

# Efectividad diagnóstica y seguridad de la elastografía en el estudio de la fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica

Diagnostic effectiveness  
and safety of elastography  
in liver fibrosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2018**

MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



Plan Estratégico de Investigación Biomédica

ISC  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias



# Efectividad diagnóstica y seguridad de la elastografía en el estudio de la fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica

Diagnostic effectiveness  
and safety of elastography  
in liver fibrosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Efectividad diagnóstica y seguridad de la elastografía en el estudio de fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica.

C. Asensio del Barrio. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud "Carlos III". 2018.

1 archivo pdf; – (Informes, Estudios e Investigación)

Palabras clave: Elastografía; Elastografía de transición; FibroScan; ARFI; Elastografía cuantitativa; Diagnóstico de fibrosis hepática; Revisión de la evidencia; Revisión sistemática; Meta-análisis; Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Keywords: Elastography; Acoustic Radiation Force Impulse; Transient Elastography; Shear Wave Elastography; ARFI Imaging; Evidence Review; Systematic Review; Meta-analysis; Health Technologies Assessment.

**Autora:**

Cristina Asensio del Barrio

**Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS.

**Para citar este informe:**

**ASENSIO DEL BARRIO C.** Efectividad diagnóstica y seguridad de la elastografía en el estudio de fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Madrid. 2018. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Declaración de conflicto de interés:**

La autora declara que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

**Fecha de edición:**

Edita: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del ISCIII.

ISCIII

NIPO pdf: 062-18-013-2

NIPO epub: 062-18-014-8

MSSSI

NIPO pdf: 680-18-084-3

NIPO epub: 680-18-083-8

Contacto: [crisasensio@isciii.es](mailto:crisasensio@isciii.es)

Maquetación: Estugraf Impresores, S.L.

# Efectividad diagnóstica y seguridad de la elastografía en el estudio de la fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica

Diagnostic effectiveness  
and safety of elastography  
in liver fibrosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



Por Encuesta de Aprobación de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias



Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias  
Instituto  
de Salud  
Carlos III



# Índice

<b>RESUMEN</b>	7
<b>ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	11
<b>INTRODUCCIÓN</b>	15
<b>La fibrosis hepática</b>	15
<b>Descripción de la tecnología</b>	17
1. Elastografía de transición (TE)	18
2. ARFI Imaging	20
3. Elastografía de punto de onda de corte	22
4. 2D y 3D-Shear Wave Elastography	25
4.1. Supersonic Shear Imaging (SSI)	26
4.2. Virtual Touch™ Image Quantification (VTIQ)	28
<b>OBJETIVO</b>	31
<b>METODOLOGÍA</b>	33
Fuentes de Información	33
Estrategia de Búsqueda	33
Criterios de inclusión	34
Extracción de datos	35
Calidad de la evidencia	35
Análisis y síntesis de los datos	36
<b>RESULTADOS</b>	37
Resultados de la búsqueda de la literatura	37
Resumen de los resultados de efectividad diagnóstica de la elastografía	38
Tabla 1. Principales características de los MA de TE y elastografía basada en la FRA en estudio de fibrosis hepática	43
Tabla 2. Resultados de los MA de TE y elastografía basada en la FRA en estudio de fibrosis hepática	44
IETS seleccionados	45
Recomendaciones o guías clínicas	48
<b>DISCUSIÓN</b>	53
<b>CONCLUSIONES</b>	59
<b>ANEXO I. Estrategia de búsqueda en PubMed</b>	61
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	63





# Resumen

Este informe viene motivado por la necesidad de conocer la evidencia científica disponible sobre la efectividad diagnóstica y/o utilidad clínica y seguridad de la elastografía por ultrasonidos basada en la fuerza de radiación acústica (FRA) en comparación a la elastografía de transición (TE) en el estudio de la fibrosis hepática.

Las enfermedades hepáticas crónicas son un importante problema de salud dada su elevada prevalencia y morbimortalidad. Un elemento común en el desarrollo y evolución de estas enfermedades crónicas es la aparición de fibrosis hepática cuya progresión se asocia a una disminución de la función hepática. La biopsia hepática percutánea se ha considerado como el *gold* estándar diagnóstico para estimar el estadio de la fibrosis, pero presenta importantes limitaciones lo que ha llevado a proponer el uso de otras pruebas diagnósticas no invasivas como la determinación de marcadores séricos y pruebas de imagen que faciliten la detección y monitorización de la evolución de la fibrosis, y la valoración del pronóstico del paciente.

Entre estas pruebas de diagnóstico se encuentran las diferentes modalidades elastográficas, que se basan en el hecho de que diferentes procesos patológicos, bien sean inflamatorios, fibróticos o tumorales, pueden ocasionar alteraciones en la elasticidad tisular. Todas ellas parten de la hipótesis de que cuando se aplica una fuerza sobre un tejido, los tejidos blandos se deformarán más que los tejidos duros. La TE utiliza una vibración mecánica externa controlada para generar dichas ondas, mientras que tanto ARFI (impulso de fuerza de radiación acústica) Imaging como las distintas técnicas de SWE (*shear wave elastography*) utilizan la FRA. ARFI Imaging, sólo aporta información cualitativa, estudiando el desplazamiento tisular después de haber sido sometido a una FRA. En cambio, las demás técnicas se encuadran dentro de las formas cuantitativas porque permiten medir la velocidad de propagación de las ondas de corte.

# Objetivo

Revisar la evidencia científica disponible sobre la efectividad diagnóstica y/o utilidad clínica de la elastografía por ultrasonidos basada en la FRA en comparación con la TE, para la detección y valoración de la evolución de la fibrosis hepática en pacientes con patología hepática crónica.

# Metodología

Se ha realizado una búsqueda de la evidencia científica publicada para localizar las revisiones sistemáticas (RS) y los meta-análisis (MA) que comparen la elastografía por ultrasonidos basada en la FRA frente a la TE en pacientes con fibrosis hepática. Además, se han revisado informes de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS), RS de la Cochrane y documentos de consenso, guías de práctica clínica o recomendaciones de sociedades científicas relacionadas que estudien el papel de elastografía basada en la FRA y TE, tanto en el diagnóstico de la fibrosis hepática como de las posibles complicaciones.

Se ha realizado una búsqueda en las principales fuentes de información en ciencias de la salud (PubMed, *Centre for Review and Dissemination*, *Web of Science*, SCOPUS, Biblioteca Virtual en Salud y sitios web de centros relacionados con la ETS y de sociedades científicas). Se seleccionaron RS, MA, IETS y guías clínicas, documentos de consenso o recomendaciones, disponibles a texto completo publicados entre enero de 2013 y diciembre de 2017, en inglés, español, francés o italiano que estudiaran la TE, pSWE (elastografía de punto de corte), ARFI o SWE en hepatitis crónica C o B (HCC o HCB), o coinfectados por VIH, enfermedad hepática grasa no alcohólica (NAFLD) y por abuso de alcohol (ALD).

Se realizó una revisión narrativa de los IETS, guías y recomendaciones, y de las RS y MA que comparan la TE con pSWE y/o 2D-SWE. Además, de cada uno de los MA incluidos en esta revisión se extrajeron y presentaron los principales datos y resultados de forma tabulada.

# Resultados

La búsqueda permitió localizar tres RS o MA sobre efectividad comparada de las técnicas elastográficas pSWE y SWE vs TE en el diagnóstico y estudio de la fibrosis hepática en diferentes patologías crónicas hepáticas. También se encontraron una RS de la Cochrane sobre la utilidad de la TE en pacientes con ALD y una revisión crítica de la literatura que incluía MA de algunas técnicas elastográficas en fibrosis hepática. Se revisaron tres IETS sobre TE, dos sobre pSWE (denominada en ellos como ARFI) en HCC y HCB y otro IETS sobre VTQ (*Virtual Touch Quantification*) en HCC y HCB. Las conclusiones alcanzadas han sido desiguales. Las cinco guías clínicas de sociedades científicas recomiendan, en general, utilizar TE o ARFI para el estudio de fibrosis y sobre todo para excluir cirrosis, pero no existe acuerdo sobre su utilidad en la monitorización de los pacientes ni en su valor pronóstico.

La revisión de la literatura seleccionada para este informe ha permitido comprobar que el valor diagnóstico de las técnicas elastográficas basadas en la FRA y la TE para la detección y estadificación del grado de fibrosis hepática parece muy similar entre ellas y que especialmente permiten excluir la cirrosis. Es posible que la SWE pudiera aportar más información que la TE dado que el tamaño del ROI que se puede seleccionar es mayor que con TE y pSWE, pero aún la evidencia es escasa. Además, al ofrecer una imagen de la elasticidad y no sólo el resultado cuantitativo, y estar integrada en el equipo de ultrasonidos, tendría la ventaja de poder combinar el estudio ecográfico convencional, pero los estudios para confirmar esta afirmación son aún escasos.

La literatura revisada constata que existe una gran heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas y la etiología de la enfermedad hepática. También se pone de manifiesto la ausencia de acuerdo para establecer los mejores puntos de corte de las diferentes técnicas elastográficas para cada grado de fibrosis, aunque se acepta que los cut-offs óptimos para detectar cada nivel de fibrosis dependerían de la etiología de la enfermedad hepática. No queda establecida la utilidad clínica de las pruebas elastográficas, ni su papel como predictora de complicaciones o muerte asociada a cirrosis.

En general, las técnicas elastográficas basadas en ultrasonidos son pruebas diagnósticas no invasivas, indoloras y seguras tanto para el paciente como para el profesional que las aplica.

## Conclusiones

La evidencia científica disponible en RS, MA e IETS sobre el rendimiento diagnóstico comparativo entre la TE, la pSWE y SWE en el estudio del grado de fibrosis hepática es muy escasa.

La evidencia parece demostrar que pSWE y SWE tendrían una efectividad diagnóstica similar a la TE en el diagnóstico y estadificación de la fibrosis. Estas técnicas han demostrado cierta capacidad diagnóstica para diferenciar entre fibrosis significativa y leve, pero su mayor utilidad clínica sería descartar la presencia de cirrosis. Igual que con la TE, estas otras técnicas elastográficas se han aplicado fundamentalmente en pacientes con HCC. También podrían ser útiles para descartar cirrosis en pacientes con HCB, NAFLD y ALD, aunque en estos pacientes es preciso tener en cuenta otros factores de confusión que pueden interferir con más probabilidad que en casos de HCC en el resultado de las pruebas elastográficas.

La literatura revisada constata que existe una gran heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas y la etiología de la enfermedad hepática. Y que todavía no se han concretado los mejores puntos de corte de las diferentes técnicas elastográficas para cada grado de fibrosis.

La principal utilidad clínica de estas pruebas diagnósticas podría ser reducir el número de biopsias hepáticas. No existe consenso sobre la utilidad de las técnicas elastográficas en la monitorización de la fibrosis. Tampoco existe acuerdo en la literatura sobre el papel pronóstico de estas técnicas en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis.

Sería interesante realizar una revisión sistemática de estudios primarios que utilizaran estas técnicas elastográficas aplicadas al estudio de fibrosis hepática y meta-análisis de los resultados, bien de comparaciones directas y si no las hubiera, de comparaciones indirectas, con la metodología adecuada para establecer la efectividad de cada técnica y concretar los cut-offs óptimos. También el meta-análisis podría contribuir a establecer la utilidad clínica y a determinar el valor pronóstico y de predicción de las posibles complicaciones y la posibilidad de muerte asociadas a la cirrosis y enfermedad hepática avanzada.

# Abreviaturas y acrónimos

<b>ACR</b>	<i>American College of Radiology</i>
<b>AGA</b>	<i>American Gastrointestinal Association</i>
<b>ALD</b>	Enfermedad hepática por abuso de alcohol (Alcoholic Liver Disease)
<b>ALEH</b>	Asociación latinoamericana para el Estudio del Hígado
<b>ALT</b>	Alanina aminotransferasa
<b>APRI</b>	AST-to-platelet ratio index
<b>ARFI</b>	Impulso de Fuerza de Radiación Acústica ( <i>Acoustic Radiation Force Impulse</i> )
<b>ASQ</b>	<i>Acoustic Structure Quantification™</i>
<b>AST</b>	Aspartato aminotransferasa
<b>AUROC</b>	Área bajo la curva ROC
<b>BVS</b>	Biblioteca Virtual en Salud
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CAP</b>	Parámetro de atenuación controlada
<b>CHC</b>	Carcinoma hepatocelular
<b>CRD</b>	<i>Centre for Review and Dissemination</i>
<b>DOR</b>	<i>Odds ratio</i> diagnóstica ( <i>Diagnostic Odds Ratio</i> )
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>EFSUMB</b>	<i>European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
$E_{max}$	Elasticidad máxima
$E_{mean}$	Elasticidad media
$E_{min}$	Elasticidad mínima
$E_{ratio}$	Ratio de elasticidad
<b>ETS</b>	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
<b>F1</b>	Fibrosis leve
<b>F≥2</b>	Fibrosis significativa
<b>F≥3</b>	Fibrosis avanzada
<b>F4</b>	Cirrosis
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FRA</b>	Fuerza de radiación acústica

GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HCB	Hepatitis crónica B
HCC	Hepatitis crónica C
HTP	Hipertensión portal
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%
ICER	<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria
IETS	Informe de evaluación de tecnologías sanitarias
IMC	Índice de masa corporal
INHATA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQR	Rango intercuartílico
JSUM	<i>Japan Society of Ultrasound in Medicine</i>
LR	<i>Likelihood Ratio</i>
LSM	<i>Liver Stiffness Measurement</i>
MA	Meta-análisis
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>
NAFLD	Enfermedad grasa del hígado de origen no alcohólico ( <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> )
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica ( <i>Non-alcoholic steatohepatitis</i> )
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
pSWE	<i>point Shear Wave Elastography</i>
PSWSM	point Shear Wave Speed Measurement
QALY	Año de vida ajustado por calidad ( <i>Quality Adjusted Life Year</i> )
QUADAS	<i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>
ROI	Área o Región de Interés ( <i>Region of interest</i> )
RS	Revisión sistemática
RTE	Elastografía en tiempo real ( <i>Real-time elastography</i> )
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SD	Desviación estándar
SE	Elastografía de compresión ( <i>Strain elastography</i> )
Se	Sensibilidad
Sp	Especificidad

SROC	Curva ROC sumaria ( <i>Summary Receiver Operating Characteristic Curve</i> )
SSI	SuperSonic Imaging
SSM	Spleen Stiffness Measurement
SWE	<i>Shear Wave Elastography</i>
SWSI	Shear Wave Speed Imaging
SWV	Velocidad de las ondas <i>shear</i> ( <i>Shear Wave Velocity</i> )
TE	Elastografía de transición ( <i>Transient Elastography</i> )
VCTE	Elastografía de transición a vibración controlada
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida
VTI	<i>Virtual Touch Imaging</i>
VTQ	<i>Virtual Touch Quantification</i>
VTQI	<i>Virtual Touch Quantification Imaging</i>
WFUMB	<i>World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology</i>
WHO	Organización Mundial de la Salud





# Introducción

Este informe viene motivado por la necesidad de conocer la evidencia científica disponible sobre la efectividad diagnóstica y/o utilidad clínica y seguridad de la elastografía por ultrasonidos basada en la fuerza de radiación acústica (FRA) en comparación a la elastografía de transición (TE) en el estudio de la fibrosis hepática.

El informe ha sido priorizado y solicitado por la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación, tras su solicitud por la Dirección de Aseguramiento y Contratación, Departamento de Salud del Gobierno Vasco. El informe se ha desarrollado en el marco del desarrollo de actividades de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

## La fibrosis hepática

Las enfermedades hepáticas crónicas son un importante problema de salud dada su elevada prevalencia y morbimortalidad. Entre las enfermedades más frecuentes destacan las producidas por infecciones víricas, como la hepatitis crónica B (HCB), la hepatitis crónica C (HCC) o las ocasionadas por coinfecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH); también la enfermedad hepática grasa no-alcohólica (NAFLD), la enfermedad hepática por abuso de alcohol (ALD), la enfermedad colestática (colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria) o algunos trastornos genéticos como la enfermedad de Wilson, la de Gaucher o la fibrosis quística. Un elemento común en el desarrollo y evolución de estas enfermedades crónicas es la aparición de **fibrosis hepática** que resulta del acúmulo excesivo de tejido conectivo en el parénquima hepático. El desarrollo de fibrosis es un proceso progresivo que se asocia a una disminución de la función hepática. Por otro lado, el acúmulo de grasa en las células hepáticas también interfiere en el funcionamiento normal del órgano, e incluso la **esteatosis** aislada, sin ningún otro motivo, puede llevar al desarrollo de fibrosis hepática.

Sin tratamiento, la fibrosis va progresando hasta llegar a terminar en cirrosis y progresivamente va deteriorando la función hepática. Además, la fibrosis es un factor de riesgo de desarrollo de CHC, cuya probabilidad aumenta de acuerdo al grado de fibrosis hepática. Pero, además, con el tiempo otros órganos se pueden ver afectados y es posible encontrar hipertensión portal, varices esofágicas, fibrosis esplénica y esplenomegalia, fallo hepático, encefalopatía, alteración de la función renal o alteraciones en la coagulación. Por esto, el correcto diagnóstico de la fibrosis es un elemento clave, también para tomar la decisión de iniciar o no el tratamiento de la

enfermedad hepática (especialmente importante en el caso de los antivirales) y evitar la progresión de la fibrosis.

La causa más frecuente de fibrosis hepática es la **hepatitis crónica C**<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que unos 71 millones de personas en el mundo sufren infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), de los cuales entre un 15-30% tiene riesgo de desarrollar cirrosis hepática en un plazo de 20 años. Se calcula que ocasiona cerca de 400.000 muertes al año, sobre todo por cirrosis y carcinoma hepatocelular (CHC). El tratamiento con antivirales de reciente aparición parece evitar la progresión de la fibrosis, mejora los resultados en salud e incluso puede ser curativo (se estima que lo llega a ser en un 95% de los casos). En este sentido, la valoración del estadio de fibrosis podría ser importante porque cuanto más avanzada está la enfermedad, menos efectiva es la terapia<sup>2</sup>.

Según cifras de la OMS, la **hepatitis B** afecta a unos 260 millones de personas en el mundo y en 2015 ocasionó casi 900.000 muertes, generalmente por complicaciones incluyendo la cirrosis hepática y el CHC. Un porcentaje nada despreciable (12-43%) de pacientes con fibrosis significativa por virus de la hepatitis B (VHB) puede presentar niveles normales de alanina aminotransferasa (ALT), de ahí la importancia de utilizar otras pruebas diagnósticas que faciliten la toma de decisiones terapéuticas<sup>3</sup>.

Alrededor de un 15-40% de la población está afectada por la **NAFLD**, de los cuales hasta un 30% puede desarrollar esteatohepatitis no-alcohólica (NASH), un 25% fibrosis progresiva y un 10-20% de los casos llega a cirrosis. En este grupo de pacientes con NASH resulta muy necesario realizar un seguimiento y, en ocasiones, pautar tratamiento porque presentan un elevado riesgo de desarrollar CHC.

La **biopsia hepática percutánea** se ha considerado como el *gold estándar* diagnóstico para estimar el estadio de la fibrosis, la esteatosis y la necroinflamación. El sistema más difundido de clasificación histológica del grado de fibrosis hepática es el METAVIR, que considera 5 niveles: F0, ausencia de fibrosis; F1, fibrosis leve (fibrosis portal sin septos); F2, fibrosis moderada (fibrosis portal y algunos pocos septos); F3, fibrosis severa (numerosos septos sin cirrosis); y F4, cirrosis. A partir del estadio F2 (o F3 en la escala IshaK) se considera fibrosis significativa y que en muchos casos como los de origen viral serían candidatos a tratamiento antiviral<sup>4</sup>.

Sin embargo, esta biopsia percutánea presenta importantes limitaciones. Unas están asociadas a la propia técnica, como el hecho de requerir anestesia y ser practicada en entorno hospitalario, o la posibilidad de cometer errores en la toma de las muestras, que al ser muy pequeñas (1/50.000 del tejido hepático adulto) se han visto asociadas a resultados falsos negativos. Otros inconvenientes de la biopsia son su significativa variabilidad inter e intraobservador o el hecho de no ofrecer información sobre la velocidad de

progresión de la enfermedad<sup>5,6</sup>. Por otro lado, la mala aceptación por parte de los pacientes por su carácter invasivo y doloroso, junto a la posibilidad de sufrir complicaciones, como sangrado o la punción accidental de otros órganos<sup>7,8</sup>. Todos estos motivos han llevado a proponer el uso de otras **pruebas diagnósticas no invasivas** como la determinación de marcadores séricos y pruebas de imagen, que faciliten la detección y monitorización de la evolución de la fibrosis, y la valoración del pronóstico del paciente. Prueba del interés por las técnicas no invasivas es la publicación de numerosas guías clínicas de instituciones o sociedades científicas, de carácter nacional e internacional<sup>9</sup>.

El uso de diferentes **biomarcadores** para predecir el grado de fibrosis se ha visto incrementado sustancialmente en las últimas décadas. Entre estos test sanguíneos destacarían FibroTest (algoritmo basado en varios biomarcadores, edad y sexo), APRI (índice aspartato aminotransferasa-ratio plaquetario, AST-to-platelet ratio index) y FIB4<sup>10,11</sup>.

Entre las tecnologías de diagnóstico por imagen propuestas para evitar o retrasar el uso de la biopsia hepática se encuentran las diferentes modalidades elastográficas<sup>12,13</sup>. Las **técnicas elastográficas** aplicadas al diagnóstico y estudio de la evolución de patología hepática crónica miden la elasticidad o rigidez del tejido hepático (LSM, *liver stiffness measurement*) que es un marcador subrogado de la severidad de la fibrosis hepática. En ocasiones, también se utiliza la elastografía para estudiar el nivel de fibrosis esplénica<sup>14</sup> (SSM, *spleen stiffness measurement*) pues las complicaciones de la fibrosis avanzada y cirrosis conllevan el desarrollo de determinadas complicaciones como la hipertensión portal y varices esofágicas<sup>9</sup>. El pronóstico del paciente afectado de fibrosis hepática se puede estimar utilizando la tasa de progresión de la fibrosis (FPRs, probabilidad anual de progresión de estadio histológico) y también estas técnicas elastográficas podría ayudar a medir dicha progresión<sup>14</sup>.

## Descripción de la tecnología

Las técnicas elastográficas se basan en el hecho de que diferentes procesos patológicos, bien sean inflamatorios, fibróticos o tumorales, pueden ocasionar alteraciones en la elasticidad tisular. Para medir esta elasticidad, los tejidos son sometidos a una fuerza de excitación que ocasiona un desplazamiento del tejido; cuando esa presión deja de ejercerse, el tejido tiende a recuperar su tamaño y forma originales, y esta capacidad de recuperación es lo que se denomina elasticidad<sup>15</sup>.

En los últimos años, el avance en las técnicas de imagen ha permitido medir de manera no invasiva, y tanto de forma cuali como cuantitativa, la rigidez de los tejidos. Existen diversas formas de elastografía pero todas ellas se basan en la hipótesis de que cuando se aplica una fuerza sobre un tejido,

los tejidos blandos se deformarán más que los tejidos duros. La elastografía mide el módulo *shear* (módulo  $G$ =resistencia al estrés *shear*) o el módulo de Young (módulo  $E$ =resistencia al estrés longitudinal).

Entre las técnicas elastográficas más empleadas en la práctica clínica para el estudio de fibrosis hepática, se podrían diferenciar cuatro modalidades: *ARFI strain Imaging*, TE, elastografía de punto de corte (*point-shear wave elastography*, pSWE) y elastografía de ondas de corte (*shear wave elastography*, 2D o 3D-SWE), que se diferencian en la fuerza de excitación utilizada para generar las ondas *shear*.

## 1. Elastografía de transición (TE)

Se ha comercializado como FibroScan™ (Echosens, Paris, France). Se trata la primera técnica elastográfica cuantitativa disponible en el mercado. Es la más extendida en la práctica clínica y con la que se tiene más experiencia<sup>16</sup>. Fue introducida en Europa en el 2003 y aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) diez años después.

El transductor consta de una sonda de ultrasonidos y de un dispositivo de vibración mecánica<sup>17</sup>. Éste ejerce una vibración externa controlada de baja frecuencia (de unos 50 Hz) que se transmite desde la superficie corporal hasta el tejido/órgano en estudio, sobre el que provoca una compresión; la distorsión producida en dicho tejido genera las ondas *shear*, que se propagan dentro del hígado, lateralmente, hacia afuera de la línea de compresión. A continuación, mediante la sonda de ultrasonidos se capta/registra la velocidad de transmisión de las ondas *shear*, que será convertida al módulo de Young. Esta velocidad será proporcional a la rigidez del tejido. El resultado viene expresado en kilopascales (kPa).

La velocidad de las ondas está directamente relacionada con la rigidez del tejido hepático, que viene dada por el módulo de elasticidad y se puede expresar mediante la fórmula  $E=3\rho v^2$ , donde  $\rho$  es la densidad del tejido y  $v$  es la velocidad de la onda de corte. Cuanto más rígido es el tejido estudiado, mayor es la velocidad de las ondas de corte.

En la TE la fuerza se induce mecánicamente y se aplica sobre la superficie corporal, por lo que no utiliza FRA, a diferencia de las demás formas de elastografía cuantitativa. Por este motivo, para algunos no debe incluirse bajo el término de SWE.

Hoy día, el FibroScan™ incluye una tecnología mejorada denominada Elastografía de Transición a Vibración Controlada (VCTE) y el CAP (parámetro de atenuación controlada), que es una medida de la atenuación del ultrasonido que corresponde a la disminución de la amplitud de las ondas de ultrasonido a medida que se propagan por el hígado. El CAP ofrece información sobre el nivel de esteatosis hepática. Así, tanto la fibrosis como la

esteatosis se miden simultáneamente y en el mismo volumen de hígado. Sólo se despliega este valor si la medición de la TE es válida; es la mediana de 10 mediciones válidas y se expresa en dB/m.

La TE aporta una buena correlación para los tejidos que tienen grandes diferencias en elasticidad. Sin embargo, la heterogeneidad de algunos tejidos, por ejemplo, del tejido mamario, limita el uso de esta técnica. Se ha utilizado específicamente, para estudiar el grado de fibrosis hepática. Su utilidad clínica viene dada por reducir el número de biopsias necesarias para realizar el diagnóstico de fibrosis hepática. Aunque la efectividad de la TE para clasificar correctamente a los pacientes en estadios F0 o F1 es baja, sí permite diagnosticar fibrosis significativa y cirrosis<sup>20</sup> lo cual es de gran interés terapéutico puesto que a partir de F2 estaría indicado iniciar el tratamiento. También resulta una prueba útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento y se ha propuesto como una alternativa interesante para determinar el gradiente de presión venosa hepática con el objetivo de valorar la posible hipertensión portal<sup>21</sup> y para valorar la presencia de varices esofágicas<sup>22-24</sup>.

El transductor se coloca sobre la piel en un espacio intercostal, a la altura del lóbulo derecho hepático, estando el paciente tumbado en una camilla, en decúbito supino y con el brazo derecho levantado y colocado por detrás de la cabeza. Se recomienda un ayuno previo de unas 6 horas.

El operador selecciona el área de estudio (área de interés, ROI) de 1 cm de ancho x 4 cm de largo, que debe estar situada a 2,5-6,5 cm por debajo de la piel y libre de estructuras vasculares grandes. Este ROI es, por tanto, unas 100 veces superior al volumen estudiado con la biopsia. Por eso se considera que es más representativo de la totalidad del parénquima hepático. Al menos deben de realizarse 10 mediciones válidas, el número válido de mediciones frente al total de mediciones realizadas debe ser  $\geq 60\%$  y el rango intercuartílico (IQR), que refleja la dispersión de las mediciones, debe ser  $< 30\%$  del valor mediano de las mediciones de elasticidad. El rango de valores oscila entre 1,5 y 75 kPa, siendo los valores normales  $\leq 5$  kPa.

Existen varias sondas disponibles: la sonda M es la utilizada habitualmente, con una frecuencia de 3,5 MHz que permite alcanzar hasta los 25-65 mm, y la sonda XL para pacientes con sobrepeso u obesidad porque permite mediciones a mayor profundidad (35-75 mm) con una frecuencia menor (2,5 MHz)<sup>18</sup>. Los valores obtenidos por esta sonda XL suelen ser inferiores a los de la sonda M, por esto no deben emitirse recomendaciones basadas en los cut-offs<sup>19</sup>.

Las **ventajas** de la TE son su carácter no invasivo y su rapidez (la exploración dura unos 5 minutos), que se realiza de forma ambulatoria sin necesidad de ingreso hospitalario, dispone de los resultados de forma inmediata, y ofrece la posibilidad de realizarla de forma repetida en el tiempo sin efectos

adversos sobre el paciente. Además, la TE permite analizar un área muy superior a la biopsia hepática por lo que, en principio, aportaría una mayor representatividad. Un correcto diagnóstico con TE depende de la experiencia del operador, aunque no requiere de un proceso de aprendizaje complicado. Por otro lado, parece que la concordancia intra e interobservador de la TE es muy buena ( $>0,90$ )<sup>16,25</sup>. Entre sus **desventajas** se debe destacar que la medición no viene acompañada de una imagen ecográfica en modo-B, a diferencia de otras formas de elastografía, sino sólo de una imagen de baja calidad (basada en múltiples líneas en modo-A en distintas posiciones) sobre la que el operador selecciona un área de estudio. Por ello no es posible realizar el estudio anatómico y la selección del punto de medición puede verse alterado si interfiere con estructuras vasculares o biliares.

Algunos factores, como la obesidad (especialmente si el índice de masa corporal (IMC) es superior a  $28 \text{ kg/m}^2$ ), un espacio intercostal estrecho o la presencia de ascitis pueden interferir en el resultado y **limitar** su rendimiento diagnóstico. Otras causas que limitan su efectividad diagnóstica son la presencia de inflamación aguda hepática, colestasis, dilatación de vías biliares o la congestión venosa, porque incrementan la rigidez hepática pero no por fibrosis. Su uso estaría contraindicado en mujeres embarazadas.

## 2. ARFI Imaging

Desarrollada por Nightingale y cols<sup>26</sup> en 2002, se trata de un método de imagen donde la compresión del tejido no se realiza de forma manual sino mediante un pulso de empuje o impulso de FRA focalizado, con el que se produce la deformación del tejido. Se mide el desplazamiento tisular resultante después de aplicar dicho pulso de empuje.

Consiste en generar haces pulsados mediante trenes de larga duración para generar fuerzas de radiación que ocasionen desplazamientos localizados en el interior del tejido. Estos desplazamientos son registrados por ecografía, generando un mapa de la elasticidad del tejido, pero en este caso, sin utilizar una fuerza externa.

La imagen se genera línea por línea, en tres pasos: primero se adquiere una señal de ultrasonidos convencional en modo-B sobre el ROI con el tejido en reposo; después, se perturba el tejido emitiendo un pulso de empuje acústico focalizado, de corta duración (0,1-0,5 ms) y alta intensidad, sobre la zona central de ese mismo ROI, que a medida que atraviesa el ROI va ocasionando pequeños desplazamientos en el tejido, que dependiendo de su elasticidad serán de 10-20 micras, en la misma dirección del haz y, por tanto, en dirección normal o perpendicular a la superficie corporal<sup>27</sup>. Una vez que ha pasado ese pulso acústico, el tejido empieza a relajarse hacia su configuración original; y finalmente, el mismo transductor emite pulsos de rastreo y se adquiere otra se-

ñal de ultrasonidos convencional de unos pocos milisegundos que se compara con la primera imagen basal, permitiendo, con ello, estimar el desplazamiento y cuánto tiempo tarda en volver a la posición inicial.

Este proceso se repite para todas las líneas del barrido de modo que se obtienen dos imágenes, pre y post-compresión, que se procesan de la misma manera que las imágenes de la elastografía obtenidas mediante compresión externa utilizando un algoritmo de correlación-cruzado o cualquier otro método de los empleados en la elastografía de compresión (SE, *strain elastography*). Así será posible computar las diferencias en la posición del tejido en cada punto a lo largo de los ejes axiales, entre los estados de relajación y compresión.

Finalmente, todos esos desplazamientos registrados se convierten en una imagen elastográfica en escala de grises que representa la elasticidad tisular en el ROI elegido. Este mapa de la distribución del desplazamiento del tejido en forma de elastograma se superpone a la imagen ecográfica en modo-B. Las lesiones más brillantes corresponden a las de mayor elasticidad (tejidos blandos) y las más oscuras a las de menor elasticidad y menor desplazamiento (tejidos duros como el tumoral maligno).

La cantidad de tejido desplazado a lo largo del eje del haz reflejará la elasticidad del mismo. El desplazamiento será directamente proporcional a la magnitud de la fuerza aplicada e inversamente proporcional a la rigidez del tejido. El principio de la elastografía ARFI es que la compresión del tejido examinado induce una tensión menor en los tejidos rígidos que en los blandos.

Igual que en la elastografía de compresión, dado que tampoco se conoce el valor de la fuerza aplicada, las imágenes generadas sólo permiten una información cualitativa, aunque son de mayor homogeneidad y mayor resolución que las obtenidas mediante fuerzas externas. También, ARFI permite estudiar órganos situados en profundidad y es una tecnología menos dependiente del operador.

Por tanto, en esta técnica, la aplicación de la fuerza se realiza de forma más controlada y uniforme que en la SE puesto que ese pulso de empuje acústico se focaliza sobre un ROI elegido por el operador que puede estar situado en órganos a distinta profundidad, a diferencia de cuando se ejerce una compresión manual sobre la superficie de la piel. Otras ventajas del ARFI Imaging son la buena calidad de imagen, tienen una buena resolución y contraste entre las áreas duras y blandas, y una menor variabilidad interoperador. También, su carácter no invasivo, ser una técnica rápida de realizar (unos 15 minutos) cuyo resultado se obtiene rápidamente, y no estar contraindicada durante el embarazo (a diferencia de la TE).

ARFI Imaging tiene como ventaja frente a la TE, que es guiada mediante ecografía por lo que, en principio, sería más fiable y permitiría situar

el ROI en un área libre de vasos sanguíneos, de conductos biliares o de otras lesiones que puedan interferir en la interpretación de la prueba. Una de las limitaciones descritas de ARFI en la valoración del grado de fibrosis hepática es que la esteatosis disminuiría sustancialmente la velocidad de las ondas *shear* mientras que los procesos inflamatorios parece que la incrementarían, por lo que en ambos casos se vería reducida su capacidad diagnóstica.

No obstante, el envío constante de ondas de FRA incrementa la temperatura de los tejidos que reciben estas ondas lo que limita la intensidad y el tiempo que puede estar siendo expuesto el paciente. Pocos estudios han valorado la utilidad de ARFI Imaging para enfermedad hepática difusa por lo que su utilidad diagnóstica no está definida en esta indicación clínica.

Esta tecnología es la implementada en el **Virtual Touch™ Imaging (VTI/ARFI de Siemens), que se puede utilizar en los Acuson S2000 y S3000**. Comenzó a comercializarse para abdomen en 2008 y para pequeñas partes en 2010. Recibió la autorización de la FDA en 2013.

### 3. Elastografía de punto de onda de corte

Es la *point shear wave elastography* (pSWE) o *point shear wave speed measurement* (PSWSM). Durante la ecografía en modo-B, el operador elige un ROI sobre el cual el transductor emite los pulsos acústicos de empuje de corta duración ( $\approx 1$  ms) y muy focalizados justo al lado de un ROI elegido. Como consecuencia de la energía transferida desde el pulso acústico al tejido, se ocasionarán desplazamientos localizados de unas pocas micras en el tejido y en sentido normal. Este desplazamiento genera las ondas *shear* que se propagan en dirección perpendicular al pulso acústico, hacia afuera, y que son recogidas o detectadas, a su vez, por el transductor mediante pulsos de detección<sup>28</sup>. Los pulsos de detección se emiten lateralmente al foco del pulso de empuje. Cuando los pulsos de rastreo chocan con esas ondas transversales revelan su localización en un momento dado y se correlacionan estas localizaciones con el tiempo de llegada de las ondas *shear*, así es posible determinar la velocidad de las ondas *shear* en dicho ROI<sup>29</sup>.

Sobre la imagen en grises de la ecografía en modo-B se despliega la Vs media en el ROI, es decir, que se realiza una medición puntual de la velocidad de las ondas (en m/s), un histograma de dicha velocidad, el IQR, un índice de fiabilidad (porcentaje de mediciones correctas) y la profundidad a la que se encuentra el ROI. A mayor rigidez del tejido, mayor velocidad. En los procesos inflamatorios y tumorales la velocidad de estas ondas se ve incrementada<sup>30,31</sup>.

Este ROI se selecciona sobre la imagen ecográfica pero la pSWE sólo ofrece un resultado cuantitativo, no se genera un mapa de elasticidad. Se debe situar sobre lóbulo hepático derecho (generalmente en los segmentos



V y VIII). Es importante evitar el lóbulo izquierdo pues suele verse afectado por el movimiento de los órganos como corazón, pulmones o diafragma<sup>32</sup> y también es importante evitar los grandes vasos.

El transductor se coloca en un espacio intercostal en el lado derecho, paralelo al mismo, sin movimiento y ejerciendo una mínima presión sobre la pared torácica. Se deben adquirir 10 mediciones válidas y el valor final será la mediana de esas 10 mediciones. Para asegurar que el resultado de la pSWE es correcto, la tasa de éxito en las mediciones (ratio de mediciones válidas del total de las realizadas) debe exceder el 60% y el IQR de todas las mediciones debería ser inferior al 30% del valor mediano. Se ha comprobado una muy buena correlación intra e interobservador<sup>16,25</sup>.

Se han establecido algunos valores de corte de la velocidad de las ondas *shear* que se relacionan con el grado de fibrosis según la escala METAVIR<sup>33</sup>. En el documento de consenso sobre la utilidad y precisión diagnóstica de las técnicas de elastografía en el diagnóstico de la fibrosis hepática<sup>34,35</sup>, los valores de corte óptimos de la pSWE fueron de 1,34 m/s, 1,55 m/s y 1,80 m/s, para la estadificación de la fibrosis clínicamente significativa, fibrosis severa y cirrosis, respectivamente.

A nivel abdominal, los valores obtenidos de la pSWE en hígado y bazo permiten predecir el riesgo de HTP, presencia de varices esofágicas o de sangrado de estas varices esofágicas<sup>36,37</sup>. Para realizar la pSWE abdominal se utilizan sondas convexas (cuya frecuencia de pulsaciones es de 2,67 MHz), mientras que, para el estudio de órganos más superficiales como mama, tiroides o músculos, el uso de una sonda lineal (con una frecuencia de pulsaciones de 4 MHz) sería más adecuado.

Tiene como ventajas el ser una técnica rápida y no invasiva, con una buena reproducibilidad y buena concordancia tanto intra como interobservador, y permite estudiar diferentes zonas del hígado. Está integrado en el ecógrafo de modo que es posible un doble estudio simultáneo, morfológico y elastográfico: se podrá realizar el estudio de imagen con la ecografía en modo-B y a continuación, donde el operador crea más oportuno, evitando estructuras vasculares y biliares, situar el ROI en la zona de interés. Esta posibilidad de obtener una imagen en modo-B supone una gran ventaja frente a la TE porque se podrá seleccionar la mejor zona para realizar las mediciones. Por otro lado, la TE ejerce la vibración sobre la superficie corporal y desde ésta se desplazan las ondas *shear* generadas, mientras que en la pSWE y la SWE se generan las ondas *shear* directamente en el propio tejido hepático lo que hace que el resultado de la pSWE no se vea afectado por elementos como la ascitis o la obesidad (exceptuando una obesidad excesiva), que sí alteran la capacidad diagnóstica de la TE<sup>38</sup>.

Frente a la TE, el tamaño del ROI en la pSWE es pequeño y fijo (10x6 mm para la sonda convexa y 5x5 mm para la sonda lineal de Siemens) y se

puede colocar el ROI a una distancia de 5-8 cm de profundidad desde la piel. Pero, por el momento, esta técnica no está tan validada como la TE. Es posible que la actividad inflamatoria y la elevación de las transaminasas influyan en los valores obtenidos de la velocidad de propagación de las ondas *shear* (SWV) ocasionando resultados falsos positivos.

La realización de esta prueba sólo supone unos 10 min más de tiempo añadido a la exploración ecográfica convencional. La pSWE no está contraindicada en mujeres embarazadas.

Existen varios dispositivos en el mercado:

- **Virtual Touch™ Quantification (VTQ)**, de Siemens Medical Solutions (Mountain View, CA, USA). En muchas ocasiones, aparece en la literatura denominado como **ARFI Quantification** o **Elastografía ARFI**. Está disponible en los equipos Acuson S2000 y S3000, de Siemens. El VTQ para abdomen empezó a comercializarse en 2008, para pequeñas partes en 2010, y fue autorizado por la FDA en 2013<sup>38</sup>. Esta elastografía se ha utilizado, fundamentalmente, para el estudio de patología hepática, pero también para la valoración de nódulos en tiroides, mama o riñón. Utiliza un ROI de tamaño fijo de 10x6 mm (lo que supone poder estudiar un volumen unas 200 veces mayor que con biopsia) y a una profundidad máxima de 5,5 cm. Se mide la velocidad de la onda *shear*, que vendrá expresada en m/s (en un rango de 0,5-4,4 m/s).
- **ElastPQ™**, de Philips Healthcare (Bothell, WA, USA). Está disponible en el ecógrafo iU22 con el software ElastPQ (PQ=point quantification) de Philips. Se introdujo en el mercado en el año 2013. Permite medir la SWV en un ROI de 15 mm de largo por 5 mm de ancho, que no debe situarse a más de 8 cm de profundidad y evitando los grandes vasos, las posibles áreas de necrosis, el borde de los órganos en estudio y las zonas de influencia del latido cardíaco. El operador puede elegir si dar los resultados en m/s o en kPa<sup>39,40</sup>.
- **SWM (Shear Wave Measurement)**, de Hitachi Aloka Medical. También puede dar los resultados en m/s o en kPa. En 2016, Hitachi lanzó el SWM, que utiliza la FRA con un transductor convexo para estudiar el hígado. La FRA induce un desplazamiento focal en el tejido, con el que se generan ondas de corte en un ROI seguido de pulsos de seguimiento ecográfico para medir la SWV. Esta velocidad se calcula a partir del momento de llegada detectado mediante los impulsos de seguimiento. Para cada secuencia de seguimiento de impulsos se mide la SWV a distintas profundidades en el ROI. Esto se repite varias veces en un periodo corto. La SWM tiene un indicador de fiabilidad que se calcula para cada conjunto de valores de la

SWV adquiridos a partir de las múltiples secuencias de seguimiento de impulsos y de múltiples mediciones realizadas a diferentes profundidades dentro del ROI para cada secuencia de medición. Este SWM está en el HI VISION Ascendus y ARIETTA v70 de Hitachi Aloka Medical que también incluye la elastografía de compresión en tiempo real (RTE, *Real-Time Elastography*), es decir, que en el mismo sistema se dispone de estos dos métodos complementarios, la SWM y la RTE. En el modo de SWM, tras seleccionar un ROI, se realizan múltiples mediciones de la SWV simplemente presionando un botón y en un muy breve espacio de tiempo se muestran en el monitor la SWV media, el histograma de dicha velocidad, el IQR, el índice de fiabilidad de la medición y la profundidad a la que se localiza el ROI. Esta elastografía combinada podría ofrecer mayor información clínica puesto que la SWV varía dependiendo no sólo del grado de fibrosis, sino también de la inflamación, ictericia y congestión, mientras que el *strain* medido con la RTE sólo varía dependiendo del grado de fibrosis y es raro que se vea modificado por los otros factores, lo que facilitaría el diagnóstico de la etiología de la enfermedad hepática.

- **QelaXto™**, de Esaote.
- **S-Shearwave**, de Samsung.

#### 4. 2D y 3D-Shear Wave Elastography

La SWE permite una valoración cualitativa y cuantitativa de la elasticidad de un área tisular, no de un único punto como la pSWE. En la SWE se crea un tren de pulsos acústicos de empuje que produce un frente de múltiples ondas *shear* en el tejido, que se focalizan a diferentes profundidades y que son detectadas y registradas en tiempo real, para lo cual es necesario un transductor capaz de capturar miles de imágenes por segundo<sup>41</sup>. Permite, por tanto, el registro en tiempo real de la velocidad de propagación de las ondas *shear* en el tejido además de desplegar un mapa en color de la elasticidad del área estudiada que se muestra superpuesto sobre la imagen en escala de grises de la ecografía en modo-B.

Los resultados pueden darse en m/s o en kPa. No existe consenso sobre el número mínimo de mediciones válidas (unos recomiendan 3, otros exigen 6), pero sí que debe haber más de un 60% de tasa de éxito y que el IQR debe ser menor del 30% del valor de la mediana para alcanzar una fiabilidad aceptable.

Se obtendrá la velocidad de propagación de dichas ondas además de obtener una imagen. En general, como parámetros cuantitativos, permite el cálculo de la elasticidad máxima ( $E_{\max}$ ), la elasticidad media ( $E_{\text{mean}}$ ), la

desviación estándar ( $E_{SD}$ ) y el ratio de elasticidad ( $E_{ratio}$ , que representa la elasticidad relativa entre la lesión y una zona sana), en kPa y m/s. El tejido maligno es más heterogéneo que el benigno y la  $E_{SD}$  muestra la heterogeneidad de la lesión de modo que a mayor valor de  $E_{SD}$  mayor es la probabilidad de malignidad. También un  $E_{mean}$  y un  $E_{ratio}$  altos se asocian a malignidad.

La exploración dura unos 10 minutos, además del tiempo que se dedique a realizar la ecografía convencional. Entre las **ventajas** de esta tecnología hay que destacar la obtención de resultados en tiempo real y que no es operador-dependiente. La ascitis no sería una limitación, a diferencia de lo que ocurre con la TE. No existen datos de seguridad sobre su uso en mujeres embarazadas<sup>42</sup>.

Hoy día existen varios dispositivos comerciales de SWE:

- **Shear Wave™ Elastography (SWE™)** en el Aixplorer® MultiWave™ Ultrasound System, de SuperSonic Imagine (SSI), SA (Aix-en-Provence, France).
- **Virtual Touch™ Image Quantification (VTIQ/ARFI)**, de Siemens Medical Solutions (Mountain View, CA, USA).
- **Acoustic Structure Quantification™ (ASQ) o Toshiba SWE**, de Toshiba Medical Systems (Tochigi Otawara, Japón). (En otro sitio aparece como)
- **Shear Wave Elastography**, de Philips Healthcare (Bothell, WA, USA).
- **2D-SWE**, de General Electric (GE Healthcare, Waukesha, Wis, USA).

#### 4.1. Supersonic Shear Imaging (SSI)

Bercoff y cols<sup>43</sup> desarrollaron la SSI, que combina dos desarrollos tecnológicos fundamentales: el “Mach Cone” y la adquisición ultrarrápida de imágenes (con una tasa muy alta de imágenes por segundo). Esta tecnología permite escanear la imagen entera en una sola adquisición, ofreciendo información en tiempo real, con una gran resolución espacial y muy buena calidad de imagen.

El escáner ultrasónico de la SSI emite, de forma sucesiva, múltiples haces acústicos de empuje de alta intensidad y a gran velocidad, focalizados a diferentes profundidades en el tejido examinado, y cada uno de ellos da lugar a ondas *shear*. De esta manera, se crea un foco o fuente de FRA que se mueve a través del tejido a velocidad supersónica, a una velocidad superior a la de las ondas *shear* generadas, y que se va desplazando secuencialmente a lo largo del eje del haz acústico de empuje a profundidades crecientes, sobre diferentes puntos focales<sup>43</sup>. Así se inducen y amplifican las ondas *shear* en

forma de cono (el “Mach cone”), creando dos frentes de ondas *shear* cuasiplanas que se propagan en sentidos opuestos y alejándose del haz acústico.

Entre cada pulso de empuje se adquiere un set de imágenes ultrasónicas y ultrarrápidas. Para esto se requiere un escáner ultrarrápido que alterne entre el modo “pushing” y el modo imagen, con un sistema de adquisición ultrarrápida de las imágenes (de unos 5.000 frames por segundo) que permita medir en tiempo real la activación de la fuente *shear* y la propagación de las ondas *shear* generadas. El efecto resultante es un aumento en la amplitud y la distancia de propagación de las ondas *shear* generadas sin el riesgo de sobrecalentamiento, que es la principal desventaja de otras técnicas elastográficas<sup>44</sup>.

La SSI se implementó en el Shear Wave™ Elastography, del Aixplorer® Ultrasound System, de SuperSonic Imagine (Aix-en-Provence, France). Aixplorer® lleva la marca CE de dispositivo médico de clase Iia desde 2009 y fue aprobado por la FDA en 2009. El reciente Aixplorer® MACH 30 ha recibido la aprobación de la FDA en julio de 2018 y también tiene el marcado CE. Incluye la tecnología UltraFast™ Imaging (que permite adquirir imágenes a una velocidad 200 veces superior a la de otros sistemas ecográficos convencionales), la UltraFast™ Doppler y el ShearWave PLUS que consiste en un sistema ShearWave™ Elastography capaz de medir la elasticidad tisular en tiempo real y con visualización en 2D y 3D.

Primero se realiza una ecografía en modo-B, que genera una imagen anatómica del tejido en estudio, en dos dimensiones y en escala de grises. A continuación, se pasa al modo SWE con el que se generan ondas de corte en el tejido a partir de la FRA generada por impulsos acústicos focalizados producidos desde el transductor del ecógrafo. La velocidad de la onda de corte se estima mediante la adquisición tipo Doppler.

Además de los datos cuantitativos, la elasticidad del tejido se codifica en escala de colores mediante el software adecuado que permite crear un mapa bidimensional de la rigidez tisular, en tiempo real<sup>45</sup>. Este mapa se muestra en un recuadro o caja sobrepuesto a la imagen en dos dimensiones, en escala grises, de la ecografía en modo-B, y sobre dicho recuadro (de 3,5 x 2,5 cm) se dibuja un ROI circular denominado Q-box, de un máximo de 3x3 cm de diámetro y a una profundidad de 4-5 cm de la superficie del transductor. El ROI se debe situar, con la ayuda de la imagen ecográfica en modo-B, sobre un área isoecoica de parénquima hepático, lejos de estructuras que interfieran como los grandes vasos, la vesícula biliar o lesiones focales, y evitando situar el Q-box en los bordes del elastograma<sup>25</sup>.

El mapa de elasticidad en colores, en un rango que va hasta 300 kPa, y la SWV en un rango de 0-10 m/s<sup>32</sup>. Las lesiones benignas suelen presentar un módulo de elasticidad bajo, generalmente inferior a 30 kPa y se muestran en el mapa en color azul, mientras que las lesiones malignas tienen mayor rigidez, unos valores superiores a 120 kPa y se mostrarían en color rojo.

## 4.2. Virtual Touch™ Image Quantification (VTIQ)

Esta tecnología utiliza impulsos de ultrasonidos que se focalizan a diferentes profundidades. Se utiliza en combinación con el equipo de ultrasonidos Siemens Acuson S3000. Permite medir la velocidad de corte en m/s (velocidad media y mediana) dentro de un ROI, siendo la máxima velocidad de 10 m/s. Se dibuja un ROI en una zona evitando áreas quísticas, calcificadas o necrosadas. El ROI puede tener un tamaño máximo de 25 mm de largo x 38 mm de ancho y se puede situar a una profundidad máxima de 62 mm.

Este equipo permite 4 displays diferentes: velocidad, calidad, tiempo y desplazamiento, y su utilización por separado y combinando esos displays incrementa el conocimiento sobre la elasticidad y ayuda a interpretar y comprender mejor el perfil de desplazamiento de las ondas *shear* en cada paciente concreto. La exploración comienza con la realización de una eco convencional; luego, se pasa al modo VTIQ y se genera el mapa elastográfico en color (el color rojo corresponde a altas SWV; el verde y azul, a bajas SWV) y cuantitativo, con los valores de la SWV. Se trata de una tecnología de muy fácil uso pues con un solo disparo mide dicha velocidad, que no requiere de destreza especial por lo no es operador dependiente y es altamente reproducible.

VTIQ para pequeñas partes comenzó su comercialización en 2012. Sin embargo, en USA la FDA no la autorizó hasta 2013. El coste estimado para esta tecnología<sup>46</sup> es de unas £4.400, precio que no incluye el del equipo de ultrasonidos.

En general, bajo el término de SWE se incluyen todas aquellas formas de elastografía en las que se determina la SWV y que, por tanto, ofrecen información cuantitativa, pero generalmente se utiliza SWE para referirse a los métodos que ofrecen una imagen de la distribución de la velocidad de las ondas de corte, mientras que la TE y la pSWE aportan información cuantitativa sobre dicha velocidad, pero no asocian ninguna imagen.

Una ventaja de la pSWE y de la 2D-SWE frente a la TE es que están comercializadas integradas en los equipos convencionales de ultrasonidos, permitiendo realizar la elastografía con las mismas sondas que se emplean en las ecografías convencionales. En cambio, la TE implica disponer de un dispositivo diferente. Una ventaja de la 2D o 3D-SWE frente a la *ARFI imaging* y la pSWE, es que permite estudiar, y en tiempo real, un área entera y no realizar una exploración puntual.

La ascitis no es una limitación para las técnicas basadas en la FRA, mientras que sí lo es para la TE. Además, las ondas *shear* generadas en el interior del órgano permiten estudiar regiones hepáticas situadas a más

profundidad (aunque, por el momento, no más allá de los 8 cm desde la cápsula hepática). En cambio, parece que el rendimiento en pacientes obesos podría estar reducido. Y frente a la biopsia, las técnicas elastográficas tienen la ventaja de permitir evaluar áreas del parénquima hepático más amplias.





# Objetivo

El objetivo de este informe es revisar la evidencia científica disponible sobre la efectividad diagnóstica y/o utilidad clínica de la elastografía por ultrasonidos basada en la FRA en comparación con la TE, para la detección y valoración de la evolución de la fibrosis hepática en pacientes con patología hepática crónica. La TE es la elastografía más utilizada en la clínica para esta indicación y se considera la tecnología alternativa.



# Metodología

Se ha realizado una revisión de la evidencia científica publicada en revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA) que comparen la elastografía por ultrasonidos basada en la FRA frente a la TE en pacientes con fibrosis hepática.

Además, se han revisado informes de evaluación de tecnologías sanitarias (IETS), RS de la Cochrane y documentos de consenso, guías de práctica clínica y recomendaciones de Sociedades y otras entidades o instituciones científicas relacionadas con la patología o tecnología que estudien el papel de la elastografía basada en la FRA y TE, tanto en el diagnóstico de la fibrosis hepática como de las posibles complicaciones (desarrollo de HTP, varices esofágicas, etc).

## Fuentes de Información

Se ha realizado una amplia búsqueda de la literatura científica, escrutando las principales fuentes de información en ciencias de la salud. Se ha buscado la mejor evidencia disponible en Medline (a través de PubMed), las bases de datos de la Cochrane y del *Centre for Review and Dissemination* (CRD), *TriPDatabase*, *Web of Science*, SCOPUS y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS).

Otras páginas webs consultadas fueron *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, y diversas webs de otras agencias de ETS internacionales con el fin de localizar y recuperar documentos de síntesis (RS e IETS). Además, se revisaron las páginas web de las sociedades científicas relacionadas.

Finalmente, se revisaron los listados de referencias de los artículos y revisiones seleccionados.

## Estrategia de Búsqueda

Las estrategias de búsquedas se adaptaron a cada fuente de información. Para la búsqueda en PubMed se utilizaron los términos libres y del lenguaje controlado (MeSH), combinados mediante operadores booleanos con el fin de recuperar las referencias relevantes. La búsqueda se limitó a RS y MA, IETS y documentos de consenso o guías de práctica clínica de Sociedades científicas relacionadas con la patología o las tecnologías en estudio, que hubieran sido publicados en inglés, francés o español, entre 01/01/2013 y el 04/12/2017.

La estrategia de búsqueda utilizada en PubMed se presenta en el Anexo I.

Para la búsqueda en PubMed y en el resto de fuentes de información, se han empleado términos en inglés y en español, según el recurso empleado. El término MeSH de PubMed es “elasticity imaging techniques”[MeSH Terms]. Los demás términos en inglés utilizados han sido los siguientes:

“Transient elastography” OR Fibroscan
“ARFI Imaging” OR “Acoustic Radiation Force Impulse Imaging” OR “ARFI”
“Elastography”
“point shear wave quantification” OR “point shear wave speed measurement” OR “pSWE” OR “p-SWE” OR “pSWE” OR “ARFI Quantification” OR “VTQ” OR “ElastPQ”
“shear wave elastography” OR “shear wave elasticity imaging” OR “real-time shear wave elastography” OR “SWE” OR “SWEI” OR “shear wave speed imaging” OR “shear wave velocity measurement”
“supersonic shear imaging” OR “supersonic shear wave elastography” OR “Supersonic Imaging” OR “SSI” OR “VTI” OR “VTIQ”
“liver fibrosis” OR “liver cirrhosis”

Los términos en español utilizados han sido los siguientes: Elastografía de transición, Fibroscan, Elastografía de punto de corte, Elastografía de ondas de corte, Elastografía cuantitativa, Fibrosis hepática, Cirrosis hepática.

## Criterios de inclusión

- Diseño de los estudios: RS, MA, guías clínicas o documentos de consenso y recomendaciones, e IETS, disponibles a texto completo publicados entre enero de 2013 y diciembre de 2017, en inglés, español, francés o italiano.
- Población: las RS y MA debían incluir estudios originales que estudiaran pacientes humanos, de ambos sexos, con las siguientes patologías: HCC, HCB, o coinfectados por VIH, NAFLD o ALD.
- Tecnología estudiada: las RS y MA debían estudiar la efectividad diagnóstica y/o utilidad clínica de cualquier modalidad de elastografía por ultrasonidos basada en la fuerza de radiación acústica en comparación a la TE para determinar la presencia y grado de fibrosis hepática.
- Comparador: las RS y MA comparaban la elastografía basada en la FRA frente a la TE, y ambas debían tener como gold estándar la biopsia o un tiempo mínimo de seguimiento clínico y/o radiológico.

## Criterios de exclusión/no inclusión

- abstracts de congresos, estudios de un caso, editoriales, cartas, comentarios.
- estudios que incluyeran pacientes con patología hepática diferente a la mencionada en los criterios de inclusión (en los post-trasplantados de hígado, enfermedades genéticas como Wilson, Gaucher o fibrosis quística; enfermedades hematológicas como la betatalasemia o la hemofilia).
- estudios cuyo objetivo fuera monitorizar la progresión de la enfermedad hepática o su regresión tras terapia antiviral, o identificar pacientes en los que el tratamiento iba a ser efectivo, o determinar el valor pronóstico de la elasticidad hepática.
- estudios que analizaran la efectividad de la elastografía pero realizada no mediante ultrasonidos sino por resonancia magnética.

## Extracción de datos

Se realizó una revisión narrativa de los IETS, guías y recomendaciones, y de las RS y MA que comparan la TE con pSWE y/o 2D-SWE.

Además, de cada uno de los MA incluidos en esta revisión se extrajeron los siguientes datos y resultados a las correspondientes tablas. Una tabla con los principales datos de cada RS o MA: autores, fecha de publicación, ciudad y país de los autores, fecha final de inclusión de estudios en la revisión o MA, fuentes de información donde se buscaron los estudios primarios, objetivo del estudio, criterios de inclusión, si se realizó o no valoración de la calidad de la evidencia aportada por dichos estudios, el número de artículos incluidos en cada MA, tipo de técnica elastográfica utilizada, criterios de interpretación de la misma, test de referencia empleado y la N total de pacientes de cada RS o MA. En una segunda tabla se recogieron los resultados del MA: sensibilidad, especificidad, *likelihood ratios* (LR) positivo y negativo y la *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) agregados o sumarios, tanto el valor puntual como los correspondientes IC al 95%, y el área bajo la curva SROC (*summary receiver operating characteristic*, SROC) y su IC al 95%, además de mostrar otros análisis realizados como el estudio del sesgo de publicación, análisis de subgrupos o metarregresión.

## Calidad de la evidencia

En las tablas resumen de las RS y los MA incluidos en esta revisión se han detallado las herramientas empleadas para valorar la calidad de los estudios

originales. Se ha presentado el tipo de herramienta empleada y la valoración informada por los autores de cada uno de esos MA.

No se excluyó ninguna RS atendiendo a su calidad metodológica.

## Análisis y síntesis de los datos

Los datos y resultados extraídos de las RS y/o MA incluidos en este informe se han resumido de manera narrativa y utilizando las tablas donde se presentó la evidencia aportada por cada uno de ellos. Se ha realizado una valoración narrativa sobre la utilización de la elastografía, las técnicas empleadas, las indicaciones clínicas, la efectividad diagnóstica de la elastografía, los parámetros diagnósticos agregados resultantes de cada MA, la potencial presencia de heterogeneidad, su forma de estudiarla en cada RS y si se explicaba su origen (diferentes umbrales diagnósticos, diferentes prevalencias de la patología en estudio, etc) y otros análisis realizados como la metarregresión o el análisis por subgrupos. También se valoró la presencia o ausencia de sesgo de publicación en las RS incluidas, si se estudió en cada RS y las formas de detectarlo, bien gráficas o por tests estadísticos.

# Resultados

## Resultados de la búsqueda de la literatura

- 1.- La búsqueda permitió localizar tres<sup>47-49</sup> **RS o MA** sobre efectividad comparada de las técnicas elastográficas pSWE y SWE vs TE en el diagnóstico y estudio de la fibrosis hepática en diferentes patologías crónicas hepáticas. Ninguna RS ni MA comparaba ARFI Imaging con TE. En la Cochrane Library se localizó una **revisión sistemática Cochrane** sobre la TE en la estadificación de fibrosis y cirrosis en pacientes con enfermedad hepática alcohólica<sup>50</sup>, publicada en 2015. Además, en 2016 se publicó una **revisión crítica de la literatura**<sup>9</sup> sobre las distintas formas elastográficas utilizadas para estudio de fibrosis hepática.
- 2.- Respecto a los **IETS**, la búsqueda realizada permitió localizar los siguientes:
  - IETS de MSAC sobre la TE<sup>51</sup>, publicado en 2016.
  - Informe publicado por NICE en 2015 sobre la VTQ para el diagnóstico y monitorización de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica B y C<sup>52</sup>, que posteriormente fue publicado como artículo<sup>53</sup> en una revista en 2017.
  - IETS de Steadman y cols<sup>54</sup> (Calgary, 2012) que fue publicado al año siguiente en una revista<sup>55</sup>, sobre TE en fibrosis hepática.
  - IETS de Brenner<sup>56</sup> (Ontario, 2015), sobre TE en fibrosis hepática y esteatosis.
  - Los informes de la CADTH sobre ARFI en pacientes con fibrosis por HCB<sup>57</sup> y otro ARFI en pacientes con fibrosis por HCC<sup>58</sup>, ambos publicados en 2016.
  - Otros informes localizados fueron uno de HAYES sobre TE en pacientes con fibrosis hepática por HCC<sup>59</sup> y otro del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) sobre TE<sup>60</sup>, pero ambos fueron descartados por no ser de acceso libre y no poder recuperarlos. Y un informe<sup>61</sup> de la *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), del 2013, que se descartó por estar publicado en sueco.
- 3.- Se han localizado varias publicaciones que recogen las **recomendaciones** emitidas por determinadas **Sociedades Científicas** relacionadas con la tecnología o con su utilización en la práctica clínica, en el diagnóstico y valoración de la fibrosis en patología crónica hepática. Estos documentos son los siguientes:
  - La guía y recomendaciones de la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* (EFSUMB) sobre el

uso clínico de la elastografía en hígado, publicada como versiones corta y larga<sup>25,62</sup> en 2017.

- La guía y recomendaciones de la *World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology* (WFUMB) para el uso clínico de la elastografía por ultrasonidos en hígado<sup>63</sup>, en el 2015.
- La conferencia de *Consenso de la Society of Radiologists in Ultrasound*, una publicada en 2015<sup>18</sup> y su actualización en 2016<sup>35</sup>.
- Guía de práctica clínica de la *European Association for the Study of the Liver-Asociación latinoamericana para el Estudio del Hígado* (EASL-ALEH) sobre pruebas no invasivas para evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática<sup>16</sup>, de 2015.
- La guía de la *American Gastroenterological Association* (AGA) Institute Guideline sobre elastografía en la evaluación de la fibrosis hepática<sup>8,64</sup>, de 2017.
- La publicación del *American College of Radiology* (ACR) sobre enfermedad hepática crónica<sup>65,66</sup>, de 2017.
- La guía nacional y recomendaciones sobre elastografía en hígado<sup>39</sup> elaborada en Rumanía, en 2014.
- Guía de la *Japan Society of Ultrasound in Medicine* (JSUM)<sup>32</sup>, de 2013.

## Resumen de los resultados de efectividad diagnóstica de la elastografía

- Se han incluido dos MA<sup>48,49</sup> y una RS<sup>47</sup> en los que se estudiaba el rendimiento de esta técnica para el diagnóstico de fibrosis hepática. Los principales datos y resultados de los MA se muestran en las tablas 1 y 2.

En el MA de Bota y cols<sup>48</sup> comparando ARFI vs TE, se constató que la tasa de mediciones no válidas con TE era tres veces mayor que con ARFI. Es en la población obesa y con sobrepeso en la que TE tiene más errores de medición, aunque los autores sugerían que la aparición de las sondas XL para utilizar en esta población podría resolver esta limitación. En este MA se observó que las dos pruebas alcanzaban un rendimiento diagnóstico similar. La DOR agregada de ARFI y TE para  $F \geq 2$  no diferían significativamente (diferencia media de DOR=0,27, IC 95%: -0,69 a 0,14). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las DOR para diagnóstico de cirrosis (diferencia media de DOR=0,12, IC 95%: -0,29 a 0,52). Para fibrosis significativa el cut-off medio óptimo fue  $1,30 \pm 0,07$  m/s para ARFI (mediana 1,31 m/s; rango de valores osciló entre



1,19 y 1,43 m/s) y para cirrosis el cut-off medio óptimo fue  $1,80 \pm 0,16$  m/s (mediana de 1,8 m/s; rango de valores 1,45-2,05 m/s).

En el meta-análisis de Shan y cols<sup>49</sup>, se comparó la efectividad diagnóstica de la TE frente a la *shear wave speed imaging* (SWSI), a partir de 5 estudios originales que cumplían los criterios de inclusión requeridos. El valor de corte óptimo medio de la rigidez hepática evaluada por SWSI para la detección de fibrosis significativa fue de  $7,9 \pm 1,1$  kPa (mediana de 7,29 kPa) y los valores oscilaron entre 7,1 y 10,2 kPa. Este mismo valor para la detección de la cirrosis fue de  $11,4 \pm 2,0$  kPa (mediana de 10,7 kPa) y los valores oscilaron entre 9,59 y 16,4 kPa. Los IC de la SROC para las dos técnicas no se solapaban por lo que los autores concluyeron que la SWSI era estadísticamente superior a la TE para el diagnóstico de  $F \geq 2$ . SWSI presentó una excelente SROC tanto para fibrosis significativa como para cirrosis, y mejores resultados que la TE para fibrosis significativa. También los autores señalaron la ventaja de la SWSI sobre la TE de ofrecer imagen anatómica al mismo tiempo que da información sobre la rigidez tisular.

Andersen y cols<sup>47</sup> realizaron una RS de las diferentes técnicas elastográficas empleadas para el estudio de fibrosis hepática de diferentes etiologías en niños hasta 18 años, a partir de una búsqueda de la literatura publicada hasta febrero de 2015 en Medline, Embase, Web of Science y la Cochrane Library. La mayoría tenían bajo riesgo de sesgo, aplicando la herramienta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*). En niños sin patología hepática encontraron unos valores de elasticidad hepática similares a los del adulto, medidos con TE (4,3-5,0 kPa). Los resultados de los diferentes estudios incluidos en esta RS llevaron a los autores a concluir que las técnicas elastográficas basadas en ultrasonidos podían utilizarse como complementarias a la ecografía convencional, a los test serológicos y a la exploración clínica para el seguimiento de niños con patología hepática crónica. Los autores concluyeron que estas técnicas eran válidas para diagnosticar cirrosis y niños sanos sin patología hepática. Sin embargo, reconocieron la limitación de la elastografía para diferenciar entre los diferentes niveles de fibrosis debido al solapamiento de resultados entre los niveles de F0-F1 y fibrosis significativa. Tampoco resultó posible determinar puntos de corte adecuados a cada nivel de fibrosis hepática. Y no fue posible comparar el rendimiento diagnóstico de TE frente a pSWE por la heterogeneidad entre estudios. Por ello, recomendaron realizar futuros estudios prospectivos con poblaciones homogéneas que permitieran la comparación de estas tecnologías.

Recientemente, en 2018 se ha publicado un MA sobre la utilidad de la pSWE frente a la TE en el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con NAFLD<sup>67</sup>, que hemos incluido para su revisión en este informe. Los autores realizaron una búsqueda exhaustiva de la literatura utilizando el término pSWE y también el de ARFI, puesto que durante mucho tiempo se había mantenido la confusión de términos para referirse a unas y otras tecnologías. Incluyeron 9 estudios en los que se había utilizado pSWE y 11 en los que la técnica empleada había sido TE. Concluyeron que ambas técnicas podían utilizarse para diagnóstico no invasivo del grado de fibrosis hepática en pacientes con NAFLD, sobre todo para los estadios de fibrosis avanzada y cirrosis, aunque la pSWE resultó más estable que la TE porque el grosor de la grasa subcutánea podía interferir más en ésta última.

- La **revisión sistemática de la Colaboración Cochrane**, elaborada por Pavlov y cols<sup>68,69</sup> estudió la exactitud diagnóstica de la TE en la estadificación de la fibrosis en pacientes con patología hepática por consumo excesivo de alcohol. También con esta revisión querían determinar los mejores puntos corte para cada estadio de fibrosis. Como prueba de referencia utilizaron la biopsia y la clasificación METAVIR. La TE y biopsia debían haberse realizado en un espacio de tiempo no superior a 6 meses. La revisión incluyó 14 estudios, aunque sólo 7 artículos se referían únicamente a ALD. El MA de los datos para la TE ofreció estos resultados: para F3, consideraron datos de 10 estudios y 760 pacientes, y obtuvieron una sensibilidad agregada de 0,92 (IC 95%: 0,89-0,96), especificidad agregada de 0,70 (IC 95%: 0,61-0,79), LR+ de 3,1 (IC 95%: 2,1-4,1), LR- de 0,11 (IC 95%: 0,06-0,16); y para cirrosis incluyeron los 14 estudios, con 834 pacientes, y encontraron una sensibilidad agregada de 0,95 (IC 95%: 0,87-0,98), especificidad agregada de 0,71 (IC 95%: 0,56-0,82), LR+ de 3,3 (IC 95%: 2,1-5,0), LR- de 0,07 (IC 95%: 0,03-0,19). La calidad de los estudios se evaluó mediante el QUADAS-2: nueve estudios se valoraron de alto riesgo de sesgo, cuatro artículos se calificaron como de bajo riesgo de sesgo y uno, de riesgo incierto. Los autores concluyeron que la TE podía utilizarse para excluir cirrosis y fibrosis severa cuando el resultado de la prueba era negativo, y por ello se podría utilizar para evitar biopsias cuando la probabilidad pre-test de cirrosis no es muy alta. En cambio, cuando la probabilidad es alta, el diagnóstico clínico puede ser suficiente y no sería necesario utilizar otras pruebas, tampoco la TE. Por el contrario, la TE no se puede considerar como una prueba adecuada para confirmar la presencia de fibrosis. Por tanto, que la TE no resultaría tan útil en ALD como en el diagnóstico de fibrosis hepática de otras

etiologías, especialmente en su especificidad y LR+. En opinión de los autores, esto podría ser debido al incremento de actividad inflamatoria en los pacientes con consumo activo de alcohol y aumento del flujo sanguíneo en la circulación portal, que puede ocasionar un sobrediagnóstico de fibrosis con la TE. No obstante, esta hipótesis debe ser contrastada con otros estudios en los que se señale el dato de abstinencia o consumo activo de alcohol. Para la práctica clínica, se podía utilizar el cut-off de 12,5 kPa para diagnosticar cirrosis. Para diagnóstico de fibrosis avanzada se propuso utilizar un cut-off de 9,5 kPa, aunque la seguridad para utilizar este punto de corte en la práctica clínica es menor.

- La **revisión crítica de la literatura** realizada por Friedrich-Rust y cols<sup>9</sup> tenía como objetivo revisar los diferentes métodos elastográficos para evaluar de forma no invasiva la fibrosis hepática y la severidad de la enfermedad hepática. Los autores incluyeron 5 meta-análisis sobre la efectividad diagnóstica de la TE en la fibrosis hepática. Se trataba de MA publicados entre 2007 y 2012. Todos incluían diversas etiologías, salvo el de Chon y cols<sup>70</sup> que se refería sólo a pacientes con HCB. En estos MA se incluyeron entre 9 y 50 artículos originales, y un número de pacientes que osciló entre 2.083 y 8.206. En general, estos MA informaron de una buena exactitud diagnóstica, con AUROC entre 84-87% para F $\geq$ 2, 88-89% para F $\geq$ 3 y 93-96% para cirrosis. La sensibilidad y especificidad fue de 70-79% y 78-84%, respectivamente, para F $\geq$ 2 y de 83-87% y 89-95%, respectivamente, para cirrosis. En estos estudios se emplearon diferentes cut-offs que oscilaron entre 7,3-7,9 kPa para F $\geq$ 2 y 13,0-15,6 kPa para cirrosis.

También se incluyeron 2 MA sobre pSWE que demostró una buena capacidad diagnóstica con valores de AUROC que oscilaron de 84-87% para F $\geq$ 2, 89-91% para F $\geq$ 3 y 92-93% para F4. Igual que consideraron para la TE, los autores concluyeron que la pSWE era especialmente útil para descartar cirrosis. En estos estudios se emplearon varios puntos de corte: 1,34-1,53 m/s para F $\geq$ 2, 1,55-1,61 m/s para F $\geq$ 3 y 1,80-1,87 m/s para cirrosis. Otro MA<sup>71</sup> analizado en esta revisión, constató que las dos técnicas pSWE, la VTQ y ElastPQ, alcanzaban resultados similares para detección y estadificación de fibrosis.

Sólo encontraron un MA<sup>48</sup> que comparaba la efectividad diagnóstica de TE y pSWE, cuyos resultados mostraron que ambas técnicas eran similares, por lo que podrían emplearse ambas para el estudio de fibrosis hepática con resultados equivalentes. En cuanto a la 2D-SWE, los autores señalaron que la efectividad era similar o incluso superior a la de la TE para el estudio de F2 y F3, y com-

parables para cirrosis. Analizaron un MA (en ese momento publicado como abstract y que en 2018 se ha publicado como artículo<sup>72</sup>) que recogía la efectividad de la 2D-SWE en 1.340 pacientes con enfermedad hepática crónica. Encontraron que la exactitud diagnóstica era del 86% para  $F \geq 2$ , 91% para  $F \geq 3$  y 95% para cirrosis. Los cut-offs óptimos fueron 7,1 kPa para F2, 9,2 kPa para F3 y 13,5 kPa para cirrosis. Igual que TE y pSWE, la 2D-SWE demostró su mayor rendimiento diagnóstico para la exclusión de cirrosis. Y en comparación a la TE, no se encontraron diferencias significativas entre ambos métodos. Finalmente, los autores se refirieron a los estudios que comparaban las tres técnicas en la misma población y señalaron que sus resultados eran comparables entre sí. Por todo esto, en esta revisión se concluyó que el uso de 2D-SWE podría ser equivalente al de TE.

<b>Tabla 1. Principales características de los MA de TE y elastografía basada en la FRA en estudio de fibrosis hepática.</b>						
Autor, año País	Periodo de tiempo que abarca la búsqueda	Fuentes de información consultadas	Criterios de inclusión	Valoración de la calidad de los estudios incluidos	Número de estudios incluidos. Diseño de los estudios	Interpretación de la elastografía. Estándar diagnóstico.
Bota y cols <sup>48</sup> , 2013, Rumanía.	Hasta el 31 de mayo de 2012.	PubMed, Lilacs, Scopus, Cochrane Library, Embase y Medscape.	Objetivo: comparar ARFI vs TE en la evaluación de fibrosis hepática. Test de referencia: biopsia hepática. Disponibilidad de datos para construir la tabla 2x2.	Sí, QUADAS-2.	13 (2 eran abstracts)	
Shang y cols <sup>49</sup> , 2016, Guangzhou, China.	Hasta octubre de 2015.	PubMed, Scopus, Cochrane Library, Embase, Web of Science, Google Scholar. Listado de referencia de estudios relevantes.	Objetivo: estudiar el rendimiento diagnóstico de la SWSI en fibrosis hepática. También compararon SWSI vs TE en la evaluación de fibrosis hepática. Test de referencia: biopsia hepática. Estudios publicados sólo en inglés.	Sí, QUADAS-2.	5 estudios compararon SWSI y TE (sólo 4 se incluyeron para MA).	

ARFI: Impulso de Fuerza de Radiación Acústica, FRA: Fuerza de Radiación Acústica, MA: meta-análisis, QUADAS: *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*, SWSI: *Shear Wave Speed Imaging*, TE: Elastografía de transición.

Tabla 2. Resultados de los MA de TE y elastografía basada en la FRA en estudio de fibrosis hepática.									
Autor, año País	N	Se agregada (IC 95%)	Sp agregada (IC 95%)	LR positivo agregado (IC 95%)	LR negativo agregado (IC 95%)	DOR agregado (IC 95%)	Área bajo la curva SROC (IC 95%)	Estudio del sesgo de publicación.	
Bota y cols <sup>46</sup> , 2013, Rumanía.	1.163 pacientes	Para F≥2: ARFI TE 0,74 (0,66-0,81) 0,83 (0,75-0,89) 0,84 (0,72-0,83)	Para F≥2: ARFI TE 0,83 (0,75-0,89) 0,84 (0,75-0,90)	4,29 (2,89-6,37) 0,31 (0,24-0,41) 4,79 (2,92-7,88)	0,26 (0,19-0,35)	13,5 (7,6-24,0) 18,3 (8,8-38,1)	Para F≥2: ARFI TE 0,85 (0,82-0,88) 0,87 (0,83-0,89)	Se descartó la presencia de sesgo de publicación mediante el funnel plot.	
Shang y cols <sup>49</sup> , 2016, Guangzhou, China.		Para F≥2: SWSI TE 0,87 (0,79-0,92) 0,89 (0,80-0,94)	Para F=4: ARFI TE 0,87 (0,81-0,91) 0,87 (0,82-0,91)	6,48 (4,43-9,49) 0,15 (0,09-0,24) 6,79 (4,68-9,84)	0,13 (0,07-0,24)	42,9 (21,1-87,1) 51,9 (21,4-125,7)	Para F=4: ARFI TE 0,93 (0,91-0,95) 0,93 (0,91-0,95)	Los funnel plots no mostraron asimetría y se descartó la presencia de sesgo de publicación (p=0,9).	

ARFI: Impulso de Fuerza de Radiación Acústica, F≥2: fibrosis significativa, F≥3: fibrosis avanzada, F=4: cirrosis, FRA: Fuerza de Radiación Acústica, MA: meta-análisis, IC 95%: intervalo de confianza al 95%, Se: sensibilidad, Sp: especificidad, SROC: summary receiver operating characteristic, TE: Elastografía de transición.

## IETS seleccionados

- A partir de un IETS elaborado para el **Medical Services Advisory Committee** (MSAC, Australian Government)<sup>51</sup> con fecha de marzo de 2016 se decidió que, ante la evidencia disponible, la TE para diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con HCC o HCB no sería financiada desde el sistema público. Se reconocía la capacidad para diagnosticar la cirrosis pero la TE no modificaba el manejo clínico ni mejora los resultados en salud de los pacientes. Para aquellos con HCC, el documento de consenso<sup>75</sup> de manejo de pacientes con HCC recomendaba el tratamiento de todos, no sólo de aquellos que tuvieran fibrosis significativa, por lo que consideraron que el uso de TE no influía la toma de decisiones en estos pacientes. MSAC reconocía que la TE aportaba información sobre el pronóstico y que era capaz de predecir complicaciones como CHC, cirrosis o HTP. También reconoció la seguridad de la TE. MSAC consideró que el coste-efectividad incremental por añadir la realización de la TE a la práctica clínica no era aceptable: el ratio coste-efectividad incremental (ICER, Incremental Cost-Effectiveness Ratio) era de \$148,044 por QALY (año de vida ajustado por calidad) ganado, y mostró su preocupación por el hecho de que la TE pudiera utilizarse en otras patologías hepáticas como NAFLD o ALD, para las que no existía evidencia sobre su efectividad diagnóstica.
- NICE elaboró un informe sobre el dispositivo **Virtual Touch Quantification**, de Siemens, para diagnóstico y monitorización de la fibrosis hepática en pacientes adultos o niños con **HCB o HCC**<sup>52</sup>. Compararon su efectividad con la TE y consideraron la biopsia hepática como test de referencia. Para la clasificación de la fibrosis emplearon la escala Metavir. Otras medidas de resultado fueron referentes a calidad de vida, estancia hospitalaria, eventos adversos relacionados con el uso de la VTQ; además, realizaron un análisis de costes. Este IETS se publicó en 2015. La evidencia analizada a partir de 7 estudios con pacientes con HCC y 3 con pacientes con HCB parece suficiente para demostrar que esta tecnología tiene una capacidad diagnóstica similar a la TE para diagnóstico de fibrosis hepática, con la ventaja añadida de aportar una imagen y con ello poder seleccionar áreas de mayor sospecha de fibrosis y/o malignidad. En cambio, no existe evidencia que demuestre su utilidad en la monitorización de fibrosis. Podría ser particularmente útil en aquellos hospitales que no tienen acceso a la TE para valorar el grado fibrosis y tomar la decisión clínica de iniciar el tratamiento, evitando con ello realizar un considerable número de

biopsias y reduciendo así los potenciales riesgos que esta prueba invasiva conlleva. Se recomendó como la opción más coste efectiva en aquellos centros de Reino Unido que no dispusieran de TE. Se incluía un modelo de costes y análisis de sensibilidad basado en un árbol de decisión desde la perspectiva del *National Health Service* (NHS) y la perspectiva social, y utilizando precios del 2013, y se constató que la tecnología permitía un ahorro de costes, independientemente de que fuera necesario o no la compra conjunta con el equipo Siemens Acuson de ultrasonidos, evitando unos costes de £53 y £57 por paciente, en comparación a la TE y de £434 y £438 en comparación a la biopsia (la segunda cifra, si era necesario la compra del equipo de ecografía).

- El IETS de **Brenner**<sup>56</sup> para la Health Quality Ontario publicado en noviembre de 2015 estudiaba la exactitud diagnóstica y utilidad clínica de la TE en fibrosis hepática y esteatosis (TE con CAP) en pacientes con VHC, VHB, NAFLD, ALD o enfermedad colestática. Además, compararon la efectividad diagnóstica de la TE con FibroTest y ARFI. Para la elaboración de este informe, los autores realizaron una búsqueda en Medline y Embase, a través de Ovid, y en bases de datos de Medicina Basada en la Evidencia con el fin de recuperar la literatura publicada a texto completo hasta octubre de 2014. Realizaron una revisión de revisiones seleccionando 14 RS, publicadas entre 2007 y 2014, que incluían 150 estudios primarios. Frente a la biopsia hepática, 11 RS comprobaron que la TE presentaba una buena capacidad diagnóstica, comparable a la que ofrece la biopsia, por lo que los autores concluyeron que la TE era una alternativa no invasiva a la biopsia. Ni FibroTest ni ARFI presentaron una capacidad diagnóstica superior a TE. Ninguna de las RS incluidas en este informe estudiaba la utilidad clínica de la TE.
- IETS de **Steadman y cols**<sup>54</sup> en la **Universidad de Calgary (Alberta, Canadá)** sobre TE en adultos con enfermedad hepática crónica, que fue publicado un año después, en 2013, en una revista<sup>55</sup>. En este informe se estudió la efectividad diagnóstica de la TE frente a la biopsia a partir de una revisión de la literatura publicada entre 2001 y junio de 2011, seleccionando un total de 57 artículos originales. El AUROC de la TE para clasificar la fibrosis fue de 0,88 (IC 95%: 0,84-0,91) para  $F \geq 2$  (n=45 estudios), 0,92 (IC 95%: 0,89-0,94) para  $F \geq 3$  (n=35) y 0,94 (IC 95%: 0,91-0,96) para  $F=4$  (n=49). El meta-análisis descartó la presencia de sesgo de publicación (test de Egger para  $F \geq 2$ : p=0,22;  $F \geq 3$ : p=0,51 y  $F=4$ : p=0,20). Para  $F \geq 2$ , para HCB, la sensibilidad fue de 0,77 y la especificidad de 0,72; para HCC, la sensibilidad fue de 0,76 y la especificidad de 0,86;



para NAFLD, la sensibilidad fue de 0,77 y la especificidad de 0,75; y para pacientes trasplantados, la sensibilidad fue de 0,88 y la especificidad de 0,85. Para  $F \geq 3$ , para HCB, la sensibilidad fue de 0,83 y la especificidad de 0,88 y para HCC, la sensibilidad fue de 0,81 y la especificidad de 0,91. Y para  $F=4$ , para HCB, la sensibilidad fue de 0,67 y la especificidad de 0,87; para HCC, la sensibilidad fue de 0,85 y la especificidad de 0,91; y para NAFLD, la sensibilidad fue de 0,92 y la especificidad de 0,95.

En este informe se incluyó un análisis de coste-efectividad que constató que para los tres estadios de fibrosis significativa, avanzada y cirrosis, la TE era una alternativa coste-efectiva frente a la biopsia. Por todo ello, los autores recomendaron la implementación sistemática de la TE como prueba diagnóstica para el estudio de la fibrosis hepática.

- El **Informe de respuesta rápida de la CADTH** sobre la efectividad clínica, exactitud diagnóstica y coste-efectividad de ARFI en pacientes con fibrosis por **HCC**<sup>2</sup>, publicado en 2016, actualizaba otro previo del 2012. Para su elaboración, se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura publicada desde enero de 2012 a marzo de 2016, en inglés. Y como población de estudio, consideraron a todos los pacientes con HCC, de cualquier edad. Los autores extrajeron los datos de sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios originales o RS incluidos. No realizaron meta-análisis de estos resultados. A partir de los 17 estudios seleccionados sobre exactitud diagnóstica comprobaron que ARFI y la biopsia hepática eran métodos diagnósticos de comparable efectividad. Además, 4 de estos estudios encontraron que ARFI presentaba resultados similares a la TE en el diagnóstico de fibrosis hepática. No encontraron ningún artículo sobre efectividad clínica ni guías clínicas. Y en cuanto al coste-efectividad de ARFI, los autores reconocieron que el único estudio incluido en el informe no contemplaba las recientes opciones terapéuticas y que, por lo tanto, el análisis de costes realizado en dicho artículo no reflejaría la práctica clínica actual y no se podría tomar como referencia.
- El **Informe de respuesta rápida de la CADTH** estudió la efectividad clínica, exactitud diagnóstica y coste-efectividad de ARFI en pacientes de cualquier edad con fibrosis por **HCB**<sup>76</sup>. Los autores extrajeron los datos de sensibilidad y especificidad de cada uno de los estudios originales o RS incluidos. No realizan meta-análisis de estos resultados. A partir de los 11 estudios de exactitud diagnóstica, los autores concluyeron que ARFI presentaba resultados de efectividad diagnóstica similares a la biopsia hepática para evaluar fibrosis y cirrosis.

Cinco de estos estudios comparaban ARFI y TE y los autores constataron que ambas pruebas presentaban una capacidad diagnóstica similar para estudiar la fibrosis hepática. Sólo seleccionaron un estudio de coste-efectividad de ARFI pero debido a que no contemplaba las terapias más actuales las conclusiones alcanzadas en este informe podrían no ser válidas. No se encontraron estudios sobre utilidad clínica ni guías de práctica clínica sobre ARFI.

## Recomendaciones o guías clínicas

- Según la nueva guía<sup>25,62</sup> de la **EFSUMB**, de 2017, sobre el uso de la elastografía en pacientes con HCC, tanto la TE como la pSWE y la 2D-SWE podría utilizarse para determinar la severidad de la fibrosis hepática, especialmente para descartar cirrosis. No se recomienda utilizar la SWE para monitorizar la respuesta al tratamiento. En pacientes con HCB, las tres tecnologías se podrían utilizar para diagnosticar cirrosis, y en los portadores de VHB inactivo, la TE podría ayudar a descartar fibrosis hepática. La TE también puede emplearse para excluir cirrosis en pacientes con NAFLD y con ALD.

Los niveles de fibrosis cuyo diagnóstico tiene relevancia clínica son la detección de fibrosis significativa (F2) y cirrosis (F=4). Algunos valores de corte en pacientes sanos oscilarían entre 4,4-5,5 kPa para la TE, entre 1,07-1,16 m/s con pSWE y entre 4,5-5,5 con SWE. Es importante tener en cuenta que los resultados en kPa de la TE, pSWE y la SWSI no son comparables entre sí<sup>25,63</sup> y, además, que los valores de corte pueden depender de la etiología de enfermedad hepática.

Para las diferentes formas de elastografía se recomienda un ayuno mínimo de 2 horas, aunque para evitar una sobreestimación del nivel de fibrosis sería más conveniente un ayuno más prolongado. Se debería descartar previamente la presencia de los principales factores de confusión como inflamación (niveles de AST y/o ALT >5 veces los niveles normales), colestasis obstructiva, congestión hepática, hepatitis aguda y enfermedades hepáticas infiltrativas, que cursan todas ellas con incremento de la fibrosis hepática.

Para pacientes con HCC de países en los que no es posible llevar a cabo el tratamiento de todos ellos, la TE se acepta como el método para identificar a aquellos candidatos a tratamiento y resulta coste-efectiva frente a la biopsia, y en países con recursos limitados, se recomendaría el uso de ciertos marcadores biológicos como el APRI. En pacientes con NAFLD en riesgo de progresión o de complicaciones, se recomienda la TE como opción coste-efectiva.

En esta guía se terminaba señalando la necesidad de realizar estudios de amplias cohortes de pacientes con enfermedades hepáticas de diferentes etiologías y determinar los mejores cut-offs. Es muy probable que el uso combinado de la elastografía con tests biológicos mejoran la exactitud en la evaluación de estos pacientes.

- Las recomendaciones de la **AGA**<sup>7,8</sup> sobre el papel de la TE en la evaluación de la fibrosis hepática se recogieron en una publicación reciente, del año 2017. Para la elaboración de esta guía se ha incorporado la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Para pacientes con HCC y con NAFLD, se recomienda la selección del cut-off de 12,5 kPa con el fin de minimizar el número de falsos negativos de cirrosis (aunque se clasifica, según GRADE, como recomendación de baja calidad de evidencia), considerando que un diagnóstico erróneo por resultados falsos negativos ocasionaría un mayor perjuicio al paciente que un sobrediagnóstico. Para pacientes con HCB, se recomienda un cut-off de 11,0 kPa para diagnosticar cirrosis (también se clasifica, según GRADE, como recomendación de baja calidad de evidencia).
- La **EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines**<sup>16</sup> recomienda que todos los pacientes con HCC sean sometidos a screening utilizando TE para excluir cirrosis hepática, y en aquellos en los que se sospechara cirrosis, sería preciso screening para descartar la presencia de HTP y CHC. Esta guía acepta el uso de tests no invasivos para el estudio de pacientes con HCC, indicando la realización de biopsias sólo en aquellos con diagnósticos dudosos o discordantes o si el origen es diferente al VHC. No recomiendan utilizar TE para el seguimiento del tratamiento en pacientes sin cirrosis porque su uso no va a modificar el tratamiento. Por el contrario, sí consideran relevante la monitorización de pacientes cirróticos puesto que una mejoría en el estadio de fibrosis supondría un cambio en el pronóstico. Se han propuesto diferentes puntos de corte y estas diferencias en los puntos de corte pueden ser debidas, según señalaron los autores, al sesgo de espectro. En general, se propone un cut-off de 13 kPa para diagnóstico de cirrosis, pero se insiste en la necesidad de tener en consideración la prevalencia de la enfermedad en la población concreta que se vaya a estudiar. El rendimiento de la TE sería similar en HCC y HCB. Para pacientes con HCB que aún no han sido tratados, la guía propone realizar TE utilizando un cut-off de 6 kPa para excluir F2, un cut-off de 9 kPa (y niveles normales de transaminasas) para diagnóstico de F $\geq$ 3 y un cut-off de 12 kPa (y elevación de los niveles de transaminasas) para cirrosis. En pacientes con NAFLD, se recomienda el screening de fibrosis en casos de

síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2 y la utilización de TE y biomarcadores séricos para identificar a los pacientes con bajo riesgo de fibrosis severa o cirrosis.

Para la pSWE su mayor rendimiento sería en el diagnóstico de pacientes con cirrosis, con una AUROC de 0,81-0,99, mientras que para fibrosis significativa la AUROC sería de 0,77-0,94. Tanto pSWE como 2D-SWE tendrían mayor rendimiento diagnóstico para cirrosis. Ambas están más validadas para HCC que para otras patologías hepáticas. Una de las preguntas de investigación de esta guía comparaba el rendimiento diagnóstico de la TE frente a las otras pruebas elastográficas pSWE y 2D-SWE. Revisaron los estudios comparativos existentes en la literatura y comprobaron que aunque en la mayoría se ofrecían resultados similares para las tres tecnologías, algunos artículos mostraban datos contradictorios.

- Ferraioli y cols<sup>63</sup> publicaron en 2015 la guía sobre elastografía por ultrasonidos en hígado, de la **WFUMB**. En resumen, consideraron que la TE se ha validado en pacientes con hepatitis crónica viral, especialmente en la HCC y se puede utilizar como primera prueba diagnóstica para estadificar la fibrosis hepática, mientras que para otras patologías es aún necesario realizar otros estudios para confirmar su utilidad. El uso combinado de TE y biomarcadores séricos aumentaría su efectividad en casos de HCC; aunque reconocieron que tampoco este punto está confirmado para otras etiologías. También se dice en esta guía que la TE es especialmente útil para detectar fibrosis, para lo cual es el método no invasivo estándar. Por otro lado, parece que la TE se podría emplear para monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral y para estimar el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica. La TE no podría utilizarse como prueba sustituta de la gastroscopia en el estudio de varices esofágicas.

Según recomienda esta misma guía, pSWE y SWE se podrían utilizar para evaluar la severidad de la fibrosis hepática en HCC, aunque reconocían que la evidencia era escasa para la SWE. Ambas técnicas serían más exactas para detectar cirrosis que otros niveles de fibrosis.

- Entre las recomendaciones alcanzadas en la **conferencia de consenso de la Society of Radiologists**<sup>18</sup> se decía que la TE, la pSWE y la 2D-SWE serían equivalentes como pruebas diagnósticas de fibrosis hepática. Recomendaron interpretar los resultados utilizando dos cut-offs, uno para seleccionar a los pacientes de bajo riesgo de fibrosis significativa, que no requerirían seguimiento, y otro cut-off para seleccionar a aquellos pacientes de alto riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis, que requieren diferente manejo clínico. Para pacientes

con resultados intermedios, se hace imprescindible recurrir a la realización de otras pruebas diagnósticas.

- **La Sociedad Japonesa de Ultrasonidos en Medicina** (*Japan Society of Ultrasonics in Medicine, JSUM*)<sup>32</sup> también elaboró una guía de uso de la elastografía para estudiar el grado de fibrosis hepática. No incluye recomendaciones clínicas, sino que se refiere a los aspectos tecnológicos y de cómo realizar la TE.



# Discusión

Este informe se realiza con el objetivo de comparar la efectividad diagnóstica de la TE y otras modalidades elastográficas basadas en la FRA (ARFI Imaging, pSWE y SWE) para estudiar el grado de fibrosis hepática, en pacientes con enfermedad hepática crónica. También se ha revisado la seguridad de estas formas elastográficas en su aplicación a estos pacientes. Para ello se ha realizado una revisión de las RS y los MA que comparaban estas modalidades elastográficas, así como de los IETS, principales guías clínicas o documentos de recomendaciones de Sociedades científicas donde se analizaban aspectos de efectividad diagnóstica o utilidad clínica de estas pruebas diagnósticas en población con HCC, HCB, NAFLD o ALD.

La revisión de la literatura seleccionada para este informe ha permitido comprobar que para la detección y estadificación del grado de fibrosis hepática, estas técnicas elastográficas basadas en la FRA y la TE alcanzarían un valor diagnóstico muy similar. La literatura parece confirmar es que estas técnicas ayudarían a diagnosticar la presencia de fibrosis significativa pero que resultan especialmente útiles para descartar cirrosis. De esta manera, la principal aplicación clínica podría ser la reducción en el número de biopsias hepáticas. No obstante, la experiencia y los estudios secundarios publicados que comparan el rendimiento diagnóstico de estas técnicas son aún muy escasos. Sólo hemos localizado dos MA que compararan estas pruebas diagnósticas. En uno de ellos<sup>48</sup> se comparaba ARFI con TE y se encontró que ambas técnicas tenían una capacidad diagnóstica similar para  $F \geq 2$  y para cirrosis. El cut-off medio óptimo para ARFI para la detección de  $F \geq 2$  fue  $1,30 \pm 0,07$  m/s y para cirrosis  $1,80 \pm 0,16$  m/s. El segundo MA<sup>49</sup> incluyó que SWSI era significativamente mejor que la TE para el diagnóstico de fibrosis significativa, además de que la SWE presentaba la ventaja de mostrar una imagen y no sólo el resultado numérico. El valor de corte óptimo para detección de  $F \geq 2$  fue  $7,9 \pm 1,1$  kPa y para cirrosis,  $11,4 \pm 2,0$  kPa para la SWSI. La RS que comparaba varias técnicas elastográficas para estudio de fibrosis hepática en niños<sup>47</sup>, las consideró como pruebas válidas para discriminar entre cirrosis y ausencia de fibrosis pero se reconocía la limitación de la elastografía para diferenciar entre los diferentes niveles de fibrosis debido al solapamiento de los resultados entre los niveles de F0-F1 y fibrosis significativa.

Para el diagnóstico de fibrosis por ALD, la RS<sup>68, 69</sup> de la Cochrane estudió la efectividad diagnóstica sólo de la TE. A partir del análisis de 14 artículos, con 834 pacientes, los autores concluyeron que la TE sería útil para excluir cirrosis y fibrosis severa cuando el resultado de la prueba era negativo, y en estos casos se podría evitar la realización de biopsias, cuando

la probabilidad pre-test de cirrosis no es muy alta. En cambio, cuando la probabilidad es alta, el diagnóstico clínico podía ser suficiente y no sería necesario utilizar otras pruebas, tampoco la TE. Por otro lado, consideraron que la TE no era adecuada para confirmar la presencia de fibrosis, posiblemente debido al incremento de actividad inflamatoria en los pacientes con consumo activo de alcohol y aumento del flujo sanguíneo en la circulación portal. En la revisión crítica de la literatura realizada por Friedrich-Rust y cols<sup>9</sup> se incluyeron varios MA sobre cada una de estas técnicas elastográficas por separado y sólo un MA que comparaba la TE y pSWE, que confirmó resultados similares entre ambas pruebas. También la efectividad de la 2D-SWE era comparable a la TE para cirrosis, y similar o incluso superior a la TE para el estudio de F2 y F3.

En los seis IETS incluidos para este informe, se han estudiado sólo las técnicas TE y pSWE (denominada ARFI en los informes de la CADTH). Algunos informes se han centrado en patologías concretas mientras que otros se refieren a la fibrosis en general; algunos han incluido evaluación económica. Las conclusiones alcanzadas han sido desiguales. Para MSAC<sup>51</sup>, aunque la evidencia existente reconocía la capacidad de la TE para diagnosticar la cirrosis, esta prueba no modificaba el manejo clínico ni mejoraba los resultados en salud de los pacientes, por lo que se decidió que la TE para diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con HCC ni HCB no sería financiada desde el sistema público. NICE centró su IETS<sup>52</sup> en comparar la VTQ con TE en el estudio de fibrosis en pacientes con HCC o HCB y concluyó que la evidencia encontrada demostraba que ambas tenían una capacidad diagnóstica similar, aunque VTQ tenía la ventaja añadida de aportar una imagen. En cambio, no recomendaron la VTQ para monitorización de fibrosis dada la ausencia de evidencia que demostrara su utilidad en esta indicación clínica. Este informe, NICE recomendó la VTQ como la opción más coste efectiva en aquellos centros de Reino Unido que no dispusieran de TE. El IETS para la Health Quality Ontario<sup>56</sup> concluía diciendo que la TE presentaba una buena capacidad diagnóstica, comparable a la que ofrece la biopsia, por lo que consideraron que la TE era una alternativa no invasiva a la biopsia. En cambio, ni FibroTest ni ARFI presentaron una capacidad diagnóstica superior a TE.

Steadman y cols<sup>54</sup> publicaron un IETS sobre la TE para diagnóstico de fibrosis de diferentes etiologías, en adultos, y encontraron que para los tres estadios de fibrosis significativa, avanzada y cirrosis, la TE era una alternativa coste-efectiva frente a la biopsia. Por todo ello, los autores recomendaron la implementación sistemática de la TE como prueba diagnóstica para el estudio de la fibrosis hepática. Desde la CADTH estudiaron el papel de ARFI en pacientes con HCC y HCB, en sendos IETS<sup>2,76</sup>. En ambos concluyeron que ARFI y la biopsia hepática eran métodos diagnósticos de comparable



efectividad, y que ARFI presentaba resultados similares a la TE en el diagnóstico de fibrosis hepática.

Para este informe se han recogido y analizado diversos documentos de recomendaciones de varias sociedades científicas. La EFSUMB considera que en pacientes con HCC y HCB, tanto la TE como la pSWE y la 2D-SWE podrían utilizarse para determinar la severidad de la fibrosis hepática, especialmente para descartar cirrosis<sup>25,62</sup>, y que en países en los que no es posible llevar a cabo el tratamiento de todos los pacientes con HCC, la TE se aceptaría como el método para identificar a aquellos candidatos a tratamiento. También concluyen que resulta coste-efectiva frente a la biopsia. No se recomienda utilizar la SWE para monitorizar la respuesta al tratamiento. Además, consideran que la TE se podía emplear para excluir cirrosis en pacientes con NAFLD y con ALD. En la guía de la AGA<sup>7,8</sup> se recomienda que para pacientes con HCC y con NAFLD, se elija un cut-off de 12,5 kPa con el fin de minimizar el número de falsos negativos de cirrosis y para pacientes con HCB, un cut-off de 11,0 kPa para diagnosticar cirrosis. La guía elaborada por la EASL-ALEH<sup>16</sup> recomienda que todos los pacientes con HCC sean sometidos a screening utilizando TE para excluir cirrosis hepática pero no recomiendan utilizar TE para el seguimiento del tratamiento en pacientes sin cirrosis porque su uso no va a modificar el tratamiento. En esta guía se propone un cut-off de 13 kPa para diagnóstico de cirrosis, pero se insiste en la necesidad de tener en cuenta la prevalencia de la enfermedad en la población concreta que se vaya a estudiar. En cuanto a la pSWE y 2D-SWE, ambas parecen tener mayor rendimiento diagnóstico para cirrosis. Y respecto a los estudios comparativos entre las tres tecnologías, la guía señala que aunque en la mayoría se ofrecían resultados similares para las tres tecnologías, algunos artículos mostraban datos contradictorios. La guía elaborada por la WFUMB<sup>63</sup> concluye considerando que la TE se puede utilizar como primera prueba diagnóstica para estadificar la fibrosis hepática en pacientes con HCC, mientras que para otras patologías resulta necesario realizar otros estudios para confirmar su utilidad. Por otro lado, consideran que la TE se podría emplear para monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral y para estimar el pronóstico en pacientes con enfermedad hepática crónica, y se descartaba como prueba sustituta de la gastroscopia en el estudio de varices esofágicas. En cuanto a la pSWE y SWE en esta guía se menciona su utilidad para evaluar la severidad de la fibrosis hepática en HCC, reconociendo que la evidencia es escasa. Una de las conclusiones de la conferencia de consenso de la Society of Radiologists<sup>18</sup> es que la TE, la pSWE y la 2D-SWE se pueden considerar como pruebas diagnósticas equivalentes para estudiar la fibrosis hepática. Además, se recomienda el uso de dos cut-offs, uno para seleccionar a los pacientes de bajo riesgo de fibrosis significativa, que no requerirían segui-

miento, y otro para seleccionar a los pacientes de alto riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis, que requerirían diferente manejo clínico.

La disponibilidad e implementación de los equipos de TE y la experiencia existente en la práctica clínica con la TE es mucho mayor que con las demás técnicas elastográficas, por eso la pSWE y SWE se plantean y estudian como pruebas alternativas a la TE, con el fin de decidir si ante capacidades diagnósticas similares, interesaría implementarlas en los centros sanitarios puesto que suponen sólo la incorporación de un software añadido a los equipos ecográficos convencionales y no la compra de un dispositivo aparte como es la TE.

Por otro lado, algunos autores consideran que la SWE podría aportar más información que la TE dado que el tamaño del ROI que se puede seleccionar es mayor que con TE y pSWE<sup>9</sup>. Además, con aquellas modalidades que muestran una imagen y no sólo el resultado cuantitativo, será posible generar un mapa de elasticidad y realizar una ecografía convencional en la misma exploración visualizando el parénquima hepático y otras estructuras como la vena porta, el árbol biliar o el flujo sanguíneo hepático.

La utilización de terapias altamente efectivas y curativas para pacientes con HCC, ha llevado a un descenso en el uso de las técnicas diagnósticas para valorar la evolución de la fibrosis hepática en estos pacientes, pero algunos autores<sup>38</sup> advierten que, por el contrario, su utilización se verá incrementada en otras patologías como la HCB, la NAFLD o ALD.

Cada técnica elastográfica ofrece sus resultados en un rango de valores diferente pero, además, para cada nivel de fibrosis, la literatura revisada ha permitido comprobar que se utilizan numerosos puntos de corte. Para interpretar los resultados de las distintas pruebas elastográficas es totalmente imprescindible considerar, no sólo el resultado numérico ofrecido por la prueba, sino también la etiología de la enfermedad hepática, los posibles factores confusores presentes en cada paciente y la probabilidad pre-test de cirrosis en la población de estudio.

En general, las técnicas elastográficas basadas en ultrasonidos son pruebas diagnósticas no invasivas, indoloras, seguras tanto para el paciente como para el profesional que las aplica. Además, se realizan en muy pocos minutos y ofrecen sus resultados en tiempo real o casi inmediatamente.

Las técnicas elastográficas permiten estudiar amplias áreas del hígado recogiendo información de un volumen mucho mayor que el estudiado con la biopsia percutánea. Todas estas técnicas han demostrado una alta reproducibilidad, con cifras de acuerdo intra e interobservador superiores al 85%<sup>77,78</sup>.

Algunos elementos que pueden limitar la realización de las pruebas son la obesidad y ascitis. La primera se ha intentado resolver mediante el empleo de sondas concretas que permiten el estudio a mayor profundidad desde la superficie corporal. Así, en el caso de la TE se espera confirmar los

buenos resultados que la sonda XL parece estar ofreciendo en pacientes con sobrepeso u obesidad. La ascitis sería un factor limitante sólo para la TE mientras que las otras técnicas elastográficas que miden la velocidad de las ondas de corte no se ven afectadas por la presencia de ascitis.

Ante cualquier prueba elastográfica utilizada para el estudio de fibrosis hepática es importante tener en cuenta otros factores que pueden ocasionar incrementos en la rigidez hepática y que, por tanto, su presencia se traduciría en incrementos en el valor obtenido en la prueba, que supondrían una sobreestimación de la fibrosis hepática<sup>9</sup>. Entre estos factores de confusión destacan el incremento de la ALT en hepatitis aguda o crónica, la actividad histológica necroinflamatoria, el incremento de la presión venosa central, la congestión hepática o la colestasis intra o extrahepática.

Por otro lado, tal como se recoge en las revisiones de Friedrich-Rust y cols<sup>9</sup> y en la guía de la EASL-ALEH<sup>16</sup>, cuando se evalúan pruebas de diagnóstico para estudiar el grado de fibrosis hepática, es muy importante tener en cuenta varios aspectos metodológicos. Por un lado, la ausencia de un test de referencia perfecto, pues la biopsia hepática se ha asociado con errores de clasificación en hasta un 25% de casos en comparación con la biopsia de muestra tomada por cirugía. Por otro lado, que es fundamental valorar la posibilidad de sesgo de espectro, es decir, que para cada nivel de fibrosis, la prevalencia de la enfermedad puede ser diferente y por ello, el rendimiento de las pruebas diagnósticas podría estar sobrevalorado. Además, en algunos casos se comparan pruebas diagnósticas que no se han realizado en el mismo paciente, y estas comparaciones indirectas pueden llevar a errores en la valoración de las pruebas, aún más si no se realizan los ajustes metodológicos y estadísticos pertinentes. También es preciso resaltar que en la mayoría de los estudios donde se compara la TE con biomarcadores séricos se realiza un análisis por protocolo y no por intención de diagnosticar, por lo que es muy probable que se sobreestime el rendimiento diagnóstico de la TE. Y como se ha mencionado anteriormente, resulta determinante en el resultado analizar si puede estar influido por factores de confusión que puedan alterar la elasticidad tisular pero que no correspondan a fibrosis hepática.

En pacientes con fibrosis hepática, la elastografía se puede contemplar como una buena alternativa diagnóstica en aquellos que necesitan monitorización de la fibrosis, con el fin de evitar la realización de biopsias sucesivas en los años de seguimiento. Con esto, sería posible incrementar la calidad de vida de los pacientes y se podrían reducir los costes asociados.

Además del valor diagnóstico de la elastografía para el estudio de fibrosis hepática, en la literatura se han encontrado numerosos artículos que reflejarían la utilidad pronóstica de la elastografía para predecir el desarrollo de algunas complicaciones asociadas a la evolución de la fibrosis como la hipertensión portal, las varices esofágicas o el CHC<sup>22-24,79</sup>, aunque

con resultados no concluyentes por lo que no existe consenso sobre su utilidad. La TE es, por el momento, la técnica más utilizada para predecir complicaciones hepáticas y mortalidad, aunque los resultados no siempre han resultado exactos y existe bastante controversia<sup>9</sup>.

# Conclusiones

## Sobre la literatura revisada

La evidencia disponible en RS, MA e IETS sobre el rendimiento diagnóstico comparativo entre la TE, la pSWE y SWE en el estudio del grado de fibrosis hepática es muy escasa.

En los últimos años se han desarrollado diversas guías clínicas por parte de Sociedades científicas con el fin de clarificar la terminología y los fundamentos básicos de cada una de las técnicas elastográficas, y han establecido recomendaciones de uso de estas técnicas en diferentes patologías, incluyendo la fibrosis hepática en enfermedad hepática crónica.

En la literatura revisada se constata que la TE es la modalidad elastográfica con la que se tiene más experiencia en la práctica clínica y la más validada para el estudio de fibrosis hepática. La evidencia científica disponible hasta el momento sobre la efectividad diagnóstica de la TE muestra que el mayor rendimiento se alcanza en la exclusión de cirrosis, aunque también se reconoce su papel para discriminar entre fibrosis significativa y ausencia de fibrosis. Es en pacientes con HCC donde más se ha validado la TE. Para el estudio de fibrosis hepática ocasionada por otras patologías como la HCB, la NAFLD y la ALD, la TE también resultaría útil especialmente para descartar cirrosis, aunque en estos casos es importante tener en cuenta la influencia de ciertos factores de confusión como la esteatosis sobre el resultado de la prueba.

La evidencia científica parece demostrar que otras alternativas elastográficas a la TE como las técnicas basadas en la FRA (ARFI, pSWE y SWE) tendrían una efectividad diagnóstica similar a la TE en el diagnóstico y estadiificación de la fibrosis. Han demostrado cierta capacidad diagnóstica para diferenciar entre fibrosis significativa y leve, pero su mayor utilidad clínica sería descartar la presencia de cirrosis. Igual que con la TE, estas otras técnicas elastográficas se han aplicado fundamentalmente en pacientes con HCC.

También podrían ser útiles para descartar cirrosis en pacientes con HCB, NAFLD y ALD, aunque en estos pacientes es preciso tener en cuenta otros factores de confusión que pueden interferir con más probabilidad que en casos de HCC en el resultado de las pruebas elastográficas.

Los resultados cuantitativos ofrecidos por las diferentes técnicas elastográficas no son comparables directamente entre sí, por lo que para el seguimiento de los pacientes se aconseja utilizar la misma prueba empleada con anterioridad.

La literatura revisada constata que existe una gran heterogeneidad entre las poblaciones estudiadas y la etiología de la enfermedad hepática.

Y que todavía no se han concretado los mejores puntos de corte de las diferentes técnicas elastográficas para cada grado de fibrosis.

Estas técnicas elastográficas son seguras para el paciente y para el profesional que las aplica. Aunque requieren de cierta curva de aprendizaje, en general, son de fácil uso y alta reproducibilidad. El resultado de estas pruebas se obtiene en tiempo real o prácticamente en el momento de la exploración. Su implementación en la práctica clínica se estima sencilla, utilizando un dispositivo concreto para la TE mientras que para las basadas en la FRA se emplearían los ecógrafos habituales, con un software específico para la elastografía.

Estas técnicas elastográficas tendrían relevancia clínica al evitar la realización de biopsias hepáticas, además de contribuir a la toma de decisiones terapéuticas sobre el momento de iniciar el tratamiento, especialmente la terapia antiviral, y podrían ser útiles para monitorizar la respuesta al mismo.

No existe consenso sobre la utilidad de las técnicas elastográficas en la monitorización de la fibrosis. Tampoco existe acuerdo en la literatura sobre el papel pronóstico de estas técnicas en pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis.

## Sobre futuras investigaciones

Son necesarios más estudios comparativos entre las tres técnicas, diseñados específicamente para analizar el valor diagnóstico de estas pruebas y teniendo en cuenta los requisitos necesarios para que sea posible un análisis riguroso metodológicamente, que permita alcanzar conclusiones sólidas y fiables sobre el rendimiento diagnóstico de cada una de ellas y el valor añadido que pudieran tener. Para esto se precisan estudios primarios con un número de pacientes adecuado, que se refieran a diferentes etiologías y distintas probabilidades pre-test de cirrosis, que permitan disponer de resultados en poblaciones diferentes, con distintas etiologías y diferentes probabilidades pre-tests para poder analizar el valor diagnóstico de cada prueba en los distintos escenarios.

Además, sería interesante realizar una revisión sistemática y meta-análisis de los resultados de todas estas técnicas aplicadas al estudio de fibrosis hepática, bien de comparaciones directas y si no las hubiera, de comparaciones indirectas, con la metodología adecuada para establecer la efectividad de cada técnica, estudiar si existen diferencias en el rendimiento diagnóstico en función de la enfermedad de base y concretar los cut-offs óptimos. También el meta-análisis podría contribuir a establecer la utilidad clínica y a determinar el valor pronóstico y de predicción de las posibles complicaciones y la posibilidad de muerte asociadas a la cirrosis y enfermedad hepática avanzada.

# Anexo I. Estrategia de búsqueda en PubMed

#1	Search ("Transient elastography" OR "Fibroscan")
#2	Search (ARFI OR "ARFI Imaging" OR "Acoustic Radiation Force Impulse Imaging")
#3	Search ("point shear wave quantification" OR "point shear wave speed measurement" OR "pSWE" OR "p-SWE" OR "ARFI Quantification" OR "VTQ" OR "ElastPQ")
#4	Search ("shear wave elastography" OR "shear wave elasticity imaging" OR "real-time shear wave elastography" OR SWE OR "shear wave speed imaging" OR "shear wave velocity measurement" OR "VTI" OR "VTIQ")
#5	Search ("supersonic shear imaging" OR "supersonic shear wave elastography" OR "Supersonic Imaging" OR "SSI")
#6	Search ("Elastography")
#7	Search ((liver fibrosis) OR (liver cirrhosis))
#8	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #7 Filters: Consensus Development Conference; Guideline; Meta-Analysis; Practice Guideline; Systematic Reviews; Publication date from 2013/01/01

Fecha de la última búsqueda: 2017/12/04.

Número total de referencias recuperadas en Pubmed: 104.





# Bibliografía

1. Swedish Council on Health Technology A. SBU Systematic Review Summaries *Transient Elastography with Suspected Fibrosis and Cirrhosis of the Liver* Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) Copyright (c) 2013 by the Swedish Council on Health Technology Assessment.; 2013.
2. CADTH. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis C: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines *Rapid Response Reports*. 2016.
3. Yu JH and Lee JI. Current role of transient elastography in the management of chronic hepatitis B patients. *Ultrasonography*. 2017;36:86-94.
4. Carrion JA, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, Planas R, Sola R and Fornis X. [Hepatic elastography. Position paper of the Catalan Society of Gastroenterology]. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:504-10.
5. Bedossa P, Dargere D and Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38:1449-57.
6. Poynard T, Lenaour G, Vaillant JC, Capron F, Munteanu M, Eyraud D, Ngo Y, M'Kada H, Ratzu V, Hannoun L and Charlotte F. Liver biopsy analysis has a low level of performance for diagnosis of intermediate stages of fibrosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10:657-63 e7.
7. Lim JK, Flamm SL, Singh S and Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017;152:1536-1543.
8. Singh S, Muir AJ, Dieterich DT and Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Elastography in Chronic Liver Diseases. *Gastroenterology*. 2017;152:1544-1577.
9. Friedrich-Rust M, Poynard T and Castera L. Critical comparison of elastography methods to assess chronic liver disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13:402-11.
10. Harris R, Harman DJ, Card TR, Aithal GP and Guha IN. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2:288-297.
11. Houot M, Ngo Y, Munteanu M, Marque S and Poynard T. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the

- diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43:16-29.
12. DeRobertis R, D'Onofrio M, Demozzi E, Crosara S, Canestrini S and Pozzi MR. Noninvasive diagnosis of cirrhosis: a review of different imaging modalities. *World J Gastroenterol*. 2014;20:7231-7241.
  13. Sporea I and Sirlu R. *Hepatic Elastography Using Ultrasound Waves*. University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania.: Benthan Science Publishers; 2012.
  14. Erman A, Sathya A, Nam A, Bielecki JM, Feld JJ, Thein HH, Wong WWL, Grootendorst P and Krahn MD. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2018;25:502-513.
  15. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammass MC and Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7:1303-1329.
  16. European Association for Study of L and Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63:237-64.
  17. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M and Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705-13.
  18. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, Myers RP, Wilson SR, Rubens D and Levine D. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015;276:845-861.
  19. Xia B, Wang F, Friedrich-Rust M, Zhou F, Zhu J, Yang H, Ruan W and Zeng Z. Feasibility and Efficacy of Transient Elastography using the XL probe to diagnose liver fibrosis and cirrhosis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11816.
  20. Asensio del Barrio C, Polo de Santos MM, Luengo Matos S, Sánchez Gómez L and 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.
  21. Kim G, Kim MY and Baik SK. Transient elastography versus hepatic venous pressure gradient for diagnosing portal hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and molecular hepatology*. 2017;23:34-41.

22. Cheng F, Cao H, Liu J, Jiang L, Han H, Zhang Y and Guo D. Meta-analysis of the accuracy of transient elastography in measuring liver stiffness to diagnose esophageal varices in cirrhosis. *Medicine*. 2018;97:e11368.
23. Li T, Qu Y, Yang B, Xue Y and Wang L. Evaluation of large esophageal varices in cirrhotic patients by transient elastography: a meta-analysis. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2016;108:464-72.
24. Pu K, Shi JH, Wang X, Tang Q, Wang XJ, Tang KL, Long ZQ and Hu XS. Diagnostic accuracy of transient elastography (FibroScan) in detection of esophageal varices in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2017;23:345-356.
25. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I and Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall Med*. 2017;38:e16-e47.
26. Nightingale K, Nightingale R, Palmeri M and Trahey G. Finite element analysis of radiation force induced tissue motion with experimental validation. *Ultrason Symp*. 1999;2:1319-1323.
27. Li DD, Guo LH, Xu HX, Liu C, Xu JM, Sun LP, Wu J, Liu BJ, Liu LN and Xu XH. Acoustic radiation force impulse elastography for differentiation of malignant and benign breast lesions: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:4753-4761.
28. Bruno C, Minniti S, Bucci A and Pozzi MR. ARFI: from basic principles to clinical applications in diffuse chronic disease-a review. *Insights Imaging*. 2016;7:735-746.
29. Bamber J, Cosgrove D, Dietrich CF, Fromageau J, Bojunga J, Calliada F, Cantisani V, Correas JM, D'Onofrio M, Drakonaki EE, Fink M, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Havre RF, Jenssen C, Klausner AS, Ohlinger R, Saftoiu A, Schaefer F, Sporea I and Piscaglia F. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 1: Basic principles and technology. *Ultraschall Med*. 2013;34:169-184.
30. Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB and Filice C. Shear wave elastography for evaluation of liver fibrosis. *JUltrasound Med*. 2014;33:197-203.
31. Ghajarzadeh M, Sodagari F and Shakiba M. Diagnostic accuracy of sonoelastography in detecting malignant thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:W379-W389.
32. Kudo M. JSUM Ultrasound Elastography Practice Guideline Liver. *Japan Society of Ultrasonics in Medicine*. 2013.

33. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, Fierbinteanu-Braticevici C, Strobel D, Takahashi H, Yoneda M, Suda T, Zeuzem S and Herrmann E. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. *Journal of viral hepatitis*. 2012;19:e212-9.
34. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, Myers RP, Wilson SR, Rubens D and Levine D. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology*. 2015;276:845-61.
35. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, Goodman ZD, Garcia-Tsao G, Rubin J, Garra B, Myers RP, Wilson SR, Rubens D and Levine D. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Ultrasound quarterly*. 2016;32:94-107.
36. Salzl P, Reiberger T, Ferlitsch M, Payer BA, Schwengerer B, Trauner M, Peck-Radosavljevic M and Ferlitsch A. Evaluation of portal hypertension and varices by acoustic radiation force impulse imaging of the liver compared to transient elastography and AST to platelet ratio index. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2014;35:528-33.
37. Vermehren J, Polta A, Zimmermann O, Herrmann E, Poynard T, Hofmann WP, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S and Friedrich-Rust M. Comparison of acoustic radiation force impulse imaging with transient elastography for the detection of complications in patients with cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2012;32:852-8.
38. Sherman D, Lung P and Shorvon P. Virtual touch quantification (VTq) elastography for non-invasive assessment of liver disease and its complications: what the clinician needs to know. *Frontline Gastroenterol*. 2017;8:37-44.
39. Sporea I, Bota S, Saftoiu A, Sirli R, Gradinaru-Tascau O, Popescu A, Lupsor PM, Fierbinteanu-Braticevici C, Gheonea DI, Sandulescu L and Badea R. Romanian national guidelines and practical recommendations on liver elastography. *Med Ultrason*. 2014;16:123-138.
40. Sporea I, Gilja OH, Bota S, Sirli R and Popescu A. Liver elastography - an update. *Med Ultrason*. 2013;15:304-314.
41. Sandrin L, Catheline S, Tanter M, Hennequin X and Fink M. Time-resolved pulsed elastography with ultrafast ultrasonic imaging. *Ultrason Imaging*. 1999;21:259-72.
42. Janczewska E, Pisula A and Simon K. Recommendations for elastography-based imaging of liver. *Przegl Epidemiol*. 2015;69:317-21, 429-33.

43. Bercoff J, Tanter M and Fink M. Supersonic shear imaging: a new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2004;51:396-409.
44. Radulescu D, Peride I, Petcu LC, Niculae A and Checherita IA. Supersonic Shear Wave Ultrasonography for Assessing Tissue Stiffness in Native Kidney. *Ultrasound Med Biol*. 2018.
45. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, Sigal-Zafrani B, Bercoff J, Defieux T, Gennisson JL, Fink M and Neuenchwander S. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging--preliminary results. *Radiology*. 2010;256:297-303.
46. Nice. Aixplorer ShearWave Elastography for ultrasound imaging and assessing suspicious breast lesions. *National Institute for Health and Care Excellence*. 2014.
47. Andersen SB, Ewertsen C, Carlsen JF, Henriksen BM and Nielsen MB. Ultrasound Elastography Is Useful for Evaluation of Liver Fibrosis in Children-A Systematic Review. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;63:389-99.
48. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM and Peck-Radosavljevic M. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33:1138-47.
49. Shan QY, Liu BX, Tian WS, Wang W, Zhou LY, Wang Y and Xie XY. Elastography of shear wave speed imaging for the evaluation of liver fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016;46:1203-1213.
50. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivashkin VT and Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;1:CD010542.
51. Committee MSA. Transient Elastography at 50 Hz for the diagnosis of liver fibrosis in patients with confirmed Hepatitis B or C. 2016.
52. Nice. Virtual Touch Quantification to diagnose and monitor liver fibrosis in chronic hepatitis B and C. *National Institute for Health and Care Excellence*. 2015.
53. Summers JA, Radhakrishnan M, Morris E, Chalkidou A, Rua T, Patel A, McMillan V, Douiri A, Wang Y, Ayis S, Higgins J, Keevil S, Lewis C and Peacock J. Virtual Touch Quantification to Diagnose and Monitor Liver Fibrosis in Hepatitis B and Hepatitis C: A NICE Medical Technology Guidance. *ApplHealth EconHealth Policy*. 2017;15:139-154.
54. Steadman R, Leggett L, Lorenzetti D, Noseworthy T, Rose S, Sutherland L and Clement F. A health technology assessment of transient elastography in liver disease. 2012.

55. Steadman R, Myers RP, Leggett L, Lorenzetti D, Noseworthy T, Rose S, Sutherland L and Clement F. A health technology assessment of transient elastography in adult liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2013;27:149-158.
56. Brener S. Transient Elastography for Assessment of Liver Fibrosis and Steatosis: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15:1-45.
57. CADTH. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis B: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2016.
58. CADTH. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis C: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines. 2016.
59. Lansdale PA. Ultrasound transient elastography for detecting hepatic fibrosis in patients with hepatitis C. 2014.
60. Pichon-Riviere A, Augustovski F, García-Martí S, Glujovsky D, Alcaraz A, López A, Bardach A, Ciapponi A and Valanzasca P. Transient elastography (FibroScan®) for liver fibrosis staging. *Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS).* 2012.
61. Assessment. TSCoHT. Transient elastography in fibrosis staging. 2013.
62. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, Cosgrove D, Ferraioli G, Friedrich-Rust M, Gilja OH, Goertz RS, Karlas T, de Knegt R, de Ledinghen V, Piscaglia F, Procopet B, Saftoiu A, Sidhu PS, Sporea I and Thiele M. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Short Version). *Ultraschall Med.* 2017;38:377-394.
63. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, Cosgrove D, Dietrich CF, Amy D, Bamber JC, Barr R, Chou YH, Ding H, Farrokh A, Friedrich-Rust M, Hall TJ, Nakashima K, Nightingale KR, Palmeri ML, Schafer F, Shiina T, Suzuki S and Kudo M. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver. *Ultrasound MedBiol.* 2015;41:1161-1179.
64. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT and Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological A. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology.* 2017;152:1536-1543.
65. Expert Panel on Gastrointestinal I, Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Asrani SK, Hindman NM, Kaur H, McNamara MM, Noto

- RB, Qayyum A and Lalani T. ACR Appropriateness Criteria((R)) Chronic Liver Disease. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:S391-S405.
66. Expert Panel on Gastrointestinal I, Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, Asrani SK, Hindman NM, Kaur H, McNamara MM, Noto RB, Qayyum A and Lalani T. ACR Appropriateness Criteria((R)) Chronic Liver Disease. *J Am Coll Radiol*. 2017;14:S103-S117.
  67. Jiang W, Huang S, Teng H, Wang P, Wu M, Zhou X and Ran H. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ open*. 2018;8:e021787.
  68. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, Ivaschkin VT and Glud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:Cd010542.
  69. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E and Glud C. Systematic review with meta-analysis: diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43:575-85.
  70. Chon YE, Choi EH, Song KJ, Park JY, Kim dY, Han KH, Chon CY, Ahn SH and Kim SU. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis. *PLoSOne*. 2012;7:e44930.
  71. Sporea I, Bota S, Gradinaru-Tascau O, Sirli R and Popescu A. Comparative study between two point Shear Wave Elastographic techniques: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and ElastPQ. *Medical ultrasonography*. 2014;16:309-14.
  72. Herrmann E, de Ledinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, Filice C, Castera L, Vilgrain V, Ronot M, Dumortier J, Guibal A, Pol S, Trebicka J, Jansen C, Strassburg C, Zheng R, Zheng J, Francque S, Vanwolleghem T, Vonghia L, Manesis EK, Zoumpoulis P, Sporea I, Thiele M, Krag A, Cohen-Bacrie C, Criton A, Gay J, Deffieux T and Friedrich-Rust M. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2018;67:260-272.
  73. Feng JC, Li J, Wu XW and Peng XY. Diagnostic Accuracy of Supersonic Shear Imaging for Staging of Liver Fibrosis: A Meta-analysis. *J Ultrasound Med*. 2016;35:329-339.
  74. Nierhoff J, Chavez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S and Friedrich-Rust M. The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *EurRadiol*. 2013;23:3040-3053.

75. Thompson AJ. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement. *The Medical journal of Australia*. 2016;204:268-72.
76. CADTH. Acoustic Radiation Force Impulse Imaging for Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis B: A Review of Diagnostic Accuracy, Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines *CADTH Rapid Response Service*. 2016.
77. D'Onofrio M, Gallotti A and Mucelli RP. Tissue quantification with acoustic radiation force impulse imaging: Measurement repeatability and normal values in the healthy liver. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;195:132-6.
78. Hudson JM, Milot L, Parry C, Williams R and Burns PN. Inter- and intra-operator reliability and repeatability of shear wave elastography in the liver: a study in healthy volunteers. *Ultrasound in medicine & biology*. 2013;39:950-5.
79. Qu Y, Li T, Ye Q, Zhang L and Wang L. A Beginning or the End? A Meta-analysis to Assess the Diagnostic Accuracy of Transient Elastography for the Prediction of Esophageal Varices. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2016;22:345-352.







GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL



Plan Estratégico de Investigación en Salud Pública  
e Innovación Tecnológica 2013-2016



Instituto  
de Salud  
Carlos III

Agencia de Evaluación  
Tecnológica Sanitaria