

## UTILIDAD DE LA ELASTOGRAFÍA DE TRANSICIÓN (FIBROSCAN®) EN LA EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON HEPATOPATÍA CRÓNICA

DANIEL ÁLVAREZ<sup>1</sup>, MARÍA ANDERS<sup>2</sup>, JOSÉ MELLA<sup>2</sup>, MARCELO AMANTE<sup>3</sup>,  
FEDERICO OROZCO<sup>2</sup>, RICARDO MASTAI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Ecografía, Fundación Favaloro, <sup>2</sup>Servicio de Hepatología y Unidad de Trasplante,  
<sup>3</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Alemán, Buenos Aires

**Resumen** El pronóstico de la enfermedad crónica hepática depende de la extensión y la progresión de la fibrosis hepática. Actualmente la biopsia hepática es la técnica de elección para determinar el grado de fibrosis, pero es una prueba invasiva, no exenta de complicaciones. Por ello, el desarrollo de marcadores no invasivos de fibrosis hepática se convirtió en una necesidad indiscutible. Se propuso la elastografía por transición (Fibroscan®) para valorar la fibrosis hepática en pacientes con enfermedad crónica hepática, mediante la medición de la rigidez hepática. Nuestro objetivo fue evaluar la efectividad, la objetividad y la seguridad de esta técnica. Se estudiaron 68 pacientes a los que se les realizó una biopsia hepática en los 18 meses previos al estudio. Todos los procedimientos de elastografía y biopsia hepática fueron analizados por un mismo profesional (DA y MA, respectivamente). Para la valoración de la biopsia hepática se utilizó la escala METAVIR. El valor medio de rigidez en pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F1) y en los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4) fue  $6.8 \pm 3.0$  kPa y  $21.0 \pm 15.1$  kPa, respectivamente (con diferencia significativa,  $p < 0.01$ ). Las áreas debajo de la curva ROC definieron los niveles de corte en cada grupo. Con independencia del diagnóstico etiológico de enfermedad hepática, hallamos una correlación positiva, en todos los pacientes, entre rigidez hepática medida por elastografía y grado de fibrosis hepática en la biopsia. En conclusión, podemos considerar que el Fibroscan® es un método no invasivo, seguro, fácil y rápido, que lo convierte en la alternativa a la biopsia para identificar fibrosis significativa o cirrosis.

**Palabras clave:** elastografía, fibroscan, fibrosis hepática, no invasivo

**Abstract** *Usefulness of transient elastography (Fibroscan®) in the assessment of fibrosis in patients with chronic liver disease.* The prognosis and management of chronic liver disease largely depends on the extent and progression of liver fibrosis. Unfortunately, liver biopsy, an invasive and painful technique with several limitations, continues to be the gold standard for the staging and grading of fibrosis. Therefore, accurate noninvasive tests for liver injury are urgently needed. During the last years, transient elastography (Fibroscan®) has been proposed for the assessment of hepatic fibrosis in patients with chronic liver disease, by measuring liver stiffness. The aim of this study was to evaluate the effectiveness, objectivity and safety of this technique. We included 68 patients who underwent a liver biopsy in the last 18 months with a wide spectrum of chronic liver diseases. All procedures as well as the liver biopsies according to the METAVIR scoring system were analyzed by the same sonographer and the same specialist in pathology, respectively. Median value of stiffness with none or mild fibrosis (F0 and F1), and severe fibrosis or cirrhosis (F3 and F4) was  $6.8 \pm 3.0$  kPa and  $21.0 \pm 15.1$  kPa, respectively, with a significant difference between them ( $p < 0.01$ ). The areas under the receiver operating characteristic curves showed the optimal liver stiffness cut-off values for each group. We found also a positive correlation between liver stiffness found by transient elastography and fibrosis stage on biopsy in all patients, independently of the liver disease etiology. Fibroscan® is an easy, quick to perform and safe non-invasive method, reliable for assessing liver fibrosis.

**Key words:** elastography, Fibroscan®, non invasive, liver cirrhosis

La cuantificación de la magnitud de la fibrosis hepática es de gran importancia en la práctica clínica diaria. En la actualidad, la biopsia hepática es la técnica de referencia para el diagnóstico de la fibrosis hepática<sup>1,2</sup>. Sin embargo, se trata de una prueba invasiva no exenta de riesgos<sup>1,2</sup>. Su

baja aceptabilidad por parte del paciente nos conlleva en un número importante de casos a demoras terapéuticas a la vez que es difícil justificar su repetición en casos necesarios. Por otra parte, diversos estudios han demostrado su variabilidad diagnóstica para lograr la identificación del verdadero estadio de fibrosis en un paciente<sup>3,4</sup>.

Estas limitaciones y la necesidad de realizar evaluaciones periódicas de los paciente con hepatopatías crónicas, han llevado a la búsqueda de alternativas no invasivas para evaluar el grado de fibrosis hepática. Entre

Recibido: 15-VIII-2011

Aceptado: 23-XI-2011

**Dirección postal:** Dr. Ricardo Mastai, Unidad de Trasplante, Hospital Alemán, Avda. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4827-7014 e-mail: rmastai@hospitalaleman.com

los métodos de cuantificación de la fibrosis hepática se encuentra la elastografía de transición (Fibroscan®), la cual ha demostrado en los últimos años resultados muy alentadores<sup>5-8</sup>. La elastografía se basa en la medición de la rigidez o elasticidad de un tejido y utiliza un pulso mecánico de vibración y una onda de ultrasonidos. La velocidad de propagación de la onda elástica es proporcional a la rigidez del tejido (cuanto más duro sea el tejido más rápido se propagara la onda)<sup>5-8</sup>. El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la eficacia, objetividad y seguridad de la técnica de Fibroscan® en una serie de pacientes con hepatopatías crónicas.

## Materiales y métodos

En el presente estudio de cohorte transversal se incluyeron 72 pacientes, todos ellos procedentes de nuestro centro. Estos pacientes fueron sometidos en forma previa, al menos dentro de los últimos 18 meses, a una biopsia hepática realizada mediante la técnica de Menghini. El material obtenido debería presentar al menos 8 espacios porta completos para ser considerado como válido en la evaluación histológica. Todas estas biopsias fueron examinadas por un mismo y experimentado patólogo (MA), quién no conocía el resultado de la elastografía. La variable de estudio fue el grado de fibrosis histológica observada en la biopsia hepática según la escala METAVIR, F0 (ausencia de fibrosis), F1 (fibrosis portal con septos), F2 (aumento de tractos portales con rara formación de septos), F3 (septos numerosos sin fibrosis) y F4 (cirrosis histológica)<sup>9</sup>.

La elastografía transitoria con Fibroscan® (*Echosens*, Paris) fue llevada a cabo siempre por el mismo operador (DA), el cual desconocía el resultado de la biopsia. Esta prueba no invasiva fue realizada en todos los pacientes luego de la biopsia hepática. Solo se consideraron válidos aquellos procedimientos en los que se obtuvieron al menos 10 mediciones válidas. Se consideró representativa de la elasticidad hepática la media de dichas mediciones. En todos los pacientes se evaluó la homogeneidad del parénquima hepático con mediciones en al menos dos puntos y aquellos que fueron heterogéneos, con medidas que equivaldrían a una diferencia superior a un grado de fibrosis, fueron excluidos. El grado de elasticidad de los tejidos se expresó en kiloPascales (kPa); a mayor kPa, menor elasticidad y mayor rigidez.

Se evaluó la precisión diagnóstica del Fibroscan para detectar un hígado sano o con mínima fibrosis (definido como un *score* de 0 o 1 en la escala METAVIR) y un hígado con fibrosis grave o avanzada (definida como un *score* de 3 o 4 en la escala METAVIR).

Para calcular la precisión de la elastografía en el diagnóstico de dichas categorías se procedió a calcular la sensibilidad y la especificidad, parámetros que han sido usados en forma habitual como indicadores de precisión de una prueba diagnóstica, para cada nivel de kPa. Asimismo, se recurrió a las curvas de operación característica del receptor (*Receiver-Operating Characteristic* [ROC]), que son consideradas como los indicadores más robustos de precisión<sup>10</sup>. Las curvas ROC se utilizaron para proporcionar un índice de la capacidad de la elastografía para discriminar entre estados alternativos de salud, en nuestro caso, por un lado, tener o no tener un hígado sano o con mínima fibrosis (1ra. categoría), y por el otro, tener o no tener un hígado con fibrosis avanzada (2da. categoría). Es para destacar, que estas curvas ROC son útiles para seleccionar umbrales de decisión (puntos de corte entre los resultados positivos y negativos de la prueba). Como el umbral de decisión usado para clasificar a los sujetos como

positivos o negativos para cada categoría varía a través del rango de resultados posibles, la sensibilidad y la especificidad se moverán en direcciones opuestas, —cuando una aumenta la otra disminuye—, para cada umbral de decisión hay una combinación de sensibilidad y especificidad. Consecuentemente, solo el rango completo de los pares sensibilidad/especificidad proporciona un cuadro íntegro de la precisión de la prueba<sup>10</sup>. De esta forma, el mejor punto de corte (*cut-off*) del Fibroscan® para determinar la presencia, por un lado, de un hígado sano o con cambios mínimos y, por el otro lado, de un hígado con fibrosis avanzada, se obtuvo a través del análisis de las curvas ROC utilizando la fórmula “sensibilidad/1-especificidad”. Esta metodología permitió representar todos los pares (verdaderos positivos y falsos positivos), para todos los posibles valores de corte que se puedan considerar con nuestra muestra de pacientes. Cada punto en la figura representa un par de sensibilidad/especificidad correspondiente a un umbral de decisión particular. Una prueba diagnóstica con una discriminación perfecta tendría una curva que pasa a través de la esquina superior izquierda, donde la fracción de verdaderos positivos es 1 o 10% (sensibilidad perfecta) y la fracción de falsos positivos es 0 (especificidad perfecta). Una figura teórica para una prueba que no discriminaría (distribución idéntica de los resultados para ambos grupos) es una línea diagonal de 45 grados desde la esquina inferior izquierda hasta la superior derecha. Se consideró una prueba con buen poder de discriminación (y por lo tanto, de precisión) a aquella cuya área bajo la curva (ABC) fuese mayor del 80% (ABC > 0.80) y cuyos intervalos de confianza 95% no incluyan el 50%. Finalmente, se estimó la correlación entre la elasticidad hepática y los estudios histológicos mediante el coeficiente de Pearson. Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS 17.0 en su versión para *Windows*.

## Resultados

De los 72 pacientes incluidos, se estudiaron 68 con diferente tipo de hepatopatías crónicas. Se excluyeron 4 pacientes por tener un resultado heterogéneo en la elastografía transitoria. Las características basales de los 68 pacientes analizados se muestran en la Tabla 1.

Con respecto al Fibroscan®, no se observaron efectos secundarios relacionados a la técnica. El tiempo medio empleado para realizar la prueba fue de  $8.5 \pm 3.1$  min. La elasticidad global de la serie de 68 pacientes osciló entre 3.2 y 75 kPa (media 7.8 kPa). Veintiuno de los 68 pacientes (30%, IC95% 20-43) presentaron una fibrosis avanzada (F3 o F4 de la escala METAVIR) en las biopsias hepáticas, y 31 pacientes (45%, IC95% 33-58) tuvieron un hígado sano o cambios mínimos (F0 o F1 de la escala METAVIR). El Fibroscan®, y como se observa en la Tabla 2, permite predecir la presencia de un hígado sano o con cambios mínimos como así también la de una fibrosis avanzada. Estableciendo un punto de corte de menos de 5 kPa, la elastografía fue altamente específica (E 94, IC95% 84-99) para diagnosticar un hígado normal o con mínimos cambios (F0-F1) con una ABC de 0.92 (IC95% 0.86-0.98). Por otra parte, con un punto de corte igual o mayor de 13 kPa, el Fibroscan® fue muy específico (E94, IC95% 86-97%) para diagnosticar un hígado con una fibrosis avanzada (F3-F4) con una ABC de 0.90 (IC95%

0.82-0.98). En las Figs. 2 y 3 se representan ambas áreas bajo la curva.

En el grupo de pacientes con F0-F1 la media de elasticidad fue de  $6.8 \pm 3.0$  kPa y en el grupo de pacientes con F3-F4 fue de  $21.0 \pm 15.1$  kPa ( $p < 0.01$ ). Se observó una correlación altamente significativa entre la elasticidad hepática y el estadio histológico expresado por la escala METAVIR ( $r = 0.8$ ). En la Fig. 1, en la imagen de la izquierda, se representa la correlación mediante un gráfico de barras con sus medidas de distribución. Lo que se

observa es que a medida que aumenta la rigidez medida por el Fibroscan® se obtiene una mayor escala METAVIR. En el gráfico de la derecha se representa la correlación a través de una gráfica de estimación curvilínea resultante de una regresión logística, observándose que al aumentar la rigidez en la elastografía la escala METAVIR es mayor.

## Discusión

El presente estudio demuestra que la elastografía es un procedimiento no invasivo, rápido, seguro, exento de efectos secundarios y muy bien aceptado por los pacientes. Asimismo, ha demostrado ser una técnica altamente eficaz para reconocer pacientes con mínima fibrosis (F1) y aquellos con fibrosis avanzada (F3-F4).

Hasta hace muy poco tiempo, la única forma de determinar el grado de fibrosis era la práctica de una biopsia hepática por punción. Además de confirmar el diagnóstico, en los pacientes con hepatitis crónica por el virus C, los hallazgos histológicos establecen la necesidad de realizar tratamiento, en especial en los pacientes con genotipos 1 y 4<sup>11,13</sup>. Sin embargo, debemos considerar que la biopsia es un método invasivo, no exento de riesgos, e incluso puede estar contraindicada en pacientes con alteraciones de la coagulación, marcada plaquetopenia o ascitis. Asimismo, es importante recordar que la muestra obtenida representa tan sólo el 1/50 000 partes del hígado, y su evaluación mediante sistemas semicuantitativos no se encuentra exento de variabilidad intra e interindividual<sup>1,2</sup>. Esto queda aún mejor reflejado en aquellos casos, como lo que se observa en la recidiva de la hepatitis C tras el trasplante hepático, donde la evolución de la enfermedad es muy rápida y se necesita de evaluaciones del daño hepático frecuentes y precisas<sup>14</sup>. De igual manera, debemos considerar que la biopsia muestra una valoración estática del estadio de fibrosis, y en el caso de pacientes cirróticos no nos aporta información adicional sobre el desarrollo de hipertensión portal o descompensación clínica. Estas limitaciones, junto a la necesidad de realizar seguimientos longitudinales, conocer los resultados de los tratamientos y el pronóstico de pacientes con enfermedad avanzada, han promovido la búsqueda de alternativas a la biopsia hepática.

TABLA 1.– Características de los pacientes

Características de los pacientes	n = 68
Edad años (media $\pm$ DE)	49 $\pm$ 10 años
Género (% varones, IC95%)	39 varones (57%, IC95% 45-69)
Etiología de la hepatopatía (% pacientes, IC95%)	
- Hepatitis C	67% (55-78)
- Cirrosis biliar primaria	13% (6-23)
- Colangitis esclerosante primaria	9% (3-18)
- Hepatitis B	6% (1.6-14)
- Otras	6% (1.6-14)
Biopsias hepáticas (score por sistema METAVIR) (% pacientes, IC95%)	
- Puntaje F0	25% (15-37)
- Puntaje F1	20% (11-32)
- Puntaje F2	23% (14-35)
- Puntaje F3	16% (8-27)
- Puntaje F4	15% (7-5)
Biopsias hepáticas (score por sistema METAVIR) (% pacientes, IC95%)	
- Puntaje F0	25% (15-37)
- Puntaje F1	20% (11-32)
- Puntaje F2	23% (14-35)
- Puntaje F3	16% (8-27)
- Puntaje F4	15% (7-5)

DE: Desvío Estándar

TABLA 2.– Precisión diagnóstica del Fibroscan®

	Punto de corte (kPa)	Sensibilidad	Especificidad
METAVIR 0-1	< 5	55 (42-60)	94 (84-99)
METAVIR 3-4	$\geq$ 13	71 (56-80)	94 (86-97)

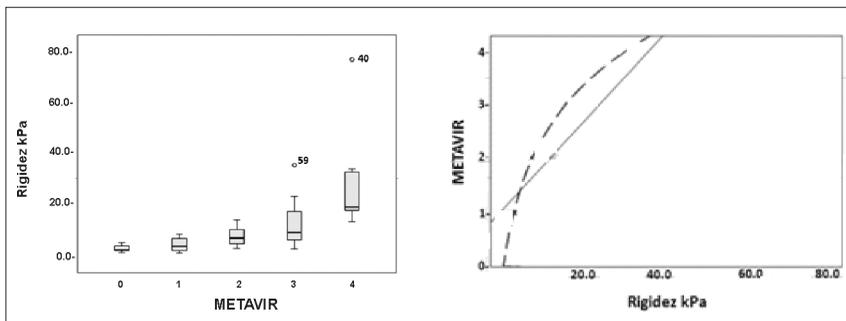


Fig. 1.– A la izquierda, diagrama de cajas donde se representa la media con los rangos y desvíos estándar de las mediciones de elasticidad hepática para cada puntaje de la escala METAVIR. A la derecha, se grafica una estimación lineal y curvilínea de la elasticidad hepática en función del puntaje en la escala METAVIR.

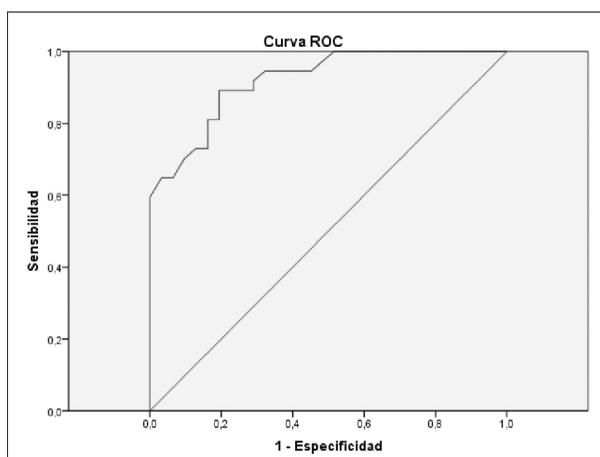


Fig. 2.– Área bajo la curva (ABC) del test Fibroscan® para predecir hígado sano o con mínimos cambios (F0-F1).

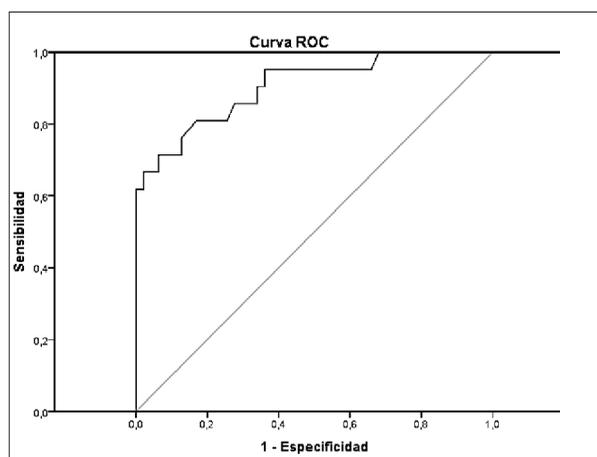


Fig. 3.– Área bajo la curva (ABC) del test Fibroscan® para predecir fibrosis avanzada o cirrosis (F3-F4)

Durante los últimos años se ha podido confirmar que el Fibroscan® permite conocer la rigidez hepática en forma fiable y que ofrece un valor cuantitativo proporcional al grado de fibrosis hepática. Estos hallazgos han llevado a una rápida y amplia utilización en diferentes enfermedades crónicas del hígado que requieren una evaluación de la fibrosis hepática<sup>5-8, 15</sup>. Una excelente correlación tanto inter como intraobservadores ha sido demostrada, observándose un coeficiente de correlación intraclassa excelente<sup>6</sup>. Sin embargo, y a pesar de estos excelentes resultados, esta técnica presenta una serie de limitaciones. Una de ellas está en relación a que la penetración del pulso mecánico - ultrasónico puede estar disminuida o ausente en pacientes con espacios intercostales estrechos y en pacientes obesos o con ascitis<sup>7</sup>. En este grupo de pacientes podemos observar desde registros anómalos hasta la ausencia de los mismos a pesar de realizar múltiples determinaciones. En diferentes estudios se ha observado que la tasa de fracasos en los que se puede obtener un resultado válido oscila en alrededor del 5% de las exploraciones realizadas, siendo el principal factor la presencia de un elevado índice de masa corporal<sup>8</sup>.

En el presente estudio, y a diferencia de otras investigaciones, hemos incluido un grupo amplio de pacientes que presentaban tanto hepatopatías asociadas a virus C o B como así también aquellos de etiología autoinmune, colestasis crónicas y de causa desconocida. La historia natural y la progresión de la fibrosis en muchos de estos pacientes, especialmente en los de etiología no relacionada al virus C o B, son en gran parte desconocidas. La incorporación de Fibroscan® puede ser de gran utilidad en el conocimiento de aquellos factores relacionados a la progresión de la fibrosis en este grupo de pacientes con hepatopatía crónica de diferente etiología. Nuestros resultados demuestran que la elastografía transitoria es un método que permite, en forma precisa, determinar la presencia de fibrosis. Se observó una correlación altamente significativa con la fibrosis, objetivada mediante la escala METAVIR en todos los pacientes, independientemente de la etiología de la hepatopatía. Considerando la importancia de poder diferenciar grados de mínima fibrosis, especialmente en aquellos pacientes en los cuales su presencia es necesaria para comenzar tratamiento antiviral u otra opción terapéutica, en este estudio dividimos a los

pacientes en dos grupos, aquellos sin fibrosis o mínimos cambios y los que presentaban una fibrosis avanzada o cirrosis. El valor medio de la rigidez hepática medida (kPa) con la elastografía fue de  $6.8 \pm 3.0$  kPa y de  $21.0 \pm 15.1$  kPa, respectivamente para dichos grupos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ). Estos resultados son similares a los observados en otros estudios clínicos, que analizan pacientes con hepatopatía asociada al virus C como de otras etiologías<sup>5-8, 15</sup>.

Por otra parte, es importante destacar que la calidad de una prueba diagnóstica, en este caso el de la elastografía hepática, no se juzga solo por sus características analíticas, sino, fundamentalmente, por su capacidad de distinguir entre estados alternativos de salud. Clásicamente, la exactitud de una prueba diagnóstica se ha evaluado en función de la sensibilidad y la especificidad. Sin embargo, estas pueden variar en función del criterio elegido como punto de corte entre la población sana y la enferma. Es por ello, y como hemos realizado en nuestro estudio, una forma más global de conocer la calidad de la prueba en el espectro completo de puntos de corte es mediante el uso de curvas ROC (*receiver operating characteristics*, características operativas del receptor), que constituyen una herramienta fundamental y unificadora en el proceso de evaluación y uso de las pruebas diagnósticas, como es el caso del Fibroscan<sup>®10</sup>. En el presente estudio hemos calculado los niveles de decisión o puntos de cortes de toda la población de pacientes con hepatopatías crónicas evaluados, como así también la especificidad y sensibilidad. El punto de corte ha sido menor de 5 kPa para F0-F1 e igual o más de 13 kPa para F3-F4. Estos resultados son similares a los obtenidos en previos estudios realizados en pacientes con hepatopatías de diferentes etiologías<sup>5-8, 15</sup>. En la actualidad, y como queda demostrado en nuestro estudio, la incorporación de marcadores no invasivos de la fibrosis hepática permite diferenciar en forma efectiva y sencilla aquellos pacientes sin fibrosis o con cambios mínimos de los que presentan fibrosis avanzada o cirrosis<sup>5-8</sup>. Sin embargo, en un futuro se deberá mejorar la precisión de estos marcadores, en especial en aquellos pacientes que presenten una fibrosis moderada (F2), antes de poder suplantar la biopsia hepática.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la elastografía transitoria o Fibroscan<sup>®</sup> es la forma más rápida y sencilla de medir la fibrosis en pacientes con hepatopatía crónica. Asimismo, es una técnica que

permitirá monitorear el efecto antifibrótico de diferentes esquemas terapéuticos, inclusive los antivirales, como así también será de utilidad en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria en pacientes con diferentes hepatopatías.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran que no existen conflictos financieros o personales que hayan influenciado inapropiadamente su trabajo.

## Bibliografía

1. Perrillo RP. The role of liver biopsy in hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 57S-61S.
2. Sasdeh S, Cammell G, Carey WD, et al. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200.
3. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 1449-57.
4. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, et al. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol* 2003; 39: 239-44.
5. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol* 2008; 48: 835-47.
6. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, et al. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007; 56: 968-73.
7. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: A new non invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
8. Foucher J, Castera L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using Fibroscan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 18: 411-2.
9. Bedossa P, Poynard T. The Metavir Cooperative Study Group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996; 24: 289-93.
10. Zweig M H, Campbell G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: fundamental evaluation tool in Clinical Medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-77.
11. García G, Keeffe EB. Liver biopsy in chronic hepatitis C: routine or selective. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3053-5.
12. Wong JB, Bennett WG, Koff RS, et al. Pretreatment evaluation of chronic hepatitis C. Risk benefits and costs. *JAMA* 1998; 280: 2088- 93.
13. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med* 2001; 344: 495-500.
14. Carrion JA. Alternativas a la biopsia hepática en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 7-13.
15. Copechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by trasientelastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43: 1118-24.