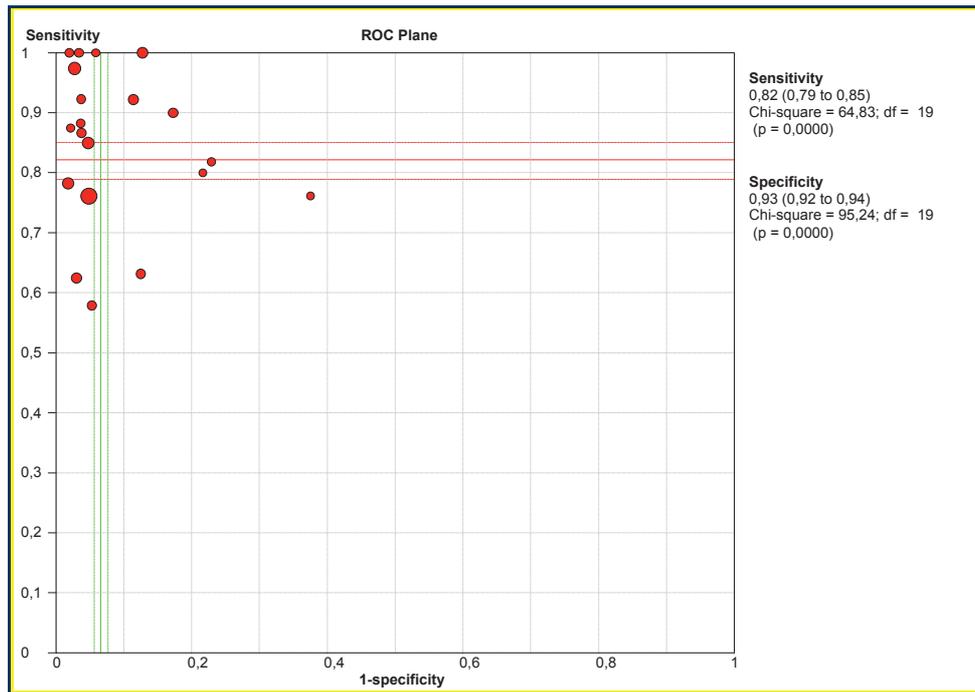


Figura 22. S y LR- de la ET para F4 en pacientes con HCC.

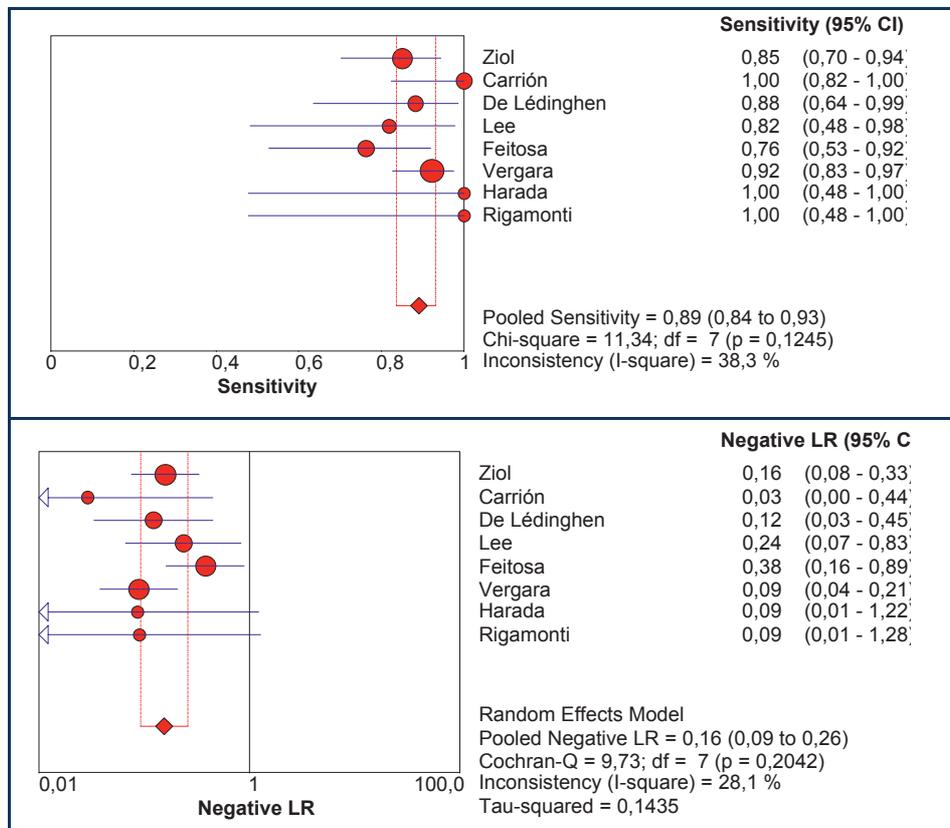


Figura 23. Curva SROC de la ET para F4 en pacientes con HCC.

