

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”



**Título: “Evaluación de diversos índices no invasivos de fibrosis vs
elastografía 2D SWE en pacientes con enfermedad hepática crónica.”**

Tesista: Dra. María Elena Galaviz Valdez

Director de tesis: Dra. C. Paula Cordero Pérez

Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Universidad Autónoma de Nuevo León.

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

**EVALUACIÓN DE DIVERSOS ÍNDICES NO INVASIVOS DE FIBROSIS VS
ELASTOGRAFÍA 2D SWE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA
CRÓNICA.**

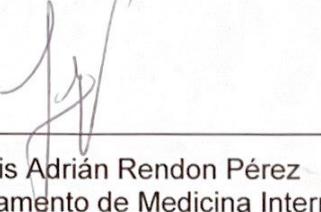
Aprobación de la tesis:



Dra. C. Paula Cordero Pérez
Director de tesis



Dra. C. Liliana Torres González
Codirector de tesis

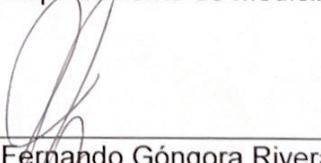


Dr. Med. Luis Adrián Rendón Pérez
Jefe del Departamento de Medicina Interna



Dra. Mónica Sánchez Cárdenas

Jefe de Enseñanza del Departamento de Medicina Interna



Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera

Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

**EVALUACIÓN DE DIVERSOS ÍNDICES NO INVASIVOS DE
FIBROSIS VS ELASTOGRAFÍA 2D SWE EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA.**

Este trabajo fue realizado en Monterrey Nuevo León en el departamento de Medicina Interna en colaboración con la Unidad de Hígado, en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. C. Paula Cordero Pérez y la Co dirección de la Dra. C. Liliana Torres González

Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Nuevo León, por brindarme la oportunidad de formarme en una institución comprometida con la excelencia académica, la investigación y el servicio a la comunidad.

A la Facultad de Medicina y al Departamento de Medicina Interna, por su apoyo continuo durante mi formación como médico especialista y por proporcionar el entorno necesario para el desarrollo de este trabajo de investigación.

A mi directora de tesis, la Dra. C. Paula Cordero Pérez, por su invaluable guía, disponibilidad y rigor académico, que fueron fundamentales para la realización de este proyecto. Su liderazgo, compromiso y acompañamiento han sido una inspiración constante.

A mi co-directora, la Dra. C. Liliana Torres González, por su orientación, paciencia y apoyo permanente durante cada etapa del proceso. Su experiencia y comentarios enriquecieron profundamente la calidad de este trabajo.

A todo el equipo de la Unidad de Hígado del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, por su colaboración, disposición y trabajo diario, que hicieron posible la recopilación de la información y el desarrollo del estudio. Agradezco especialmente su dedicación al cuidado de los pacientes y su contribución a un ambiente de aprendizaje excepcional.

Al Dr. Med. Juan Fernando Góngora Rivera, Coordinador de Investigación del Departamento de Medicina Interna, por su apoyo, acompañamiento y por fomentar un entorno académico que impulsa la investigación clínica como herramienta esencial para la mejora continua de la práctica médica.

Dedicatoria

La presente tesis está dedicada en primer lugar a Dios, por bendecirme con la oportunidad de llegar a este momento, darme fortaleza en los momentos difíciles y acompañarme en cada paso de este proceso, sin Él nada soy.

A mi amado esposo, Julio Licona, quien ha compartido conmigo este camino desde el inicio, por su amor incondicional, paciencia y apoyo constante; gracias por creer en mí incluso cuando yo lo dudé. Eres mi inspiración. Esta meta también es tuya.

A mis padres, Jesús Galaviz y María Elena Valdez, por su ejemplo, sacrificio y por enseñarme el valor del esfuerzo y la perseverancia. Todo lo que soy se lo debo a ustedes. A mi hermano, Alejandro Galaviz, por su compañía, cariño y por ser siempre un apoyo firme en mi vida.

Con profundo amor y gratitud, a ustedes que son mi motor les dedico este logro.

Índice

Agradecimientos	i
Dedicatoria	ii
Lista de Abreviaturas.....	iii
Lista de tablas	iv
Lista de figuras.....	v
Resumen	vi
Abstract.....	viii
I. Introducción.....	1
II. Marco teórico	3
Enfermedades hepáticas.....	3
Definición de fibrosis hepática	3
Fisiopatología de la fibrosis hepática	4
Mecanismos de la fibrogénesis hepática.....	5
Reversibilidad de la fibrosis hepática	7
Evaluación de la fibrosis hepática.....	8
III. Justificación	17
IV. Objetivos.....	18
Objetivo general.....	18
Objetivos secundarios	18
V. Material y métodos	19
Diseño del estudio	19
Población de estudio	19
Criterios de inclusión y exclusión	20
Aspectos éticos	21
Ánálisis estadístico	21
VI. Resultados	23
VII. Discusión	44
VIII. Conclusiones	53
IX. Referencias.....	54

Lista de Abreviaturas

AIH	Hepatitis Autoinmune
AH	Ácido Hialurónico
ALD	Enfermedad hepática alcohólica
ALP	Fosfatasa Alcalina
ALT	Alanina aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
CHC	Carcinoma hepatocelular
CHOL	Colesterol
DAMPs	Patrones moleculares asociados al daño
2D SWE	Elastografía de ondas transversales bidimensional Shear Wave TM
EH	Enfermedades hepáticas
ET	Elastografía transitoria
ERM	Elastografía por resonancia magnética
EHC	Enfermedad hepática crónica
EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica
EU	Estados Unidos
GGT	Gamma-glutamil transferasa
HCC	Hepatitis C crónica
Hcy	Homocisteína
HSC	Células estrelladas hepáticas
HV	Hepatitis virales
IQR	Rango intercuartil
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice internacional normalizado
kPa	KiloPascal
MASH	Esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica

MASLD	Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica
MEC	Matriz extracelular
MetALD	Enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol
MMPs	Metaloproteinasas de matriz
NK	Células Natural Killer
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
PIIINP	Péptido aminoterminal de procolágeno tipo III ()
PLT	Plaquetas
ROI	Región de interés
ROS	Especies reactivas de oxígeno
TGF- β	Factor de Crecimiento Transformante Beta
TIMP	Inhibidores de metaloproteasas de matriz extracelular
VCTE	Elastografía de transición de vibración controlada
VHB	Virus de hepatitis B
VHC	Virus de hepatitis C

Lista de tablas

Número	Título de la tabla	Página
1	Mecanismos profibrogénicos según diversas etiologías de enfermedades hepáticas crónicas	6
2	Biomarcadores séricos directos e indirectos de fibrosis hepática	14
3	Índices en base a marcadores séricos para el diagnóstico de fibrosis hepática	15
4	Características demográficas y pruebas de función hepática de los grupos de estudio.	25
5	Química sanguínea y perfil de lípidos en los grupos de estudio.	26
6	Biometría hemática y tiempos de coagulación en los grupos de estudio.	27
7	Comparación de índices no invasivos de fibrosis hepática en los grupos de estudio.	28

Lista de figuras

Número	Título	Página
1	Principales mecanismos implicados en el proceso de fibrosis hepática	5
2	Elastografía por ondas de corte bidimensional 2D SWE SSI utilizando equipo SuperSonic.	13
3	Ánálisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D- SWE en el grupo de estudio MASLD.	31
4	Ánálisis de correlación entre los índices, así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio ALD.	34
5	Ánálisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio METALD	37
6	Ánálisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio HV.	40
7	Ánálisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio AIH.	43

Resumen

Las enfermedades hepáticas crónicas representan un problema creciente de salud pública a nivel global y nacional, con alta carga de morbilidad, mortalidad y costos sanitarios. La fibrosis hepática es el denominador común en múltiples etiologías como MASLD, hepatitis virales, enfermedad hepática alcohólica y autoinmune y su adecuada evaluación es esencial para determinar pronóstico y guiar decisiones terapéuticas. Aunque la biopsia continúa siendo el estándar de oro, su carácter invasivo ha impulsado el desarrollo y validación de métodos no invasivos, como la elastografía hepática y los índices séricos. Sin embargo, la evidencia comparativa entre estas herramientas sigue siendo heterogénea y dependiente de la etiología.

Objetivo: Evaluar diversos índices no invasivos de fibrosis hepática y compararlos con los valores de rigidez hepática obtenidos mediante elastografía 2D-SWE en pacientes con enfermedad hepática crónica atendidos en una Unidad de Hígado del noreste de México.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal con 105 pacientes con enfermedad hepática crónica de distintas etiologías (MASLD, ALD, MetALD, hepatitis viral y hepatitis autoinmune). Se recopilaron variables sociodemográficas, bioquímicas y hematológicas. La rigidez hepática se evaluó mediante elastografía 2D-SWE utilizando el equipo Supersonic Imagine. Se calcularon 14 índices no invasivos de fibrosis (APRI, FIB-4, Forns, GUCI, King's Score, Fibro-Q, FI, FCI, S Index, Doha score, AAR, CDS, AP index y GPR). El análisis estadístico incluyó correlaciones de Pearson/Spearman y pruebas de significancia, con $p < 0.05$ considerada relevante.

Resultados: La mediana de edad fue de 59 años y predominó el sexo femenino (60%). No se observaron diferencias significativas entre grupos en la mayoría de los parámetros bioquímicos, excepto por variaciones esperadas en AST, ALT, bilirrubinas y GGT según etiología. Las plaquetas fueron significativamente menores en ALD y mayores en MASLD y AIH. Entre los índices séricos, APRI, FIB-4, FCI, GUCI y King's Score mostraron las correlaciones más fuertes y significativas

(p<0.05) con la 2D-SWE, alcanzando valores de r entre 0.53 y 0.81 según la etiología. En contraste, índices como AAR, Forns, Fibro-Q, FI, CDS y Doha presentaron correlaciones débiles y no significativas. En AIH, APRI, FIB-4, GUCI y King's Score fueron los mejores índices para la evaluación de fibrosis, mientras que en MASLD fueron APRI, FIB-4 y FCI. Globalmente, se observó tendencia a correlaciones más fuertes que las reportadas en la literatura internacional.

Conclusión: Los índices no invasivos, especialmente APRI, FIB-4, FCI, GUCI y King's Score, mostraron una mejor correlación con la 2D-SWE en pacientes con enfermedad hepática crónica. Estos hallazgos refuerzan su utilidad como herramientas accesibles y complementarias en el abordaje clínico de la fibrosis hepática, particularmente en contextos donde la elastografía no está disponible de manera rutinaria. La variabilidad entre etiologías subraya la relevancia de validar estas herramientas en poblaciones locales. Se requieren estudios adicionales que exploren su rendimiento diagnóstico por etiología y en cohortes más amplias.

Abstract

Chronic liver diseases represent a growing public health problem worldwide and in Mexico, with a high burden of morbidity, mortality, and healthcare costs. Liver fibrosis is the common pathway across multiple etiologies—such as MASLD, viral hepatitis, alcoholic liver disease, and autoimmune hepatitis—and its proper assessment is essential for prognostication and therapeutic decision-making. Although liver biopsy remains the gold standard, its invasive nature has driven the development and validation of non-invasive methods, including liver elastography and serum-based indices. However, comparative evidence between these tools remains heterogeneous and etiology-dependent.

Objective: To evaluate multiple non-invasive liver fibrosis indices and compare them with liver stiffness measurements obtained through 2D-SWE elastography in patients with chronic liver disease treated at a Liver Unit in northeastern Mexico.

Materials and Methods: A retrospective, observational, cross-sectional study was conducted including 105 patients with chronic liver disease of different etiologies (MASLD, ALD, MetALD, viral hepatitis, and autoimmune hepatitis). Sociodemographic, biochemical, and hematological variables were collected. Liver stiffness was assessed using 2D-SWE with the Supersonic Imagine system. Fourteen non-invasive fibrosis indices were calculated (APRI, FIB-4, Forns, GUCI, King's Score, Fibro-Q, FI, FCI, S-Index, Doha score, AAR, CDS, AP index, and GPR). Statistical analysis included Pearson and Spearman correlations and significance tests, with $p < 0.05$ considered statistically relevant.

Results: The median age was 59 years, with a predominance of women (60%). No significant differences were observed across etiologies in most biochemical parameters, except for expected variations in AST, ALT, bilirubin, and GGT. Platelet counts were significantly lower in ALD and higher in MASLD and autoimmune hepatitis. Among serum indices, APRI, FIB-4, FCI, GUCI, and King's Score showed the strongest and most significant correlations ($p < 0.05$) with 2D-SWE, reaching r values between 0.53 and 0.81 depending on etiology. In contrast, indices such as

AAR, Forns, Fibro-Q, FI, CDS, and Doha showed weak and non-significant correlations. In autoimmune hepatitis, the best-performing indices were APRI, FIB-4, GUCI, and King's Score, while in MASLD the strongest correlates were APRI, FIB-4, and FCI. Overall, correlations tended to be stronger than those reported internationally.

Conclusion: Non-invasive indices—particularly APRI, FIB-4, FCI, GUCI, and King's Score—demonstrated stronger correlations with 2D-SWE in patients with chronic liver disease. These findings support their usefulness as accessible and complementary tools for fibrosis assessment, especially in settings where elastography is not routinely available. The variability across etiologies highlights the importance of validating these indices in local populations. Further studies with larger cohorts are warranted to better define their diagnostic performance by etiology.

I. Introducción

Las enfermedades hepáticas crónicas representan un problema de salud pública de gran relevancia a nivel mundial. Se estima que más de 30 millones de personas en Estados Unidos y cerca de 29 millones en la Unión Europea padecen algún tipo de enfermedad hepática, mientras que en México constituyen una de las principales causas de mortalidad, ubicándose entre las primeras cinco a nivel nacional. Las hepatopatías pueden originarse por múltiples etiologías, incluyendo infecciones virales crónicas por virus de hepatitis B y C, consumo excesivo de alcohol, enfermedades autoinmunes, y, cada vez con mayor frecuencia, la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD), estrechamente vinculada a la obesidad y al síndrome metabólico. A pesar de sus distintas causas, estas entidades comparten un proceso patogénico común: el desarrollo progresivo de fibrosis hepática.

La fibrosis hepática se caracteriza por la acumulación excesiva de matriz extracelular, resultado de una respuesta inflamatoria crónica y sostenida. Dicha acumulación altera la arquitectura hepática, favorece el deterioro funcional del órgano y constituye el principal factor de riesgo para la progresión hacia cirrosis y carcinoma hepatocelular. Si bien el proceso fibrogénico es dinámico y potencialmente reversible en etapas tempranas, la detección tardía de fibrosis avanzada ($F \geq 3$) se asocia con un peor pronóstico, mayor morbilidad y un riesgo considerable de descompensación e hipertensión portal. Por ello, la identificación oportuna del estadio de fibrosis es fundamental para el manejo clínico, la toma de decisiones terapéuticas y la vigilancia de los pacientes con enfermedad hepática crónica.

Históricamente, la biopsia hepática ha sido considerada el estándar de oro para la evaluación de la fibrosis. No obstante, su carácter invasivo, los riesgos asociados, el costo elevado, la variabilidad interobservador y los errores por muestreo han impulsado el desarrollo de métodos diagnósticos no invasivos capaces de evaluar el grado de fibrosis de manera más accesible y segura. Entre estos métodos

destacan las técnicas elastográficas y diversos índices séricos que combinan biomarcadores de rutina mediante algoritmos validados.

La elastografía hepática por ondas de corte bidimensional 2D-Shear Wave Elastography, (2D SWE) se ha consolidado como una de las herramientas más precisas para cuantificar la rigidez hepática y estimar fibrosis, ofreciendo ventajas como la obtención de mapas en tiempo real y la evaluación de mayores volúmenes de tejido. Sin embargo, aunque su disponibilidad ha crecido, persisten limitaciones importantes relacionadas con el índice de masa corporal, las ventanas acústicas estrechas y la falta de acceso universal al equipo en distintos centros hospitalarios.

Por otro lado, los índices séricos como APRI, FIB-4, Forns, GPR, King's score, Fibro-Q, entre otros, representan alternativas costo-efectivas basadas en exámenes de laboratorio rutinarios ampliamente disponibles. Si bien su desempeño diagnóstico es variable dependiendo de la etiología hepática y los puntos de corte utilizados, su accesibilidad los convierte en herramientas potencialmente valiosas para el cribado inicial, la estratificación del riesgo y el seguimiento longitudinal del daño hepático. No obstante, la evidencia sobre su concordancia con métodos elastográficos en poblaciones específicas sigue siendo limitada, especialmente en contextos locales.

En este escenario, se vuelve necesario analizar el rendimiento diagnóstico de los principales índices no invasivos y su correlación con la 2D SWE en población mexicana con enfermedad hepática crónica. Contar con información precisa y comparativa permitirá optimizar la selección de pruebas diagnósticas, facilitar el acceso a métodos confiables y contribuir al seguimiento adecuado de los pacientes, particularmente en centros donde la elastografía no se encuentra disponible de manera rutinaria. El presente estudio busca aportar evidencia en este campo, evaluando la utilidad de diversos índices séricos frente a la elastografía 2D SWE en un hospital de referencia del noreste de México.

II. Marco teórico

Enfermedades hepáticas

A nivel global, las enfermedades hepáticas (EH) representa una de las principales causas de mortalidad cada año (Asrani SK, et al. 2019). Entre las etiologías más comunes que la originan se encuentran las hepatitis virales (HV) por virus de hepatitis b y c (VHB, VHC), la enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica (MASLD) por sus siglas en inglés, enfermedad hepática alcohólica (ALD) por sus siglas en inglés, enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol (MetALD) y hepatitis autoinmune (AIH) por sus siglas en inglés (Vilar-Gomez E, et al. 2015, D'Amico G, et. al. 2018, Rinella ME, et al. 2023).

En Estados Unidos (EU), más de 30 millones de personas padecen enfermedades hepáticas, mientras que más de 29 millones presentan problemas hepáticos crónicos (Asrani SK, et al. 2019). En México las EH se han reportado entre las 10 principales causas de mortalidad (INEGI, 2024). Estas enfermedades además pueden ser de origen hereditario o desencadenadas por, medicamentos, sustancias químicas, o procesos autoinmunes. La principal característica de las EH, inicia con el desarrollo de fibrosis que va aumentando conforme se mantiene el inductor de daño. En el hígado el avance de la fibrosis tiene un impacto significativo en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes (D'Amico G, et al. 2018). El grado de fibrosis se relaciona estrechamente con la función hepática y es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) (Marcellin P, et al. 2018).

Definición de fibrosis hepática

La fibrosis hepática se define por la acumulación progresiva de matriz extracelular (MEC) constituida por proteínas, glicosaminoglicanos, proteoglicanos y glicoproteínas, lo que provoca la alteración de la arquitectura normal del hígado (Elpek, 2014). A pesar de los diferentes mecanismos de lesión hepática primaria y respuestas celulares específicas de la enfermedad, la progresión de la enfermedad hepática fibrótica sigue patrones compartidos en las principales etiologías de la EH (Roehlen N, et al. 2020). Asimismo, la hipertensión portal crónica, consecuencia directa de la fibrosis hepática avanzada, es una de las principales causas de complicaciones clínicas, como descompensación ascítica, episodios hemorrágicos y encefalopatía hepática (D'Amico G, et al. 2018). Por esta razón, la cirrosis hepática se posiciona actualmente como la undécima causa más frecuente de mortalidad a nivel mundial y la cuarta causa de muerte en adultos en Europa Central (Asrani SK,

et al. 2019), mientras que en México las EH se reportan como la quinta causa de mortalidad (INEGI, 2024) lo que plantea la necesidad de identificar a las personas con fibrosis en una etapa temprana para iniciar una vigilancia e intervenciones más oportunas (Marcellin P, et al. 2018).

Fisiopatología de la fibrosis hepática

Patogenéticamente, las EH generan daño en los hepatocitos e inducen la infiltración de células inmunitarias que activan la transdiferenciación de las células estrelladas hepáticas (HSC) en miofibroblastos productores de colágeno. Aunque este proceso participa fisiológicamente en la reparación tisular tras lesiones agudas, se mantiene equilibrado gracias a mecanismos anti-fibróticos que promueven la inactivación o apoptosis de los miofibroblastos y la resolución de cicatrices. Sin embargo, en enfermedades hepáticas crónicas (EHC), un desequilibrio entre mecanismos pro-fibrogénicos y anti-fibrogénicos provoca una activación sostenida de miofibroblastos que proliferan, migran y son contráctiles, lo que resulta en una producción excesiva de MEC (Elpek, 2014, Zhou WC, et al. 2014).

El avance del hígado hacia una fase de resolución anti-fibrótica o hacia una fibrosis progresiva descontrolada depende en gran medida de las células no parenquimatosas, incluidas las células de Kupffer y otras células inmunitarias (Campana L, et al. 2017, Natarajan V, et al. 2017). En este contexto, la apoptosis de hepatocitos y la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) no solo activan directamente a las HSC, sino que también desencadenan el reclutamiento y la activación de linfocitos y macrófagos. Estos últimos contribuyen a la transdiferenciación de las HSC y a la activación de miofibroblastos mediante la secreción de citocinas proinflamatorias y profibrogénicas (Krenkel O, et al. 2017, Barron L, et al. 2011). Por otro lado, ciertas subpoblaciones de macrófagos desempeñan un papel en la resolución de la fibrosis al expresar metaloproteinasas de matriz (MMP) (Tacke F, et. al, 2014, Fallowfield JA, et al. 2007).

A nivel molecular, una compleja red de vías de señalización reguladas por citocinas coordina las interacciones celulares que impulsan la fibrosis. Entre las principales vías implicadas en la activación de las HSC y la progresión de la fibrosis se

encuentran el Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β), el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), el inflamasoma NLRP3 y la señalización WNT/ β -catenina (Ying HZ, et al. 2017, Nishikawa K, et al. 2018).

Las interacciones celulares generales, independientes de la etiología, involucradas en el desarrollo de la fibrosis se representan en la figura 1.

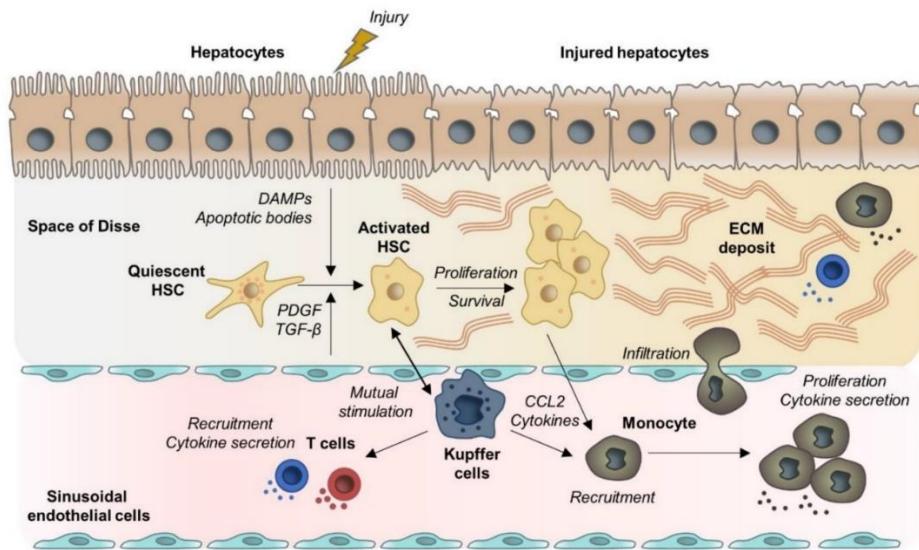


Figura 1. Principales mecanismos implicados en el proceso de fibrosis hepática (Roehlen, N., et al 2020).

Mecanismos de la fibrogénesis hepática

La fibrogénesis es un proceso muy complejo que resulta de la intervención e interacción entre numerosas células y moléculas. Se han descrito nuevos mecanismos de fibrogénesis que son característicos de la etiología que desarrolla dicho proceso, estos se enlistan en la tabla 1.

Tabla 1. Mecanismos profibrogénicos según diversas etiologías de enfermedades hepáticas crónicas

Etiología	Mecanismo	Referencia
Hepatitis C crónica	<ul style="list-style-type: none"> Liberación de DAMPs por los hepatocitos infectados, que activan directamente a las HSC. Inflamación crónica mediada por la respuesta inmune antiviral, que genera citocinas y TGF-β. Proteínas virales (como el core y las proteínas no estructurales NS3 y NS5) que promueven la activación de HSC e inducen estrés oxidativo. 	Li J, et al. 2018 Aoudjehane L, et al. 2015
Hepatitis B crónica	<ul style="list-style-type: none"> Liberación de DAMPs e inflamación crónica. Participación de proteínas virales como el HBx, que promueve la activación de las HSC mediante la secreción de factores como el factor de crecimiento del tejido conectivo y el PDGF. 	Zhan SS, et al. 2006 Gong J, et al. 2016
Enfermedad hepática Alcohólica	<ul style="list-style-type: none"> El metabolismo del etanol produce acetaldehído y ROS, que activan a las HSC y promueven la inflamación. El acetaldehído es fibrogénico y estimula directamente la síntesis de colágeno al activar genes específicos. La apoptosis de hepatocitos inducida por el alcohol genera cuerpos apoptóticos que activan a los macrófagos y liberan TGF-β. Además, el alcohol suprime la inmunidad innata, disminuyendo la capacidad de las NK y macrófagos para regular la fibrosis. 	Svegliati-Baroni G, et al. Natori S, et al. 2001 Radaeva S, et al. 2006
Enfermedad hepática asociada a disfunción metabólica	<ul style="list-style-type: none"> Lipotoxicidad: La acumulación de ácidos grasos saturados genera estrés oxidativo y daño a los hepatocitos. Inflamación: Los DAMPs liberados por hepatocitos dañados activan a los macrófagos y a las HSC a través de vías de señalización de los receptores tipo Toll. Reacciones ductulares: La expansión de células progenitoras hepáticas y la reacción ductular en etapas avanzadas de MASLD contribuyen a la fibrosis periportal y a la secreción de TGF-β. 	Peverill W, et al. 2014 Wong VW, et al. 2016 Angulo P, et al. 2015
Enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol	<ul style="list-style-type: none"> Generación de ROS mediante respuesta inflamatoria y metabolismo del etanol. Disminución de la oxidación de ácidos grasos y secreción alterada de lipoproteínas de muy baja densidad 	Gratacós-Ginès, et al. 2025
Autoinmune	<p>Los mecanismos de fibrosis en la AIH están impulsados por:</p> <ul style="list-style-type: none"> La interacción entre la inflamación autoinmune La generación de ROS El desequilibrio del sistema antioxidante, lo que contribuye a la activación de HSC y al desarrollo de la MEC. 	Montano-Loza AJ, et al. 2016 Seki E, et al. 2015 Saiman Y, et al. 2012

DAMPs, Patrones moleculares asociados al daño; HSC, Células estrelladas hepáticas; ROS, especies reactivas de oxígeno; PDGF, Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas; TGF-β, Factor de Crecimiento Transformante Beta; NK, células natural Killer; AIH, Hepatitis autoinmune; MEC, Matriz extracelular

Reversibilidad de la fibrosis hepática

Actualmente, la fibrosis se ha considerado como un proceso reversible en pacientes con EH. Dado el cese de los agentes que dañan el parénquima hepático y causan inflamación en el mismo, se ha visto que se activa una cascada de fenómenos que son capaces de revertir la respuesta profibrótica.

Se ha evidenciado que la eliminación del principal factor desencadenante de la inflamación crónica puede favorecer la regresión de la fibrosis hepática avanzada, incluso en estadios 3 y 4 de METAVIR, en pacientes con infección crónica por VHB y VHC (Marcellin P, et al. 2013, Levrero M, et al. 2018). No obstante, alrededor del 15% de los pacientes con infecciones virales crónicas del hígado no experimentan reversión de la fibrosis, a pesar de lograr una respuesta viral sostenida (Marcellin P, et al. 2013). En el caso de las EH metabólicas, modificaciones en el estilo de vida y procedimientos como la cirugía bariátrica han demostrado inducir una regresión en la fibrosis histológica; sin embargo, aún no se dispone de tratamientos farmacológicos aprobados para MASLD, esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica (MASH) por sus siglas en inglés (Rinella ME, et al. 2023). Por último, aunque la resolución espontánea puede ocurrir tras eliminar o tratar el factor desencadenante de la inflamación crónica, este proceso es lento y no siempre previene complicaciones graves. Por ello, además de tratar las causas subyacentes de las enfermedades hepáticas crónicas, es crucial desarrollar estrategias antifibróticas que detengan la progresión de la fibrosis independiente del desencadenante y aceleren su resolución.

Mecanismos moleculares de la regresión de la fibrosis

La regresión de la fibrosis hepática está vinculada a la inactivación o apoptosis de las HSC y los miofibroblastos (Troeger JS, et al. 2012). Mientras que el aumento de la muerte celular en los hepatocitos fomenta la fibrogénesis, la apoptosis en las HSC representa un mecanismo crucial para resolver la fibrosis. En particular, la apoptosis de las HSC mediada por el ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF se asocia con una mejora significativa de la fibrosis hepática (Singh HD, et al. 2017, Arabpour M, et al. 2017). La disolución de la cicatriz fibrótica es facilitada

principalmente por macrófagos, los cuales secretan colagenasa y MMP que degradan la MEC (Campana L, et al. 2017).

Los macrófagos que contribuyen a la resolución de la fibrosis han sido denominados macrófagos asociados a cicatrices, y presentan un fenotipo que no encaja en la clasificación tradicional M1/M2. Mientras que los macrófagos profibróticos suelen exhibir una alta expresión de Ly-6C o Gr1 (Fallowfield JA, et al. 2007), los macrófagos CD11b^{neg} con baja expresión de Ly-6C están relacionados con la producción de MMP y la resolución de la fibrosis (Fukushima J, et al. 2009). A través de análisis RNA-Seq unicelular de tejido hepático obtenido de pacientes, se han identificado diversas subpoblaciones de macrófagos presentes en el nicho fibrótico, también se ha descrito una subpoblación específica de macrófagos TREM2+ CD9+, caracterizada por un fenotipo híbrido, que se expande durante la fibrosis hepática y tiene propiedades profibrogénicas (Ramachandran P, et al. 2019).

Por otro lado, las células NK también desempeñan un papel antifibrótico importante al inducir la apoptosis de las HSC mediante la producción de interferón gamma (Glässner A, et al. 2013). Además, la activación y actividad citolítica de las células NK son fundamentales para controlar el crecimiento de células premalignas en el contexto de un entorno fibrótico (Tian Z, et al. 2013).

Evaluación de la fibrosis hepática

Evaluar la fibrosis hepática es crucial en las EHC, ya que permite determinar el grado de daño hepático y el riesgo de morbimortalidad. Una evaluación precisa ayuda a adaptar el tratamiento, seguir la progresión de la enfermedad e identificar pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones específicas y tempranas. Además, es fundamental para monitorizar la respuesta al tratamiento y establecer pronósticos. A continuación, se comentan los diferentes métodos para evaluar la fibrosis hepática.

Biopsia hepática

La biopsia hepática reúne información no solo sobre la fibrosis sino también sobre la inflamación, necrosis, esteatosis, siderosis y otras características histopatológicas con potencial pronóstico y predictivo. Por lo tanto, todavía se reconoce como el método de referencia para el diagnóstico y la evaluación de la extensión de la fibrosis en la EHC. Sin embargo, esta técnica es invasiva, costosa y sufre de errores de muestreo y variaciones diagnósticas entre los observadores (Bedossa P, et al. 2009).

Los sistemas de estadificación histológica que se utilizan actualmente derivan todos de la puntuación inicial de fibrosis de Knodell. Estos son de 5 niveles o de 7 niveles donde la fibrosis se puntúa de 0 a 4 o de 0 a 6, respectivamente (Chowdhury AB, et al. 2023). En la gran mayoría de los estudios clínico-patológicos, las biopsias hepáticas con una puntuación de fibrosis $\geq 2/4$ se consideran que tienen fibrosis “clínicamente significativa” (Bedossa P, et al. 1996); la cirrosis corresponde a la puntuación más alta y al último estadio en todos los sistemas.

Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática

En la última década, se han desarrollado múltiples métodos no invasivos para evaluar la fibrosis hepática, lo que ha llevado a la disponibilidad de más pruebas no invasivas que sistemas de puntuación histológica. Estas pruebas fueron diseñadas inicialmente para estimar la probabilidad de fibrosis hepática avanzada en pacientes con EH virales crónicas, tanto en el momento del diagnóstico como durante el seguimiento, para evaluar la regresión de la fibrosis tras el tratamiento (Sebastiani G, et al. 2011, Adams LA, et al. 2011). En general, las pruebas no invasivas para la fibrosis hepática se dividen en tres categorías principales: 1) paneles o análisis serológicos; 2) combinaciones de pruebas séricas y características clínicas (como edad y género) a través de algoritmos complejos; y 3) técnicas basadas en imágenes (Curry MP, et al. 2014).

Métodos elastográficos

La evaluación no invasiva de la fibrosis hepática mediante elastografía es un campo en rápido desarrollo con frecuentes innovaciones tecnológicas. A continuación, se

describen algunos métodos y se detalla más el que se evaluará en el presente protocolo.

Elastografía transitoria

La elastografía transitoria (ET) comercialmente denominado FibroScan®, es la técnica de imagen más utilizada para medir de manera rápida y no invasiva la rigidez hepática (Sandrin L, et al. 2003). Su funcionamiento se basa en una sonda que integra un transductor ultrasónico y un vibrador que emite ondas de corte de baja frecuencia (50 MHz), las cuales se propagan a través del tejido hepático. La velocidad de estas ondas está directamente relacionada con la rigidez del hígado, y los resultados se expresan en kiloPascal (kPa). Estudios han demostrado que la ET tiene una alta precisión diagnóstica para detectar cirrosis, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 90%. Sin embargo, su precisión en la detección de fibrosis es menor, con valores de sensibilidad y especificidad de aproximadamente 70-80% (Millonig G, et al. 2011, Chin JL, et al. 2014; Tsochatzis EA, et al. 2013).

Elastografía por resonancia magnética

La elastografía por resonancia magnética (ERM) permite evaluar la rigidez hepática midiendo la propagación de ondas mecánicas (Huwart L, et al. 2008). Estas ondas son generadas por una sonda colocada en la espalda del paciente, sobre la región hepática, y el escáner magnético produce un elastograma que facilita la cuantificación de la rigidez del órgano. A diferencia de la ET, la ERM permite evaluar todo el hígado y es eficaz en pacientes con obesidad o ascitis. Sin embargo, presenta limitaciones como su alto costo y la complejidad del procedimiento, lo que dificulta su implementación en la práctica clínica habitual (Yin M, et al. 2011).

Impulsos de fuerza de radiación acústica

El método impulsos de fuerza de radiación acústica (ARFI) utiliza ultrasonografía convencional para evaluar la rigidez hepática (Lupsor M, et al. 2009). Su funcionamiento se basa en pulsos acústicos de corta duración que generan excitación mecánica en el tejido hepático, lo que permite medir la velocidad de propagación de las ondas y correlacionarla con el grado de fibrosis. Los resultados

se expresan en metros por segundo. Entre sus ventajas, ARFI permite seleccionar áreas específicas del hígado para su evaluación, evitando interferencias con vasos sanguíneos de gran calibre o costillas. Además, la presencia de esteatosis no afecta la precisión del procedimiento (Papastergiou V, et al. 2011).

Elastografía por ultrasonido en tiempo real

Este método emplea ultrasonografía para estimar la velocidad de propagación de una onda de corte a través del hígado. Los resultados se expresan en kPa (Friedrich-Rust M, et al. 2007).

Elastografía Shear Wave™ (2D SWE)

La elastografía de ondas transversales bidimensional Shear Wave™ (2D SWE por sus siglas del inglés Bidimensional Shear Wave Elastography) se basa en la medición de la velocidad de las ondas de corte en los tejidos blandos. A diferencia del FibroScan y de ARFI, la 2D SWE utiliza un sistema de ultrasonido (Aixplorer, Supersonic Imagine, Aix-en-Provence, Francia) sin necesidad de un vibrador externo para generar las ondas de corte (Figura 2).

Mientras que ARFI y FibroScan emiten una única onda de corte por medición, la 2D SWE genera múltiples haces de ondas pulsadas a diferentes profundidades, con frecuencias que oscilan entre 60 y 600 Hz. Esto permite evaluar la velocidad de las ondas de corte de manera simultánea en un amplio rango de frecuencias (Muller M, et al. 2009; Bavu E, et al. 2011). Una de las principales ventajas de esta técnica es que permite generar un mapeo de color en tiempo real de la elasticidad hepática, codificado píxel por píxel sobre una imagen de ultrasonido en modo B. Al seleccionar una región de interés (ROI) dentro del mapeo de colores, el valor obtenido corresponde al promedio de múltiples mediciones dentro de esa región, lo que mejora la precisión y reproducibilidad del análisis. Se crea un mapa de ROI en color y se superpone a la imagen en modo B, proporcionando información de rigidez (Ferraioli G, et al. 2011). En población sana se reportaron valores entre 4,5 y 5,5 kPa (Barr RG, et al. 2020). Actualmente, las guías recomiendan un mínimo de tres mediciones y los resultados deben expresarse como la mediana junto con el rango

intercuartil (IQR) (Dietrich CF, et al. 2017). La variabilidad entre adquisiciones consecutivas de rigidez hepática, evaluada mediante la relación mediana-IQR, es el criterio de calidad más importante (Barr RG, et al. 2020). Los espacios intercostales estrechos, un índice de masa corporal (IMC) alto y un espesor de la pared torácica superior a 25 mm se asociaron con una mayor tasa de mediciones no válidas. Los principales factores de confusión relacionados con la rigidez hepática elevada son los mismos que los de las otras técnicas. La necroinflamación, la congestión, la colestasis mecánica, la ingesta de alimentos y el consumo de alcohol pueden influir en los resultados de la 2D SWE (Cassinotto C, et al. 2014).

Un estudio publicado recientemente comparó el rendimiento de 2D-SWE de los aparatos más nuevos de General Electric (2D-SWE-GE—Logiq E10), Canon (2D-SWE-Canon—Aplio i800) Supersonic Imagine (2D SWE-SSI—Mach30 Aixplorer), y elastografía de transición de vibración controlada (VCTE) (FibroScan con sonda M y XL para IMC > 30 kg/m²) para medir la rigidez del hígado. Para los pacientes incluidos (para los cuales 1437 alcohol/ enfermedad del hígado graso no alcohólico fue la etiología principal, > 66%), el mismo operador midió la rigidez del hígado con 2D-SWE-SSI más uno de los siguientes dispositivos: 2D-SWE-GE (n = 314), 2D-SWE-Canon (n = 311) y sonda VCTE-M (n = 812). Los autores concluyeron que los valores VCTE-M y 2D-SWE-SSI (Mach30 Aixplorer) compartían los coeficientes de correlación y concordancia más altos (0,933 y 0,920, respectivamente), y las cuatro técnicas tenían valores igualmente bajos para excluir EHC avanzada en poblaciones más grandes, pero se observaron discrepancias en los valores del percentil alto (Cassinotto C, et al. 2022).

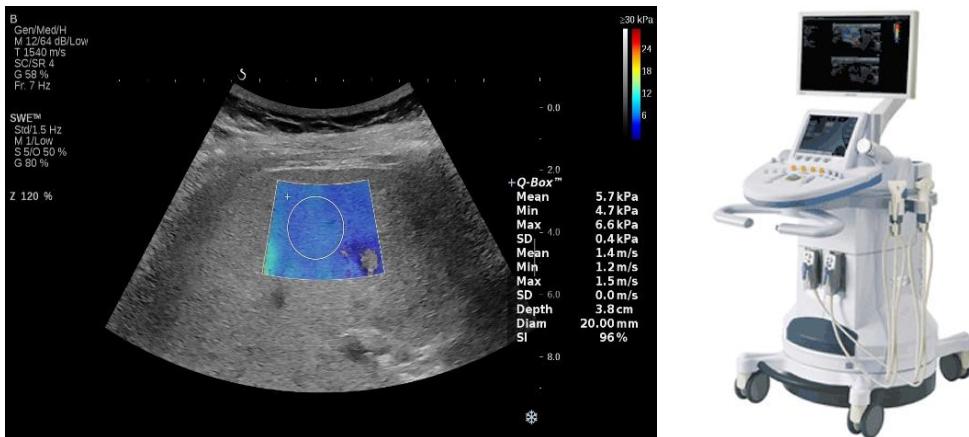


Figura 2. Elastografía por ondas de corte bidimensional 2D SWE SSI utilizando equipo SuperSonic.

Biomarcadores séricos

En los últimos años ha aumentado el interés por identificar biomarcadores de fibrosis hepática. Aunque por el momento no existe el biomarcador ideal en solitario, existe un gran número de biomarcadores en estudio. El biomarcador ideal debería de reunir las siguientes características (Baranova et al. 2011):

- Dar resultados reproducibles
- Ser altamente sensible y específico para identificar los diferentes estadios de fibrosis.
- Ser seguro, barato y disponible.
- Ser aplicable a la monitorización de la evolución natural de la enfermedad o de la evolución con el tratamiento.
- No ser susceptible de dar falsos positivos o negativos en pacientes con otras enfermedades.

Entre los biomarcadores séricos más empleados se destacan algunos en la tabla 2, sin embargo, la mayoría de estos no se encuentran accesibles de forma rutinaria en centros hospitalarios, por lo cual actualmente se emplean más los índices para diagnosticar estadios de fibrosis hepática en base a marcadores bioquímicos y hematológicos empleados en la mayoría de los centros hospitalarios de forma rutinaria como los que se muestran en la tabla 3.

Tabla 2. Biomarcadores séricos directos e indirectos de fibrosis hepática

Biomarcador	Características	Utilidad	Referencias
DIRECTO			
Ácido Hialurónico (AH)	El AH es un glucosaminoglucano producido por las HSC activadas y constituye el componente principal de la MEC.	Se incrementa durante la fibrogénesis debido a la mayor producción por las células hepáticas y a la disminución de su eliminación. Permite la exclusión de fibrosis y cirrosis en pacientes con EHC por VHC, VHB, MASLD y alcohol.	Dzudzor B, et al. 2023 Aleknavičiūtė-Valienė G, et al. 2022., Shashidhar KN, et al. 2019.
Cistatina C	La cistatina C es una proteína no glicosilada que actúa como inhibidor de las cisteína proteasas lisosomales y como un potente agente profibrogénico.	Se ha reportado que la cistatina C aumenta con la progresión de la enfermedad hepática crónica con función renal normal. Los valores de esta proteína son significativamente más altos en pacientes con cirrosis.	Ladero JM, et al. 2012, El-Sayed B, et al. 2017 Kumaresan R, et al. 2011
TGF-β1	El TGF-β1 participa en regulación del crecimiento tisular, diferenciación y producción de MEC y la respuesta inmunitaria. Hay 3 isoformas (β1, β2 y β3), solo β1 se asocia a fibrogénesis hepática.	Se ha reportado correlación entre TGF-β1 y la velocidad de progresión a fibrosis. Un valor de TGF-β1 < 75 ng/mL es un indicador de enfermedad estable. Los altos niveles en suero del TGF-β1 presentes en pacientes con VHC se relacionaron a la necrosis de los hepatocitos.	Cequera A, et al. 2014 Nallagangula KS, et al. 2017 Kanzler S, et al. 2001
Fragmento de degradación del colágeno tipo III (PIIINP)	El PIIINP se produce cuando MMP-9 corta el colágeno tipo III. Es un componente del tejido conectivo y su concentración en suero aumenta en la fibrogénesis hepática.	Se eleva en cirrosis alcohólica, distingue pacientes con HCC en etapa avanzada Metavir F≥3 de aquellos con Metavir F≤2, e individuos sanos de aquellos con fibrosis hepática. Puede usarse como un marcador de cribado de la fibrosis hepática inducida por metotrexate.	Kuivaniemi H, et al. 2019 Pehrsson M, et al. 2022 Karsdal MA, et al. 2017
Inhibidores de metaloproteasas de matriz extracelular (TIMP)	TIMP-1 controla la actividad de metaloproteininas, TIMP-2 inhibe a la metaloproteinasa-2. Estas proteínas, se expresan únicamente en las HSC.	TIMP aumenta en EHC, hasta cinco veces más que en el hígado normal. Incrementa en HCC conforme la enfermedad progresiona y avanza la fibrosis hasta cirrosis. TIMP-2 bajo se asocia con menor supervivencia en varios tipos de cáncer, incluyendo el CHC.	Wang K, et al. 2013 Abdalla NM, et al. 2024 Yamada Y, et al. 2018
Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMP)	Las MMP pueden descomponer el colágeno, hay 6 categorías, la colagenasa y la gelatinasa son las más estrechamente relacionadas con la fibrosis hepática.	Expresión de MMP-2, MMP-8 y MMP-9 alterada en fibrosis y cirrosis hepática por alcohol, MMP-1 en hepatitis viral crónica, EHNA y en CHC su expresión inducida reduce la fibrosis hepática.	Prystupa A, et al. 2015 Geervliet E, et al. 2020 Ando W, et al. 2018
INDIRECTO			

Apolipoproteínas	Las apolipoproteínas (Apo) contienen y transportan los lípidos en sangre. La apoA1 y ApoA2 se unen con las lipoproteínas de alta densidad.	ApoA1 incrementa en fibrosis por VHC, en fibrosis normal/leve vs fibrosis avanzada, discrimina fibrosis de esteatosis, fibrosis cirrótica de no cirrótica. ApoA2 se altera en enfermedad de hígado graso no alcohólica (EHGNA) con fibrosis avanzada, lo que se traduce en un mayor riesgo cardiovascular.	Pagano, S., et al. 2023, Bril F, et al. 2022, Nallagangula KS, et al. 2017
Autotaxina (ATX)	La ATX es codificada por el gen 2 de la familia de la pirofosfatasa/fosfodiesterasa de ectonucleótidos, que cataliza la hidrólisis de la lisofosfatidilcolina a ácido lisofosfatídico y funciona como una fosfolipasa.	Los niveles séricos de ATX se correlacionan con alta sensibilidad y especificidad con la actividad de inflamación hepática y la gravedad de la fibrosis en la hepatitis viral por VHC y VHB, la colangitis biliar primaria (CBP) y la EHGNA.	Fujimori N, et al. 2018 Joshita S, et al. 2018 Yamazaki T, et al. 2017
Homocisteína (Hcy)	La Hcy está implicada en el metabolismo alterado de la metionina cuando se produce una alteración de la función hepática	La Hcy elevada se correlacionan con inflamación hepática y fibrosis en EHNA. Se ha observado un incremento diferencial entre las etapas de la fibrosis hepática.	Tripathi M, et al. 2022 Lv D, et al. 2021 Tung HC, et al. 2016
Immunoglobulinas (Ig)	Las Ig son proteínas que identifican y neutralizan componentes extraños como virus y bacterias.	Aumento de Ig en pacientes con cirrosis hepática, HAI (IgG), CBP (IgM) y EHA (IgA), EHNA (IgA), además es un predictor independiente de fibrosis avanzada, en mujeres fue asociado al grado de fibrosis hepática y elevación de grasa visceral.	Martin DM, et al. 1984 Mc Pherson S, et al. 2014 Ichikawa T, et al. 2024

Tabla 3. Índices en base a marcadores séricos para el diagnóstico de fibrosis hepática

Índice	Fórmula	Interpretación	Referencias
GPR (GGT/Plaquetas ratio) gamma-glutamil transferasa (GGT) plaquetas (PLT)	GPR=GGT/PLT	Fibrosis significativa, AUROC (0,81; IC95% [0,68-0,93] Fibrosis avanzada, AUROC (0,93; IC95% [0,84-1] Cirrosis, el AUROC (0,98; IC95% [0,95-1]	Ghachem I et al, 2024 Purkayastha S et al, 2023 Liu K et al., 2022
AAR (AST/ALT ratio) Relación entre aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT)	AAR = AST [IU/L] / ALT [IU/L]	En VHC, la AAR es aproximadamente 0,8 en pacientes sin daño hepático y aumenta conforme avanza el grado de fibrosis. Una AAR \geq 1 sugiere cirrosis hepática.	Moosavy SH et al, 2023 Malnick SDH et al, 2022 Amernia B et al, 2021
Índice Forns Se basa en cuatro variables clínicas: edad, PLT, colesterol (CHOL) y GGT	Forns index = 7,811 – 3,131 x ln (PLT [mil/mm ³]) + 0,781 x ln (GGT [IU/L]) + 3,467 x ln [años] – 0,014 x CHOL [mg/dl]	Un punto de corte <4,2 podría excluirse fibrosis significativa valor predictivo positivo (VPP) de 96,0%. Distingue fibrosis significativa y fibrosis no significativa.	Heyens L et al, 2024 Abdelsameea E et al, 2020 Forns X et al, 2002
AP index Suma la puntuación generada según la edad del paciente y el recuento PLT	AP index = Edad + PLT Edad: <30=0, 30-39=1, 40-49=2, 50-59=3, 60-9=4, 70=5 PLT(10 ⁹ /L): \geq 225=0, 200-224=1, 175-199=2, 150-174=3, 125-149=4, <125=5	Sus valores van entre 0-10. AP index \geq 6, posee un alto VPP para cirrosis hepática AP index <6 el VPN es muy bajo para cirrosis hepática	Guller BY et al, 2023 Chrostek L et al, 2019 Poynard T et al, 1997

APRI (AST/PLT Ratio Index) Es el cociente entre AST y el conteo de PLT.	APRI = (AST [IU/L] / ULN) / PLT[10 ⁹ /L] x 100 Límite superior de normalidad (ULN, Upper limit of normal), ULN Varones 40 [IU/L] ULN Mujeres 32 [IU/L]	<1,50 descarta fibrosis significativa ≤2,00 tiene un alto valor predictivo negativo para la cirrosis en comparación con la biopsia (95,0%).	Fan R, 2024 Sellers ZM. 2021 Wai CT et al, 2003
Cirrhosis Discriminant Score (CDS) Suma de 3 parámetros: PLT, ALT/AST y la ratio normalizada internacional del tiempo de protrombina (INR)	CDS = PLT + ALT/AST + INR <i>PTL: ≥340=0, de 280-339=1, de 220-279=2, de 160-219=3, de 100-159=4, de 40-99=5, <40=6. ALT/AST: >1,7=0, de 1,2-1,7=1, de 0,6-1,19=2, <0,6=3 e INR: <1,1=0, 1,1-1,4=1, >1,4=2</i>	CDS ≥8 fibrosis avanzada (F3 o F4), CDS <8, no puede descartarse realizar una prueba complementaria para discernir entre fibrosis avanzada o cirrosis hepática. Se obtiene valores desde 0 a 11.	Kalkan Ç et al, 2023 De Cleva R et al, 2016 Bonacini M et al, 1997
Doha Regresión logística que combina: AST, albúmina sérica (ALB) y conteo de PLT.	Doha score: 8,5 – 0,2 x ALB [g/dL] + 0,01 x AST [IU/L] – 0,02 x PLT [10 ⁹ /L]	Un punto de corte >4,7 predice cirrosis hepática con sensibilidad (S) 83,2% y una especificidad (E) 69,5%	Bozkurt M et al, 2023 Qu Y et al, 2019 Thandassery et al, 2016
FIB-4 Combina AST, ALT, PLT y edad del paciente.	FIB-4= edad [años] x AST [UI/L] / (PLT [10 ⁹ /L] x (ALT [UI/L]) ^{1/2})	FIB-4 <1,45 VPN 89,9% para excluir fibrosis avanzada FIB-4 >3,25 tiene un VPP 65,0% para confirmar fibrosis avanzada con una especificidad del 96,8%	Chang M et al, 2024 Sanyal AJ et al, 2023 Vallet-Pichard A et al, 2007
Fibro-Q Se basa en parámetros como la edad, AST, INR, ALT y PLT	Fibro-Q score = 10 x (edad [años] x AST [IU/L] x INR) / (ALT [IU/L] x PLT [10 ⁹ /L])	Fibro-Q >1,6 identifica fibrosis significativa con VPP del 93%, Fibro-Q >2,6 se excluye la presencia de cirrosis con un VPN del 100,0% en un 62,1% de los pacientes	Bozkurt M et al, 2023 Kayadibi H et al, 2021 Hsieh YY et al, 2009
Fibrosis Index (FI) Regresión logística múltiple que tiene como parámetros PLT y ALB	FI = 8,0 – 0,01 x PLT [10 ⁹ /L] – ALB [g/dL]	FI <2,10 predice el estadio F0-1 de fibrosis hepática con sensibilidad del 68,5%. Un FI ≥3,30 predice cirrosis hepática con un VPP de 81,0%.	Singh K et al, 2024 Al-Dholae MHH, et al. 2023 Ohta et al, 2006
Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI) Se basa en la fosfatasa alcalina (ALP), la bilirrubina (Bb), ALB y PLT.	FCI = ALP [IU/L] x Bb [mg/dL] / (ALB [g/dL] x PLT [10 ⁹ /L])	FCI <0,130, predice F0-F1 con VPN 82,0% y sensibilidad de 81,0%. Un FCI ≥1,25, predice cirrosis (F4) con un VPP del 98,0% y sensibilidad del 86,0%.	Singh K et al, 2024 Hussain A et al, 2019 Ahmad W et al, 2011
Göteborg University Cirrhosis Index (GUCl) . Regresión logística que tiene como parámetros: AST, PLT e INR.	GUCl = (AST [IU/L] /ULN) x INR x 100) / PLT [10 ⁹ /L]	GUCl <1,0 puede excluir cirrosis con VPN 97,0% GUCl ≥1,0 se concluye fibrosis significativa. GUCl ≥4,0 con VPP para cirrosis del 100,0%	Bolat S et al, 2024 Kalkan Ç et al, 2023 Islam S et al, 2005
King's Combinación de tres variables: AST, INR, conteo de PLT y la edad.	King's score = (edad [años] x AST [IU/L] x INR) / PLT [10 ⁹ /L]	King's score ≥16,7 revela cirrosis hepática con S de 86,0% y E 80,0%, <16,7 tienen bajas probabilidades de cirrosis hepática y ≥12,3 revela fibrosis significativa	Ekin N, et al. 2022 Cebula M et al., 2021 Cross TJ et al, 2009
S-index Índice que combina los parámetros GGT, conteo de PLT y ALB.	S-index = 1.000 x GGT [UI/L] / (PLT [10 ⁹ /L] x ALB [g/L] ²)	S-index <0,2 ausencia de fibrosis S-index ≥6,0 presencia de fibrosis avanzada (F3-F4) S-index <0,3 ausencia de cirrosis S-index ≥1,5 presencia de cirrosis hepática.	Ekin N et al, 2022 Sayar S et al, 2021 O'Hara G et al, 2020 Tarigan E et al. 2013

III. Justificación

Las EH constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, solo en la Unión Europea, cerca de 29 millones de personas padecen una EHC, según datos de la OMS y más de 100 millones de personas en los EU tienen algún tipo de EH. En México la EH es la cuarta causa de muerte en el país con 19 mil 819 defunciones en 2023 siendo más frecuente en hombres que en mujeres y a menudo se encuentra en pacientes en edad productiva.

Existen diversas causas que conllevan a la EHC entre las que se destacan la hepatitis viral, la ALD, la AIH y MASLD. La evolución de cada una de estas es muy variable y la aparición de la fibrosis es clave en la mayoría de las hepatopatías crónicas ya que puede ir avanzando hasta evolucionar a cirrosis hepática de no ser tratadas oportunamente.

La fibrosis hepática es un proceso de cicatrización que se presenta como resultado de una agresión continua que desarrolla una respuesta inflamatoria y conlleva la remodelación de la estructura del hígado como respuesta del hígado a dicha agresión, donde la MEC está sobreproducienda e insuficientemente degradada. De forma general la fibrosis se clasifica en cuatro grados o estadios consecutivos de acuerdo al sistema de estadificación METAVIR que evalúa los cambios inflamatorios (actividad histológica A0-A3) y el nivel de fibrosis (F0-F4).

A pesar de que hoy en día, se conoce de la reversibilidad del grado de fibrosis en los primeros estadios si se elimina el factor inductor del daño, se enfatiza la importancia de conocer el estadio del paciente ya que se ha demostrado que la presencia de fibrosis avanzada ($F \geq 3$) incrementa el riesgo de progresión a cirrosis hepática que puede conllevar a la aparición de complicaciones como la hipertensión portal y el desarrollo de CHC.

Por lo tanto, en la práctica clínica diaria es importante evaluar la gravedad de la fibrosis hepática en pacientes con EHC para decidir el tipo de tratamiento y evaluar el pronóstico de los pacientes con hepatopatías crónicas, por lo que las guías

internacionales consideran esencial su evaluación para guiar las estrategias terapéuticas y monitorizar la progresión de la enfermedad.

Si bien la biopsia hepática ha sido considerada como el “estándar de oro” para la evaluación de la fibrosis en pacientes con hepatopatías crónicas, es un procedimiento invasivo, costoso y con riesgo de presentar complicaciones, además de presentar errores por muestreo y existe una alta variabilidad interobservador entre los patólogos. Estas limitaciones han propiciado el desarrollo de diversos métodos no invasivos con miras a lograr una evaluación temprana de la fibrosis hepática.

Actualmente, la elastografía hepática como la 2D-SWE es una de las pruebas de referencia para el diagnóstico del estadio de fibrosis en los pacientes, pero a pesar de ser un método rápido y no invasivo tiene sus limitaciones: IMC elevado, espacios intercostales pequeños, presencia esteatosis, presencia de ascitis, además esta prueba no está disponible en todos los hospitales.

Por lo que en el presente estudio se pretende evaluar el rendimiento diagnóstico y grado de concordancia entre diversos índices que evalúan el grado de fibrosis hepática con respecto a la elastografía hepática 2D-SWE para apoyar el diagnóstico de pacientes con enfermedad hepática crónica. Esto resultaría útil y ventajoso, ya que se permitiría la evaluación diagnóstica y seguimiento continuo de la fibrosis de estos pacientes.

IV. Objetivos

Objetivo general

Evaluar diversos índices no invasivos de fibrosis vs elastografía 2D SWE en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Objetivos secundarios

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad hepática en una Unidad de Hígado del Noreste de México.
2. Comparar los diferentes índices no invasivos de fibrosis hepática con la elastografía 2D SWE de los pacientes con enfermedad hepática crónica.

3. Establecer la correlación entre los diversos índices no invasivos de fibrosis hepática y la elastografía 2D SWE.

V. Material y métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal en pacientes con enfermedad hepática crónica atendidos en la Unidad de Hígado del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León. El análisis se realizó utilizando información registrada previamente en los expedientes clínicos de dicha unidad.

Población de estudio

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de enfermedad hepática crónica, establecido previamente por el médico tratante. Para los fines de este estudio, la enfermedad hepática crónica comprendió las siguientes etiologías: MASLD, ALD, METALD, AIH y VHC/VHB.

Los expedientes fueron revisados de manera consecutiva y se seleccionaron aquellos que contaran con elastografía hepática por técnica 2D SWE y estudios de laboratorio completos realizados dentro de un intervalo de ± 15 días respecto al estudio elastográfico.

Recolección de datos

Los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron de los registros institucionales. Cada paciente fue identificado mediante una clave codificada compuesta por sus iniciales y un número consecutivo (XXX-001), garantizando la confidencialidad y evitando la identificación individual basándose únicamente en la información recabada.

Se obtuvieron las siguientes variables: edad, sexo, etiología de enfermedad hepática, grado de fibrosis, rigidez hepática por 2D SWE, y los parámetros bioquímicos AST, ALT, ALP, GGT, albúmina, bilirrubina total, colesterol total,

plaquetas, tiempo de protrombina (TP) e INR. Estos valores de laboratorio se utilizaron para calcular los índices no invasivos de fibrosis (Tabla 3):

- GGT/PLT ratio (GPR)
- AST/ALT ratio (AAR)
- Índice Forns (Forns)
- AP index (AP)
- AST/PTL Ratio Index (APRI)
- Cirrhosis Discriminant Score (CDS)
- Doha score (Doha)
- FIB-4
- Fibro-Q score (Fibro-Q)
- Fibrosis Index (FI)
- Fibrosis-Cirrhosis Index (FCI)
- Göteborg University Cirrhosis Index (GUCI)
- King's score (Kings)
- S-index (SI)

La rigidez hepática se obtuvo mediante elastografía 2D SWE, realizada por personal capacitado de la Unidad de Hígado. El procedimiento siguió los estándares técnicos establecidos por el fabricante y las guías internacionales para evaluación de fibrosis hepática. La rigidez hepática se registró en kPa, y la interpretación se realizó en función del estadio de fibrosis reportado por el equipo, utilizando equivalencias basadas en la literatura.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron pacientes con:

- Edad ≥ 18 años
- Diagnóstico confirmado de enfermedad hepática crónica

- Estudios de laboratorio completos dentro del periodo permitido de ± 15 días
- Elastografía hepática 2D SWE disponible en expediente

Se excluyeron pacientes con:

- Estudios incompletos o sin temporalidad adecuada entre elastografía y laboratorio
- Diagnóstico de carcinoma hepatocelular al momento del estudio
- Inconsistencias en el expediente o datos insuficientes para el cálculo de los índices de fibrosis
- Hepatopatías por fármacos/herbolaria.
- Embarazo

Aspectos éticos

El presente protocolo fue sometido y aprobado por los Comité de Ética en Investigación y Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL y del Hospital Universitario “José Eleuterio González” con la clave MI25-0010. Asimismo, este estudio se determinó de acuerdo con los principios definidos por las Asambleas Médicas Mundiales (Helsinki, 1964) y con todas las directrices de buenas prácticas clínicas y reglamentos aplicables, cumpliendo con los criterios de la NOM-012-SSA3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación en seres humanos y con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias relativas y absolutas, mientras que las variables cuantitativas se describieron utilizando la media y la mediana como medidas de tendencia central, así como la desviación estándar, los cuartiles y el rango (mínimo y máximo) como estimadores de dispersión. La normalidad de la distribución de las variables fue evaluada mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov (para grupos mayores de 50 sujetos) y Shapiro-Wilk (para grupos menores de 50 sujetos).

Cuando las variables cuantitativas presentaron distribución normal en todas las categorías, las comparaciones se efectuaron utilizando pruebas paramétricas (t de Student para dos medias y ANOVA para más de dos medias). En los casos en que no se cumplieron los supuestos de normalidad, se recurrió a sus alternativas no paramétricas (U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis, respectivamente).

Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas, primero se analizó la normalidad de ambas mediante las pruebas descritas previamente. Si ambas variables presentaron distribución normal, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (r) y su significancia; cuando al menos una de las variables no mostró normalidad, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (rho). En ambos casos, los resultados fueron representados mediante diagramas de dispersión, incorporando la ecuación de regresión más adecuada según la significancia y el coeficiente de correlación obtenida.

VI. Resultados

Las características demográficas, los parámetros bioquímicos y hematológicos de los 105 pacientes incluidos en el estudio, estratificados según la etiología de la enfermedad hepática (MASLD n=44, ALD n=12, METALD n=10, HV n=17 y HAI n=22), se presentan en las Tablas 4, 5 y 6.

La mediana de edad del grupo total fue de 59 años. MASLD presentó una edad similar al grupo total, mientras que ALD y HV mostraron valores ligeramente mayores, HAI tuvo la menor edad promedio, todo sin diferencia significativa. En cuanto al sexo, predominó el femenino en el grupo total. MASLD, ALD y HAI también presentaron mayor proporción de mujeres, mientras que ALD y METALD mostraron claro predominio masculino (Tabla 4).

En las pruebas de función hepática, la PT y las globulinas se mantuvieron con valores similares entre grupos. La albúmina mostró cifras estables, aunque METALD registró el valor más bajo. La bilirrubina total fue más alta en ALD y METALD, con patrones similares en bilirrubina directa e indirecta. Las enzimas AST y ALT variaron entre etiologías, siendo mayores en ALD. ALP y GGT también se elevaron en ALD y METALD, destacando una GGT particularmente alta en METALD. El LDH permaneció sin diferencias relevantes entre grupos (Tabla 4).

La química sanguínea mostró valores similares entre los grupos: la glucosa se mantuvo sin cambios estadísticamente significativos en todas las etiologías, al igual que el BUN, creatinina y electrolitos. El ácido úrico presentó mayor dispersión en ALD y METALD, sin significancia estadística (Tabla 5).

En el perfil lipídico, el colesterol total fue menor en METALD y ALD, mientras que MASLD, HV y HAI mostraron cifras más altas. Los triglicéridos fueron más elevados en MASLD y ALD, y el HDL más bajo en ALD y METALD, pero ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Los índices colesterol/HDL y LDL/HDL permanecieron similares entre grupos (Tabla 5).

En la biometría hemática, los leucocitos, linfocitos, monocitos y granulocitos no mostraron diferencias significativas entre etiologías. Los eritrocitos, hemoglobina y hematocrito tendieron a ser mayores en ALD y HV, sin significancia estadística. Los índices eritrocitarios se mantuvieron homogéneos. Las plaquetas mostraron la mayor variabilidad: ALD presentó los valores más bajos, mientras que MASLD y HAI registraron cifras más altas, con diferencia estadísticamente significativa (Tabla 6). En las pruebas de coagulación, el TP e INR fueron mayores en ALD y METALD, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. El TTP permaneció similar entre grupos (Tabla 6).

Tabla 4. Características demográficas y pruebas de función hepática de los grupos de estudio.

Parámetro	Grupo total n= 105	MASLD n= 44	ALD n= 12	MetALD n= 10	HV n= 17	AIH n= 22
Edad	57 ± 10	59 ± 10	61 ± 9	60 ± 9	52 ± 13	55 ± 11
Sexo	F (60%) M (40%)	F (72.72%) M (27.27)	F (8.33%) M (91.6%)	F (10%) M (90%)	F (58.82%) M (41.17%)	F (86.36%) M (13.63%)
Pruebas de función hepática						
PT (g/dL)	7.2 ± 0.5	7.2 ± 0.5	7.3 ± 0.6	7.0 ± 0.6	7.2 ± 0.5	7.4 ± 0.6
ALB (g/dL)	4.0 ± 0.5	4.2 ± 0.4	3.8 ± 0.5	3.6 ± 0.6	4.2 ± 0.4	3.9 ± 0.5
Glob (g/dL)	3.2 ± 0.6	3.1 ± 0.5	3.4 ± 0.7	3.4 ± 0.7	2.9 ± 0.4	3.4 ± 0.7
BT (mg/dL)	0.9 (0.6 - 1.7)	0.8 (0.5 - 1.2)	1.4 (0.9 - 2.2)	1.2 (0.6 - 2.8)	0.7 (0.5 – 1.5)	0.8 (0.6 - 2.3)
BD (mg/dL)	0.3 (0.2 - 0.5)	0.2 (0.2 - 0.4)	0.5 (0.2 - 0.7)	0.3 (0.2 - 1.2)	0.2 (0.2 - 0.4)	0.3 (0.2 - 1.3)
BID (mg/dL)	0.6 (0.4-0.9)	0.5 (0.3-0.7)	0.9 (0.6-1.5)	0.8 (0.4-1.1)	0.5 (0.4 – 0.8)	0.5 (0.3-0.7)
AST (U/L)	40 (28 - 52)	35 (26 - 47)	42 (33 - 64)	38 (26 - 48)	35 (27-68)	49 (31 - 63)
ALT (U/L)	35 (25-52)	30 (25 - 48)	36 (27 - 67)	27 (25 - 48)	33 (19-59)	43 (28 - 68)
ALP (U/L)	105 (82-151)	111 (92-151)	116 (62-234)	116 (78-176)	94 ± 26	121 (80-226)
GGT (U/L)	43 (26-120)	47 (25- 102)	61 (33-177)	111 (50-163)	35 (21-70)	43 (25-175)
LDH (U/L)	321 ± 78	325 ± 62	321 ± 72	303 ± 105	311 ± 65	329 ± 106

MASLD, Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica; ALD, Enfermedad hepática relacionada al alcohol; MetALD, Enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol; HV, Hepatitis virales; AIH, Hepatitis autoinmune

PT, Proteínas totales; ALB, Albúmina; Glob, Globulinas; BT, Bilirrubinas totales; BD, Bilirrubina directa; BID, Bilirrubina Indirecta; AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, Alanina aminotransferasa; ALP, Fosfatasa alcalina; GGT, Gamma-glutamil transferasa; LDH, Lactato deshidrogenasa

Tabla 5. Química sanguínea y perfil de lípidos en los grupos de estudio.

Parámetro	Grupo total n= 105	MASLD n= 44	ALD n= 12	MetALD n= 10	HV n= 17	AIH n= 22
Química Sanguínea						
GLU (mg/dL)	99 (91-110)	99 (94-110)	103 (90-108)	98 (87-110)	100 (87-112)	100 (90-104)
BUN (mg/dL)	14 (11- 19)	15 (12-20)	13 (13-21)	12 (10-18)	14 (10-17)	15 (11-19)
CREAT (mg/dL)	0.9 (0.7-1)	0.9 (0.8-1.1)	0.9 (0.7-1.1)	0.9 (0.7- 1.1)	0.8 (0.7- 0.9)	0.8 (0.7- 0.9)
AU (mg/dL)	5.4 ± 1.6	5.5 ± 1.5	5.7 ± 2.7	5.6 ± 1.5	5.4 ± 1.4	4.9 ± 1.5
Na⁺	139 ± 3	138 ± 3	139 ± 2	138 ± 4	139 ± 2	138 ± 2
Cl⁻	102 ± 10	101 ± 15	101 ± 4	105 ± 3	103 ± 3	103 ± 4
K⁺	5.1 ± 9.6	6.4 ± 14.7	4.5 ± 1.8	4.0 ± 0.4	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.2
Perfil de lípidos						
LT (mg/dL)	669 ± 145	698 ± 151	598 ± 105	627 ± 125	649 ± 94	684 ± 179
COL (mg/dL)	176 ± 53	181 ± 49	171 ± 41	137 ± 57	183 ± 31	180 ± 71
TG (mg/dL)	111 ± 60	121 ± 63	108 ± 36	88 ± 28	105 ± 39	106 ± 81
HDL (mg/dL)	58 ± 17	61 ± 18	50 ± 10	45 ± 15	62 ± 12	57 ± 16
LDL (mg/dL)	98 ± 40	101 ± 35	97 ± 33	85 ± 26	98 ± 28	101 ± 60
VLDL (mg/dL)	22 ± 12	24 ± 13	21 ± 7	18 ± 6	20 ± 8	21 ± 16
COL/HDL	3.2 ± 0.9	3.2 ± 0.9	3.4 ± 0.8	3.5 ± 1.1	2.9 ± 0.6	3.2 ± 1.3
LDL/HDL	1.8 ± 0.7	1.7 ± 0.7	1.9 ± 0.6	1.7 (1.4-2.7)	1.6 ± 0.5	1.8 ± 1.0

MASLD, Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica; ALD, Enfermedad hepática relacionada al alcohol; MetALD, Enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol; HV, Hepatitis virales; AIH, Hepatitis autoinmune

GLU, Glucosa; BUN, Nitrógeno ureico en sangre; CREAT, Creatinina; AU, Ácido úrico; Na⁺, Sodio; Cl⁻, Cloro; COL, K⁺, Potasio; LT, Lípidos totales; TG, Triglicéridos; HDL, Lipoproteína de alta densidad; LDL, Lipoproteína de baja densidad; VLDL, Lipoproteína de muy baja densidad.

Tabla 6. Biometría hemática y tiempos de coagulación en los grupos de estudio.

Parámetro	Grupo total n= 105	MASLD n= 44	ALD n= 12	MetALD n= 10	HV n= 17	AIH n= 22
Biometría Hemática						
Leu (x10³/μL)	5360 ± 1885	5,620 ± 1925	4698 ± 1143	5090 ± 2208	5104 ± 1488	5521 ± 2244
Lin (%)	30 ± 8	30 ± 7	27 ± 9	28 ± 11	30 ± 5	33 ± 9
Mid (%)	8 ± 2	8 ± 3	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2	8 ± 2
Gran (%)	61 ± 9	61 ± 8	63 ± 9	64 ± 12	62 ± 6	58 ± 11
Eritrocitos	4.6 ± 0.9	4.5 ± 0.7	4.8 ± 0.5	4.4 ± 0.8	5.2 ± 1.4	4.5 ± 0.7
Hb (g/dL)	13.7 ± 2.2	13.6 ± 2.2	14.9 ± 1.0	13.2 ± 1.7	14.1 ± 3.2	13.6 ± 1.8
Hto (%)	43 ± 6	42 ± 7	46 ± 4	42 ± 5	45 ± 6	43 ± 5
CMV (fL)	94.0 ± 8.3	91.8 ± 8.2	95.7 ± 7.9	95.8 ± 7.7	94.8 ± 4.4	96.3 ± 10.8
CHM (pg)	30.2 ± 2.7	29.9 ± 2.3	31.2 ± 3.4	29.9 ± 2.8	30.2 ± 2.0	30.3 ± 3.5
MCHC (g/dL)	32.3 ± 2.6	32.7 ± 2.6	32.7 ± 3.3	31.3 ± 1.3	32.4 ± 3.2	31.6 ± 2.2
PLT (células/μL)^{a,b}	186129 ± 87524	200205 ± 77709	132125 ± 69484	175900 ± 98285	188647 ± 110518	190136 ± 86279
TP (seg)	12.5 (11.4- 13.9)	12.2 (11.4-13.5)	13.6 (11.3-14.4)	14.4 (12.8-16.1)	12.1 (11.7-13.3)	12.4 (11.1-14.5)
INR	1.21 ± 1.02	1.32 ± 1.57	1.17 ± 0.16	1.26 ± 0.17	1.11 ± 0.11	1.10 ± 0.14
TTP (seg)	31 (29.4- 33.75)	30.4 (28.23- 32.18)	12.25 (11.4-13.53)	12.25 (11.4- 13.53)	12.25 (11.4- 13.53)	12.25 (11.4- 13.53)

a, $p < 0.0001$, ALD vs MetALD; b, ALD vs HV,

MASLD, Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica; ALD, Enfermedad hepática relacionada al alcohol; MetALD, Enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol; HV, Hepatitis virales; AIH, Hepatitis autoinmune

Leu, Leucocitos; Lin, Linfocitos; Mid, Recuento de células mixtas; Gran, Granulocitos; Hb, Hemoglobina; Hto, Hematocrito; CMV, Volumen corpuscular medio; CHM, Hemoglobina corpuscular media; MCHC, Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media; PLT, Plaquetas; TP, Tiempo de protrombina; INR, Índice Internacional Normalizado; TTP, Tiempo de tromboplastina.

En la comparación de los índices entre los distintos grupos de estudio, únicamente tres parámetros mostraron diferencias estadísticamente significativas. El índice AAR ($p = 0.0463$) presentó valores más elevados en el grupo METALD. El índice Forns ($p = 0.0498$) fue mayor en el grupo ALD, seguido por METALD. En cuanto a la elastografía ($p = 0.0216/0.0248$), la rigidez hepática fue significativamente más alta en los grupos ALD y METALD, en contraste con los valores menores observados en MASLD y HV. Para el resto de los índices (GPR, AP Index, APRI, FIB-4, FibroQ Score, FI, FCI, GUCI, CDS, DOHA, King's Score y S-Index), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de índices no invasivos de fibrosis hepática en los grupos de estudio.

Índice	MASLD	ALD	METALD	VIRAL	AIH	<i>p</i>
GPR	0.5 (0.3-1.6)	1.7(0.5-3.5)	1.4 (0.7-2.6)	0.4 (0.2-2.1)	0.9 (0.3-2.0)	NS
AAR	1.1 ± 0.4	1.2 ± 0.5	1.6 ± 0.7	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.4	* 0.0463
I. FORNS	6.1 ± 2.0	8.2 ± 2.2	7.7 ± 2.5	5.9 ± 2.6	6.2 ± 2.5	£ 0.0498
AP INDEX	5.0 ± 2.2	6.7 ± 2.2	6.3 ± 2.2	5.2 ± 2.7	5.2 ± 3.0	NS
APRI	0.4 (0.3-0.8)	1.0 (0.5-2.3)	0.7 (0.3-1.1)	0.5 (0.3-1.8)	0.70 (0.41-1.31)	NS
FIB-4	1.7 (1.1-3.1)	3.6 (1.7-7.8)	3.3 (1.7-4.5)	1.75(1.0-5.1)	2.0 (1.3-4.9)	NS
FIBRO-Q SCORE	3.2 (2.2-6.2)	5.8 (3.6-18.4)	10.0 (3.3-12.5)	3.80 (1.88-8.39)	4.21 (1.84-7.29)	NS
FI	1.67 ± 1.23	2.76 ± 1.11	2.62 ± 1.32	1.87 ± 1.40	2.18 ± 1.19	NS
FCI	0.10 (0.1-0.2)	0.5 (0.1-2.2)	0.2 (0.1-1.0)	0.08 (0.03-0.3)	0.2 (0.05-0.7)	NS
GUCI	0.4(0.3-1.0)	1.3 (0.5-2.8)	0.9 (0.4-1.4)	0.5 (0.3-2.2)	0.7 (0.4-1.6)	NS
CDS	4.9 ± 1.8	6.5 ± 2.4	6.6 ± 2.4	5.3 ± 2.3	5.3 ± 2.3	NS
DOHA	3.7 ± 2.3	5.5 ± 1.6	4.6 ± 2.1	4.4 ± 2.4	4.4 ± 1.9	NS
KINGS SCORE	9.2 (6.4-23.9)	29.4 (12.6-63.1)	24.7 (9.4-30.1)	8.3 (5.5-52.4)	16.2 (7.9-36.2)	NS
S-INDEX	16.7 (7.1-44.9)	64.2 (10.7-178.1)	67.9 (18.8-115.4)	8.98 (4.356-58.74)	26.33 (7.153-60.98)	NS
E. SWE	7.7 (5.9-20.1)	29.3 (10.9-38.2)	32.2 (21.7-49.8)	7.4 (5.4-16.7)	12.3 (6.8-34.3)	£ 0.0216 * 0.0248

* MASLD vs METALD; £ MASLD vs ALD

MASLD, Enfermedad hepática asociada con disfunción metabólica; ALD, Enfermedad hepática relacionada al alcohol; MetALD, Enfermedad hepática por disfunción metabólica y alcohol; HV, Hepatitis virales; AIH, Hepatitis autoinmune

NS, No significativo

Análisis de correlación entre los índices de fibrosis, así como con la elastografía 2D-SWE.

Análisis del grupo con MASLD

El análisis de correlación de la elastografía, con los índices de fibrosis en pacientes con MALSD, mostró correlaciones de magnitud baja a moderada con los índices paramétricos estudiados. Las asociaciones significativas se presentaron con AAR ($r = 0.357$, $p = 0.017$), FI ($r = 0.314$, $p = 0.037$) y CDS ($r = 0.410$, $p = 0.005$), mientras que las correlaciones con IF, AP y DOHA no alcanzaron significancia estadística. En conjunto, estos resultados reflejan que, en pacientes con MASLD, los índices clínicos compuestos presentan una elevada congruencia interna, mientras que la elastografía mantiene asociaciones más limitadas y de menor magnitud con dichos parámetros (Figura 3A). Por otra parte, la 2D- SWE mostró correlaciones positivas y estadísticamente significativas con todos los índices no paramétricos, con coeficientes que oscilaron entre $r = 0.489$ y $r = 0.588$, lo que indica una asociación moderada pero consistente entre la medición elastográfica y los diferentes marcadores multicomponentes (Figura 3B).

En el análisis de correlación realizado con pruebas paramétricas para los índices de fibrosis en pacientes con MASLD, se observó que el marcador AAR mostró correlaciones bajas con el resto de los índices, alcanzando significancia estadística únicamente con CDS ($r = 0.602$, $p < 0.001$), mientras que sus asociaciones con IF, AP, FI y DOHA fueron débiles y no significativas. En contraste, los índices IF, AP, FI, CDS y DOHA exhibieron entre sí correlaciones positivas de magnitud moderada a muy alta, todas con significancia estadística marcada. IF mostró correlaciones fuertes con AP ($r = 0.782$), FI ($r = 0.772$), CDS ($r = 0.770$) y DOHA ($r = 0.730$), evidenciando una elevada consistencia en la estimación de fibrosis mediante estos parámetros. De manera similar, AP se correlacionó de forma significativa con FI ($r = 0.692$), CDS ($r = 0.787$) y DOHA ($r = 0.602$). El índice FI también presentó asociaciones particularmente altas con CDS ($r = 0.792$) y con DOHA, con la correlación más elevada observada en este conjunto ($r = 0.950$, $p < 0.001$).

Asimismo, CDS demostró correlaciones fuertes con DOHA ($r = 0.682$), reforzando la concordancia entre los índices clínicos multicomponentes (Figura 3A).

En el análisis de correlación realizado mediante pruebas no paramétricas para los índices de fibrosis en pacientes con MASLD, se identificó que todos los marcadores presentaron correlaciones positivas de magnitud moderada a muy alta, con significancia estadística en prácticamente todas las asociaciones evaluadas. El índice GPR mostró correlaciones moderadas con APRI, FIB-4, FQS, FCI y GUCI ($r = 0.514\text{--}0.675$; $p < 0.01$), mientras que su asociación más elevada se observó con el S-Index ($r = 0.980$, $p < 0.001$). APRI se correlacionó fuertemente con FIB-4 ($r = 0.917$), FQS ($r = 0.751$), GUCI ($r = 0.904$) y King's Score ($r = 0.879$), todas con alta significancia estadística. De igual manera, FIB-4 mostró correlaciones altas con FQS ($r = 0.859$), GUCI ($r = 0.828$) y King's Score ($r = 0.861$), reforzando la consistencia global entre estos índices. El FQS, por su parte, evidenció correlaciones fuertes con GUCI ($r = 0.870$) y con King's Score ($r = 0.909$), mientras que FCI también presentó correlaciones significativas con GUCI ($r = 0.656$) y con King's Score ($r = 0.655$). GUCI y King's Score mostraron, además, una correlación muy elevada entre sí ($r = 0.976$, $p < 0.001$), constituyendo una de las asociaciones más fuertes dentro del conjunto de índices no paramétricos. El S-Index, además de su correlación casi perfecta con GPR, presentó asociaciones significativas con APRI, FIB, FQS, FCI, GUCI y King's Score ($r = 0.472\text{--}0.648$; $p < 0.01$) (Figura 3B).

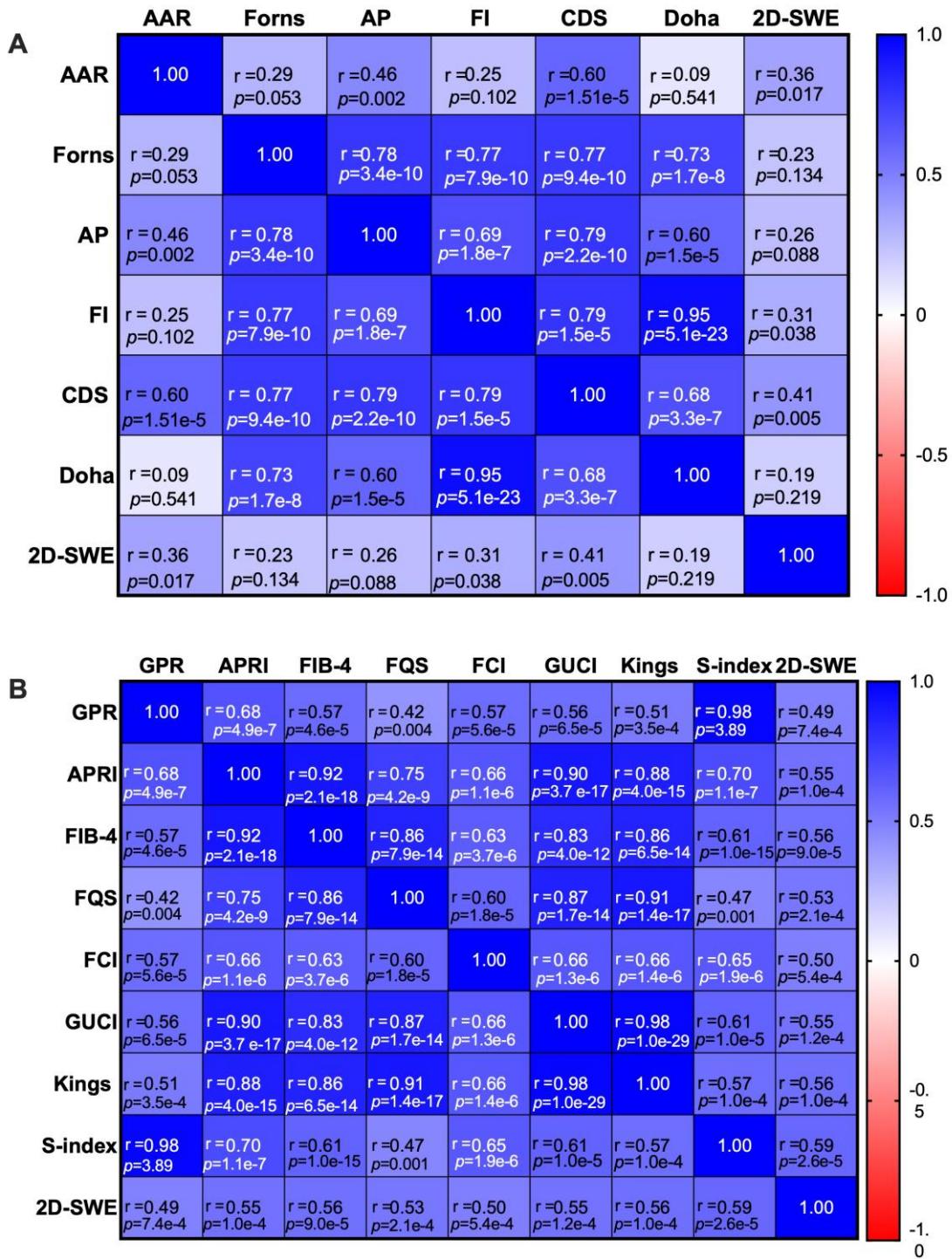


Figura 3. Análisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D- SWE en el grupo de estudio MASLD. A. Análisis paramétrico. B. Análisis no paramétrico.

Análisis del grupo con ALD

En el análisis de correlación entre los índices de fibrosis evaluados mediante pruebas paramétricas en pacientes con ALD, mostró que la 2D- SWE no presentó correlaciones estadísticamente significativas con ninguno de los índices bioquímicos estudiados, incluyendo AAR, Índice Forns, AP Index, FI, CDS y DOHA (Figura 4A). Tampoco presentó correlaciones estadísticamente significativas con ninguno de los índices bioquímicos evaluados en las pruebas no paramétricas, con valores de p entre 0.154 y 0.543 (Figura 4B).

En el análisis de correlación paramétrica realizado entre los distintos índices de fibrosis, se observaron asociaciones significativas entre varios de los marcadores evaluados. El índice AAR mostró correlación positiva moderada con FI ($r = 0.661$, $p = 0.019$) y con CDS ($r = 0.679$, $p = 0.015$), mientras que no se identificaron correlaciones estadísticamente significativas con el resto de los índices analizados. El Índice Forns presentó correlaciones positivas fuertes y significativas con FI ($r = 0.864$, $p = 2.894 \times 10^{-4}$), CDS ($r = 0.753$, $p = 0.004$) y DOHA ($r = 0.938$, $p = 6.705 \times 10^{-6}$). No se observó correlación significativa con 2D- SWE. Por otra parte, el AP Index no mostró asociaciones estadísticamente significativas con ninguno de los índices evaluados, incluyendo FI ($p = 0.450$), CDS ($p = 0.720$), DOHA ($p = 0.311$) y elastografía ($p = 0.300$). El índice FI fue uno de los marcadores con mayor número de correlaciones significativas. Presentó correlación positiva fuerte con CDS ($r = 0.923$, $p = 1.868 \times 10^{-5}$) y con DOHA ($r = 0.940$, $p = 5.564 \times 10^{-6}$). No se observó correlación significativa entre FI y elastografía. El marcador CDS también mostró correlaciones positivas fuertes y estadísticamente significativas con DOHA ($r = 0.868$, $p = 2.495 \times 10^{-4}$). Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre CDS y elastografía. El índice DOHA correlacionó de manera significativa con Índice Forns, FI, y CDS, aunque no mostró relación significativa con 2D-SWE ($p = 0.791$) (Figura 4A).

En el análisis de correlación no paramétrica realizado entre los distintos índices de fibrosis, se observaron múltiples asociaciones significativas de magnitud moderada

a fuerte. El índice GPR presentó correlaciones positivas significativas con APRI ($r = 0.727, p = 0.009$), FIB-4 ($r = 0.699, p = 0.014$), FCI ($r = 0.853, p = 0.000$), GUCI ($r = 0.790, p = 0.003$), KINGS score ($r = 0.790, p = 0.003$) y S-Index ($r = 0.986, p = 2.379 \times 10^{-7}$). No se identificaron correlaciones significativas entre GPR y FIBRO-Q score ($p = 0.083$) ni con 2D-SWE ($p = 0.192$). APRI mostró correlaciones positivas fuertes y altamente significativas con FIB-4 ($r = 0.965, p = 3.473 \times 10^{-6}$), FCI ($r = 0.881, p = 0.000$), GUCI ($r = 0.986, p = 2.379 \times 10^{-7}$), KINGS score ($r = 0.986, p = 2.379 \times 10^{-7}$) y S-Index ($r = 0.776, p = 0.004$). No se observó correlación significativa con 2D-SWE. El índice FIB-4 presentó correlaciones significativas con FIBRO-Q score ($r = 0.825, p = 0.001$), FCI ($r = 0.860, p = 0.000$), GUCI ($r = 0.958, p = 6.359 \times 10^{-6}$), KINGS score ($r = 0.965, p = 3.473 \times 10^{-6}$) y S-Index ($r = 0.755, p = 0.006$). No mostró correlación significativa con 2D-SWE ($p = 0.297$). El FIBRO-Q score se correlacionó de manera significativa con FIB-4 ($r = 0.825, p = 0.001$), FCI ($r = 0.755, p = 0.006$), GUCI ($r = 0.818, p = 0.001$), KINGS score ($r = 0.748, p = 0.006$) y S-Index ($r = 0.594, p = 0.045$). No se observó correlación significativa con 2D-SWE. El índice FCI mostró asociaciones significativas con FIB-4 ($r = 0.860, p = 0.000$), GUCI ($r = 0.909, p = 1.151 \times 10^{-4}$), KINGS score ($r = 0.895, p = 2.029 \times 10^{-4}$) y S-Index ($r = 0.888, p = 0.000$). No se identificó correlación significativa con 2D-SWE ($p = 0.246$). GUCI se correlacionó de manera significativa con APRI, FIB-4, FIBRO-Q score, FCI, KINGS score y S-Index, con valores de r entre 0.818 y 0.986, todos con valores de $p \leq 0.001$. No presentó correlación significativa con 2D-SWE ($p = 0.485$). El KINGS score mostró correlaciones positivas fuertes y significativas con APRI, FIB-4, FIBRO-Q score, FCI, GUCI y S-Index, con valores de r entre 0.748 y 0.986. No se observó asociación significativa con 2D-SWE ($p = 0.443$). El S-Index presentó correlaciones significativas con la mayoría de los índices bioquímicos, incluyendo APRI ($r = 0.776, p = 0.004$), FIB-4 ($r = 0.755, p = 0.006$), FIBRO-Q score ($r = 0.549, p = 0.045$), FCI ($r = 0.364, p = 0.000$), GUCI ($r = 0.839, p = 0.001$) y KINGS score ($r = 0.825, p = 0.001$). No mostró correlación significativa con 2D-SWE (Figura 4B).

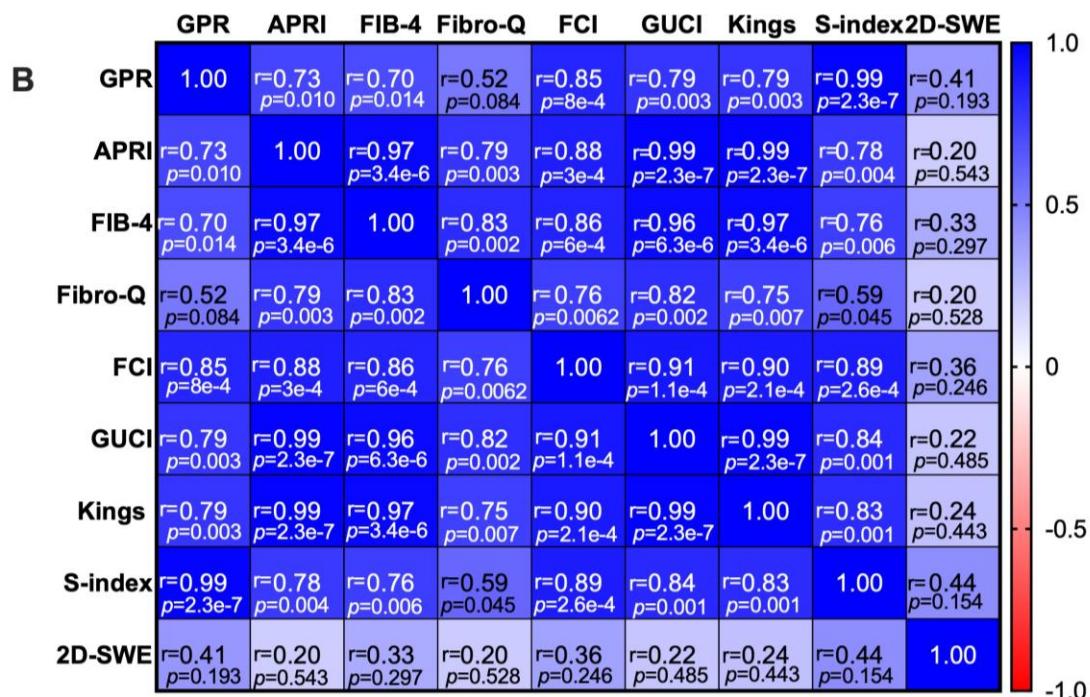
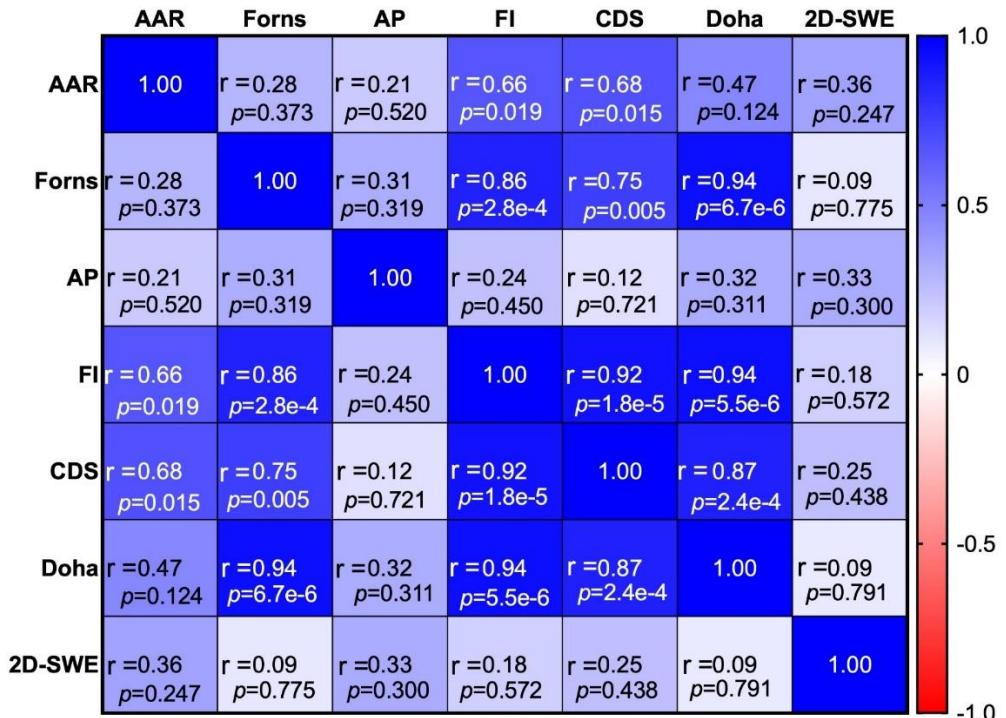


Figura 4. Análisis de correlación entre los índices, así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio ALD. A. Análisis paramétrico. B. Análisis no paramétrico.

Análisis del grupo con METALD

La elastografía 2D-SWE no mostró correlaciones significativas con ninguno de los índices multicomponentes de fibrosis evaluados, con valores de p entre 0.755 y 0.978 para análisis paramétrico y con valores de p entre 0.330 y 0.918 para el análisis no paramétrico, lo que indica ausencia de asociación entre la rigidez hepática medida por métodos físicos y los índices serológicos en este grupo de pacientes con METALD (Figura 5A y 5B).

En el análisis de correlación paramétrica realizado en pacientes con enfermedad hepática por daño dual (METALD), se identificaron asociaciones significativas entre varios de los índices de fibrosis evaluados. El índice AAR no mostró correlaciones estadísticamente significativas con ninguno de los índices analizados, incluyendo el Índice Forns, AP Index, FI, CDS, DOHA y 2D-SWE, con valores de p mayores a 0.44 en todos los casos. El Índice Forns presentó correlaciones positivas fuertes y significativas con AP Index ($r = 0.850$, $p = 0.002$), FI ($r = 0.856$, $p = 0.002$), CDS ($r = 0.920$, $p = 1.598 \times 10^{-4}$) y DOHA ($r = 0.916$, $p = 1.972 \times 10^{-4}$). No se observó asociación significativa entre el Índice Forns y la 2D-SWE ($p = 0.861$). Por su parte, el AP Index mostró correlaciones positivas significativas con FI ($r = 0.641$, $p = 0.046$), CDS ($r = 0.732$, $p = 0.016$) y DOHA ($r = 0.771$, $p = 0.009$), además de una correlación fuerte con el Índice Forns previamente mencionada. No mostró correlación significativa con 2D-SWE ($p = 0.830$). El índice FI también presentó correlaciones fuertes y estadísticamente significativas con CDS ($r = 0.909$, $p = 2.686 \times 10^{-4}$) y con DOHA ($r = 0.941$, $p = 5.093 \times 10^{-5}$). No se identificó relación significativa entre FI y elastografía ($p = 0.943$). El sistema de puntuación CDS mostró correlaciones positivas muy fuertes con DOHA ($r = 0.959$, $p = 1.164 \times 10^{-5}$), además de las correlaciones previamente descritas con Índice Forns, AP Index y FI. No mostró correlación significativa con 2D-SWE ($p = 0.926$). El índice Doha presentó correlaciones significativas con AP Index, FI y CDS, con valores de r superiores a 0.77 y valores de p menores a 0.01. No se encontró asociación significativa con 2D-SWE ($p = 0.755$) (Figura 5A).

En el análisis de correlación no paramétrica entre los índices de fibrosis en pacientes con enfermedad hepática por daño dual, se observaron varias asociaciones significativas, principalmente entre los índices serológicos. El índice GPR mostró correlaciones positivas moderadas con APRI ($r = 0.600$, $p = 0.073$), FIB-4 ($r = 0.636$, $p = 0.054$) y FIBRO Q-score ($r = 0.648$, $p = 0.049$), aunque ninguna alcanzó significancia estadística. En contraste, se identificaron correlaciones significativas entre GPR y GUCI ($r = 0.673$, $p = 0.039$), entre GPR y KINGS score ($r = 0.648$, $p = 0.049$) y una correlación muy fuerte con S-Index ($r = 0.939$, $p = 0.000$). No se observó asociación entre GPR y elastografía ($p = 0.707$). El índice APRI presentó correlaciones fuertes y estadísticamente significativas con FIB-4 ($r = 0.830$, $p = 0.005$), FCI ($r = 0.927$, $p = 3.345 \times 10^{-4}$), GUCI ($r = 0.952$, $p = 1.080 \times 10^{-4}$) y KINGS score ($r = 0.915$, $p = 0.001$), además de una correlación significativa con S-Index ($r = 0.673$, $p = 0.039$). No se identificó correlación con elastografía ($p = 0.448$). El índice FIB-4 mostró correlaciones positivas significativas con FIBRO Q-score ($r = 0.745$, $p = 0.017$), FCI ($r = 0.721$, $p = 0.023$), GUCI ($r = 0.818$, $p = 0.006$), KINGS score ($r = 0.915$, $p = 0.001$) y S-Index ($r = 0.697$, $p = 0.030$). No se observó asociación con 2D-SWE ($p = 0.330$). El FIBRO Q-score presentó correlaciones positivas significativas con S-Index ($r = 0.685$, $p = 0.034$), mientras que sus correlaciones con otros índices, incluyendo APRI, FIB-4, FCI y GUCI, no alcanzaron significancia estadística. Tampoco se observó asociación con elastografía ($p = 0.918$). El índice FCI mostró una correlación fuerte y significativa con GUCI ($r = 0.879$, $p = 0.002$) y con KINGS score ($r = 0.830$, $p = 0.005$). No mostró correlación significativa con elastografía ($p = 0.537$). GUCI presentó correlaciones positivas fuertes y significativas con APRI ($r = 0.952$, $p = 1.080 \times 10^{-4}$), FIB-4 ($r = 0.818$, $p = 0.006$), FCI ($r = 0.879$, $p = 0.002$), KINGS score ($r = 0.927$, $p = 3.345 \times 10^{-4}$) y S-Index ($r = 0.806$, $p = 0.007$). No mostró asociación con 2D-SWE ($p = 0.811$). El KINGS score mostró correlaciones significativas con APRI, FIB-4, FCI, GUCI y S-Index, con valores de r entre 0.770 y 0.927 y valores de p menores a 0.013. Tampoco mostró correlación con 2D-SWE ($p = 0.513$). El S-Index presentó correlaciones positivas significativas con GPR ($r = 0.939$, $p = 2.056 \times 10^{-4}$), APRI ($r = 0.673$, $p = 0.039$), FIB-4 ($r = 0.697$, $p = 0.031$), FIBRO Q-score ($r = 0.685$, $p =$

0.035), GUCI ($r = 0.806$, $p = 0.007$) y KINGS score ($r = 0.770$, $p = 0.013$). No mostró correlación significativa con 2D-SWE ($p = 0.537$) (Figura 5B).

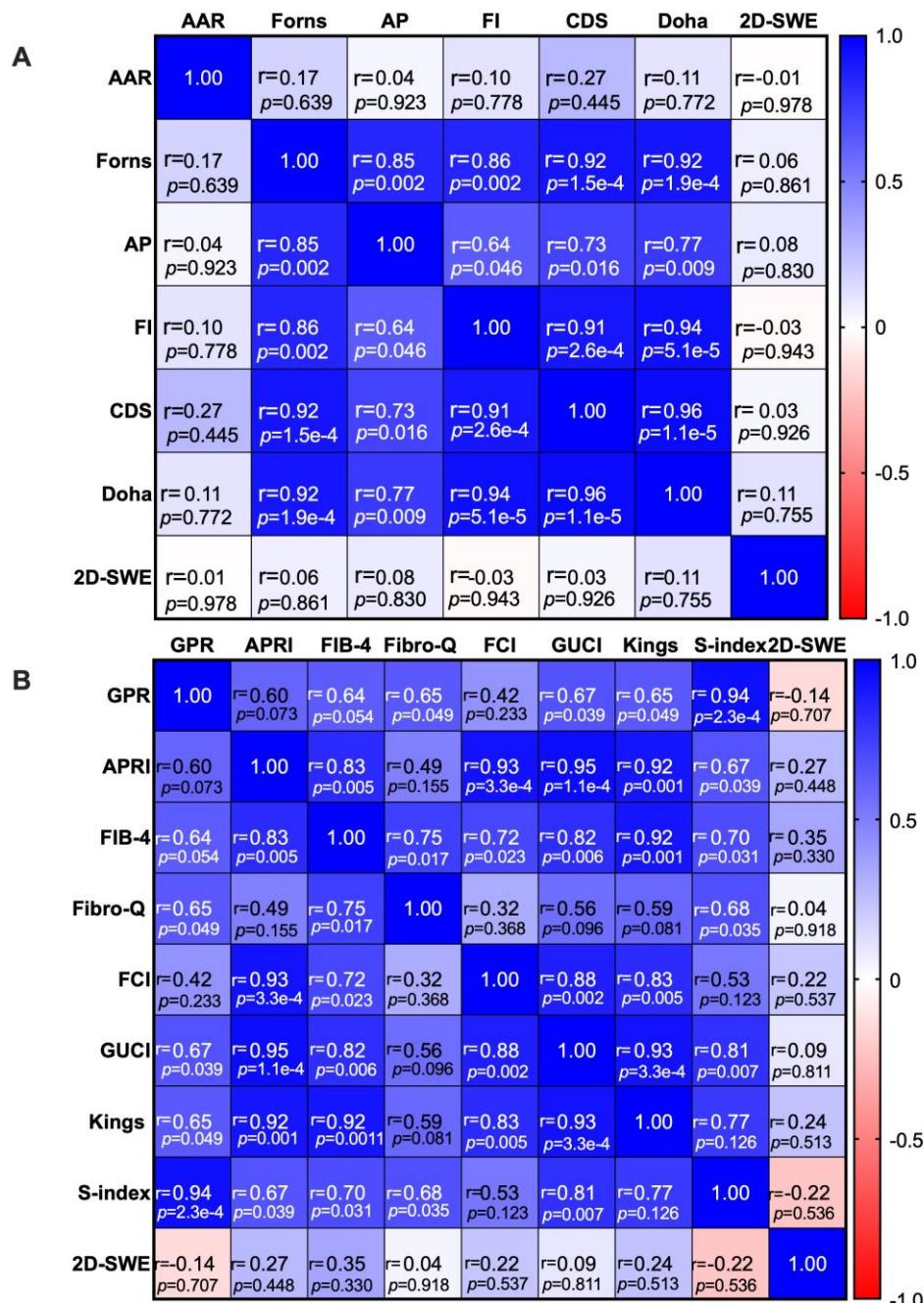


Figura 5. Análisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio METALD. A. Análisis paramétrico. B. Análisis no paramétrico.

Análisis del grupo con HV

La elastografía presentó correlaciones estadísticamente significativas con AP Index ($r = 0.535$, $p = 0.027$), índice GPR ($r = 0.675$, $p = 0.004$), APRI ($r = 0.760$, $p = 0.001$), índice FIB-4 ($r = 0.712$, $p = 0.002$), Fibro-Q ($r = 0.621$, $p = 0.009$), FCI ($r = 0.815$, $p < 0.001$), GUCI ($r = 0.795$, $p < 0.001$), Kings Score ($r = 0.730$, $p = 0.001$) y no mostró correlaciones estadísticamente significativas con AAR, Índice Forns, FI, CDS ni DOHA (Figura 6A y 6B).

En el análisis de correlación paramétrica realizado en pacientes con hepatitis viral, el índice AAR no mostró correlaciones estadísticamente significativas con ninguno de los otros índices evaluados, incluyendo el Índice Forns, AP Index, FI, CDS, DOHA y elastografía, con valores de p mayores a 0.11 en todos los casos. El Índice Forns presentó correlaciones positivas fuertes y estadísticamente significativas con AP Index ($r = 0.873$, $p = 4.922 \times 10^{-6}$), FI ($r = 0.911$, $p = 3.875 \times 10^{-7}$), CDS ($r = 0.832$, $p = 3.463 \times 10^{-5}$) y DOHA ($r = 0.900$, $p = 8.392 \times 10^{-7}$). No se identificó correlación significativa entre el Índice Forns y la elastografía ($p = 0.092$). El AP Index mostró correlaciones positivas fuertes y significativas con FI ($r = 0.788$, $p = 1.718 \times 10^{-4}$), CDS ($r = 0.758$, $p = 4.189 \times 10^{-4}$), DOHA ($r = 0.735$, $p = 0.001$) y con elastografía ($r = 0.535$, $p = 0.027$). El índice FI mostró correlaciones altamente significativas con CDS ($r = 0.907$, $p = 5.218 \times 10^{-7}$) y DOHA ($r = 0.944$, $p = 1.246 \times 10^{-8}$), además de las correlaciones ya descritas con Índice Forns y AP Index. No se observó correlación significativa entre FI y elastografía ($p = 0.069$). El puntaje CDS presentó correlaciones significativas con DOHA ($r = 0.856$, $p = 1.55 \times 10^{-5}$), además de sus correlaciones significativas con Índice Forns, AP Index y FI. No mostró asociación significativa con elastografía ($p = 0.155$). El índice DOHA mostró correlaciones significativas con AP Index, FI y CDS, con valores de r entre 0.735 y 0.944 y valores de p menores a 0.001. Sin embargo, no se observó correlación significativa con elastografía ($p = 0.145$) (Figura 6A).

En el análisis de correlación no paramétrica entre los distintos índices de fibrosis, se observaron asociaciones de gran magnitud y con alta significancia estadística

entre la mayoría de los marcadores evaluados. El índice GPR mostró correlaciones muy fuertes con APRI ($r = 0.882$, $p < 0.001$), S-Index ($r = 0.990$, $p < 0.001$) y Kings Score ($r = 0.809$, $p < 0.001$). De manera similar, APRI presentó correlaciones fuertes con FIB-4 ($r = 0.733$, $p = 0.001$), GUCI ($r = 0.858$, $p < 0.001$), Kings Score ($r = 0.794$, $p < 0.001$), S-Index ($r = 0.902$, $p < 0.001$). El índice FIB-4 se asoció de forma muy significativa con FCI ($r = 0.892$, $p < 0.001$), GUCI ($r = 0.806$, $p < 0.001$), Kings Score ($r = 0.946$, $p < 0.001$), S-Index ($r = 0.797$, $p < 0.001$). Por su parte, Fibro-Q score mostró correlaciones moderadas con FIB-4 ($r = 0.868$, $p < 0.001$), GUCI ($r = 0.598$, $p = 0.013$) y Kings Score ($r = 0.745$, $p = 0.001$). El FCI presentó correlaciones fuertes con múltiples marcadores, incluyendo GUCI ($r = 0.900$, $p < 0.001$), Kings Score ($r = 0.909$, $p < 0.001$) e S-Index ($r = 0.824$, $p < 0.001$). GUCI también mostró asociaciones sólidas con Kings Score ($r = 0.914$, $p < 0.001$), S-Index ($r = 0.752$, $p < 0.001$). Kings Score se correlacionó de manera muy significativa con S-Index ($r = 0.809$, $p < 0.001$). Asimismo, S-Index mantuvo correlaciones fuertes con elastografía ($r = 0.703$, $p = 0.002$) y el resto de los índices clínicos, con valores de p significativos (Figura 6B).

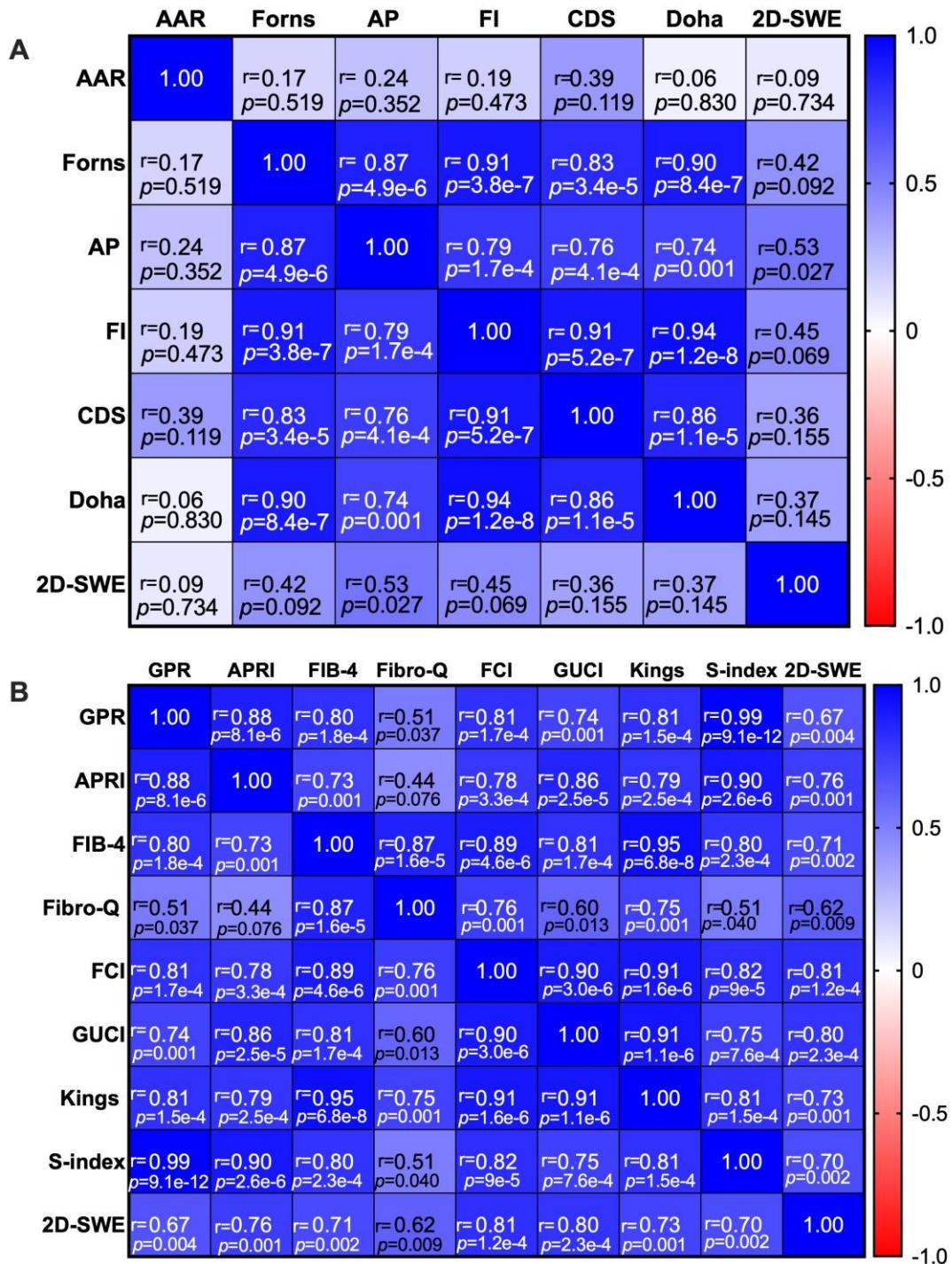


Figura 6. Análisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio HV. A. Análisis paramétrico. B. Análisis no paramétrico.

Análisis del grupo con AIH.

La elastografía mostró correlaciones significativas únicamente con APRI ($r = 0.598$, $p = 0.003$), GUCI ($r = 0.571$, $p = 0.006$), King's Score ($r = 0.577$, $p = 0.005$) y S-Index ($r = 0.458$, $p = 0.032$), mientras que las asociaciones con los demás índices no fueron estadísticamente significativas (Figura 7A y 7B).

En el análisis de correlación paramétrica realizado en pacientes con hepatitis autoinmune, se identificaron asociaciones significativas entre diversos índices séricos de fibrosis. El índice AAR presentó correlaciones moderadas a fuertes con FI ($r = 0.653$, $p = 0.001$), CDS ($r = 0.633$, $p = 0.002$) y DOHA ($r = 0.519$, $p = 0.013$), mientras que las correlaciones con el índice Forns ($r = 0.403$, $p = 0.063$) y con AP Index ($r = 0.416$, $p = 0.054$) no alcanzaron significancia estadística. Su correlación con la elastografía fue baja y no significativa ($r = 0.193$, $p = 0.390$). El índice Forns mostró correlaciones muy fuertes y altamente significativas con AP Index ($r = 0.894$, $p < 0.001$), FI ($r = 0.850$, $p < 0.001$), CDS ($r = 0.895$, $p < 0.001$) y DOHA ($r = 0.924$, $p < 0.001$). Sin embargo, no se observó correlación significativa con la elastografía ($r = 0.118$, $p = 0.600$). De manera similar, AP Index presentó correlaciones fuertes con FI ($r = 0.822$, $p < 0.001$), CDS ($r = 0.861$, $p < 0.001$) y DOHA ($r = 0.882$, $p < 0.001$), aunque su asociación con la elastografía no fue significativa ($r = 0.100$, $p = 0.658$). Los índices FI y CDS evidenciaron las correlaciones más elevadas dentro del conjunto de marcadores analizados. FI mostró correlaciones muy fuertes con CDS ($r = 0.937$, $p < 0.001$) y DOHA ($r = 0.942$, $p < 0.001$), mientras que CDS también presentó una correlación muy alta con DOHA ($r = 0.969$, $p < 0.001$). No obstante, ninguno de estos índices presentó asociación significativa con la elastografía. Por su parte, DOHA se correlacionó fuertemente con Forns, AP Index, FI y CDS (todas con $p < 0.001$), aunque su correlación con elastografía fue baja y no significativa ($r = 0.148$, $p = 0.510$) (Figura 7A).

En el análisis de correlación no paramétrico mostró asociaciones significativas entre múltiples índices séricos de fibrosis. El índice GPR presentó correlaciones moderadas con APRI ($r = 0.605$, $p = 0.003$), FIB-4 ($r = 0.506$, $p = 0.016$), FIBRO-Q score ($r = 0.435$, $p = 0.043$) y GUCI ($r = 0.539$, $p = 0.010$), además de correlaciones

fuertes con FCI ($r = 0.862$, $p < 0.001$) y con el S-Index ($r = 0.983$, $p < 0.001$). Su asociación con elastografía no fue estadísticamente significativa ($r = 0.418$, $p = 0.053$). APRI mostró correlaciones fuertes y significativas con FIB-4 ($r = 0.895$, $p < 0.001$), FIBRO-Q score ($r = 0.788$, $p < 0.001$), FCI ($r = 0.708$, $p < 0.001$), GUCI ($r = 0.991$, $p < 0.001$), King's Score ($r = 0.984$, $p < 0.001$), y S-Index ($r = 0.654$, $p = 0.001$). La correlación con elastografía también fue significativa ($r = 0.598$, $p = 0.003$). Asimismo, FIB-4 mostró correlaciones muy fuertes con APRI ($r = 0.895$, $p < 0.001$) y FIBRO-Q score ($r = 0.962$, $p < 0.001$), además de asociaciones significativas con FCI ($r = 0.651$, $p = 0.001$), GUCI ($r = 0.886$, $p < 0.001$), King's Score ($r = 0.935$, $p < 0.001$) y S-Index ($r = 0.575$, $p = 0.005$). La correlación con 2D-SWE no alcanzó significancia ($r = 0.421$, $p = 0.051$). Por su parte, FIBRO-Q score presentó correlaciones muy fuertes con FIB-4 ($r = 0.962$, $p < 0.001$) y también se asoció de manera significativa con APRI ($r = 0.788$, $p < 0.001$), FCI ($r = 0.634$, $p = 0.001$), GUCI ($r = 0.778$, $p < 0.001$) y King's Score ($r = 0.837$, $p < 0.001$). Su correlación con 2D-SWE no fue significativa ($r = 0.290$, $p = 0.191$). El índice FCI mostró correlaciones fuertes con GPR ($r = 0.862$, $p < 0.001$), APRI ($r = 0.708$, $p < 0.001$), FIB-4 ($r = 0.651$, $p = 0.001$), FIBRO-Q score ($r = 0.634$, $p = 0.002$), GUCI ($r = 0.665$, $p = 0.001$), King's Score ($r = 0.648$, $p = 0.001$) y S-Index ($r = 0.913$, $p < 0.001$). No obstante, su correlación con 2D-SWE no fue significativa ($r = 0.368$, $p = 0.092$). GUCI, King's Score y S-Index mostraron correlaciones muy elevadas entre sí y con los demás índices bioquímicos. GUCI se asoció fuertemente con APRI ($r = 0.991$, $p < 0.001$), FIB-4 ($r = 0.886$, $p < 0.001$), FCI ($r = 0.665$, $p < 0.001$), King's Score ($r = 0.980$, $p < 0.001$) y S-Index ($r = 0.590$, $p = 0.004$). King's Score mostró correlaciones comparables con APRI ($r = 0.984$, $p < 0.001$), FIB-4 ($r = 0.935$, $p < 0.001$), FCI ($r = 0.648$, $p = 0.001$), GUCI ($r = 0.980$, $p < 0.001$) y S-Index ($r = 0.605$, $p = 0.002$). El S-Index, a su vez, mostró correlaciones muy fuertes con GPR ($r = 0.983$, $p < 0.001$), APRI ($r = 0.654$, $p = 0.001$), FIB-4 ($r = 0.575$, $p = 0.005$), FIBRO-Q score ($r = 0.509$, $p = 0.016$), FCI ($r = 0.913$, $p < 0.001$), GUCI ($r = 0.590$, $p = 0.004$) y King's Score ($r = 0.605$, $p = 0.003$) (Figura 7B).

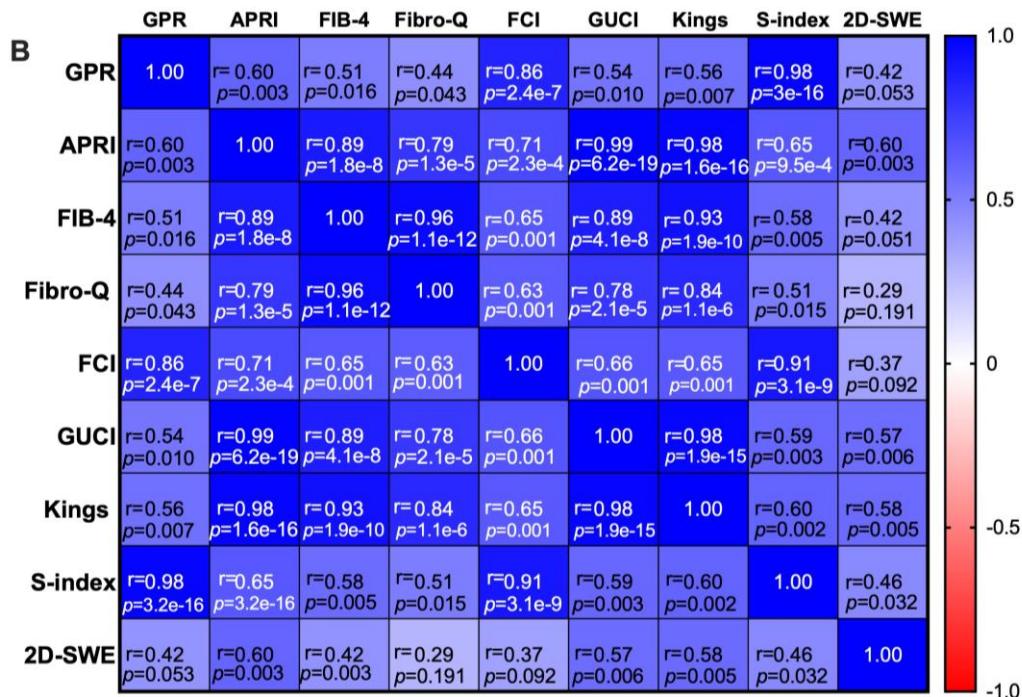
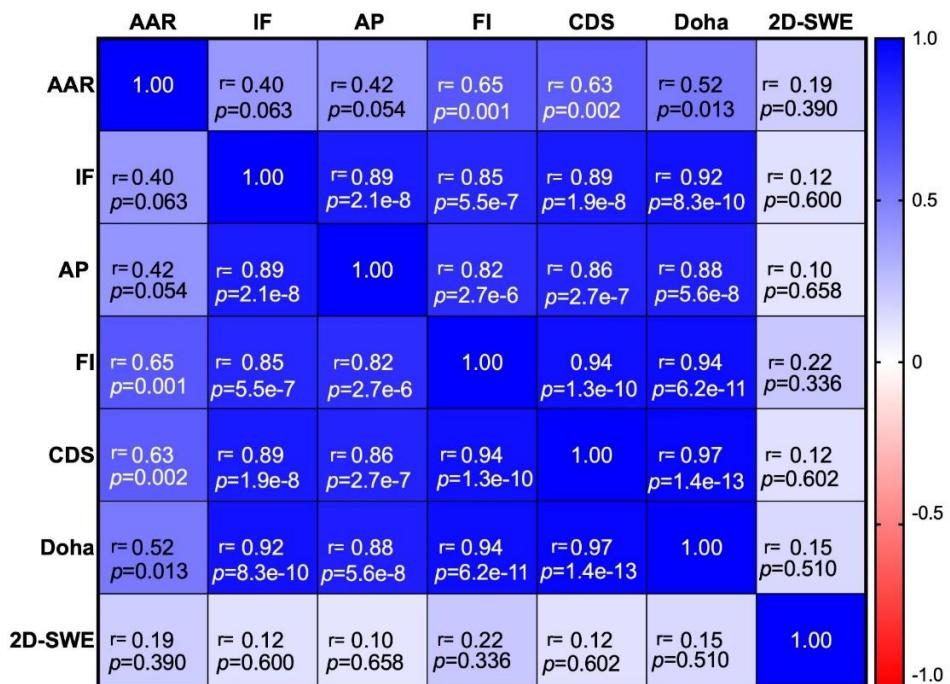


Figura 7. Análisis de correlación entre los índices así como con la elastografía 2D-SWE en el grupo de estudio AIH. A. Análisis paramétrico. B. Análisis no paramétrico.

VII. Discusión

Las características clínicas y bioquímicas observadas en los distintos grupos etiológicos de nuestro estudio muestran patrones que coinciden parcialmente con lo descrito por otros autores, aunque con algunas divergencias relevantes. En términos demográficos, la edad promedio en MASLD y hepatitis viral fue similar a la reportada en estudios poblacionales previos, donde la mediana suele ubicarse entre la quinta y sexta década de la vida (Younossi et al. 2019, Marcillo et al. 2025). El predominio femenino en MASLD y AIH también coincide con observaciones internacionales, particularmente en AIH, donde la literatura documenta una clara mayor prevalencia en mujeres (EASL, 2015). En contraste, el predominio masculino en ALD y MetALD es consistente con series europeas y latinoamericanas, donde los hombres representan más del 70% de los casos (Rehm et al. 2021). Nuestros datos reflejan fielmente esta distribución y refuerzan la importancia del factor sexo en las hepatopatías asociadas al alcohol.

En las pruebas de función hepática, los valores más elevados de AST, ALT, GGT y bilirrubinas en ALD y MetALD concuerdan con estudios que muestran un perfil bioquímico más inflamatorio y colestásico en estas etiologías (Rehm et al. 2021). La GGT particularmente elevada en MetALD es consistente con lo propuesto en reportes recientes que señalan este marcador como indicador sensible de estrés oxidativo y daño hepatocelular en hepatopatías mixtas metabólico-alcohólicas (Gratacós-Ginès et al., 2024). Por otro lado, los niveles relativamente estables de albúmina, TP e INR en la mayoría de los grupos sugieren que la cohorte incluye principalmente pacientes en etapas no descompensadas, lo cual es coherente con estudios donde las alteraciones de coagulación aparecen solo en fibrosis avanzada o cirrosis (Ferdinande K, et al. 2024).

En cuanto a parámetros metabólicos, la mayor concentración de triglicéridos observada en MASLD coincide con lo reportado por Xue et al. (2022), quienes destacaron la hipertrigliceridemia como una alteración cardinal en hígado graso. De manera similar, el menor HDL observado en ALD y MetALD reproduce patrones ya

descritos en cohortes con consumo crónico de alcohol (O'Shea et al. 2010). Aunque las variaciones en el colesterol total y LDL no alcanzaron significancia estadística, su tendencia decreciente en ALD y MetALD es consistente con estudios donde la inflamación hepática reduce la síntesis hepática de lipoproteínas (Heeren J, et al. 2022).

En la biometría hemática, la marcada disminución de plaquetas en ALD refleja un hallazgo ampliamente descrito debido a hiperesplenismo, supresión medular o toxicidad directa del alcohol (Ferdinande K, et al. 2024). La ausencia de diferencias importantes en hemoglobina, leucocitos o índices eritrocitarios entre etiologías también ha sido descrita en estudios donde los pacientes se encuentran principalmente en estadios no cirróticos (Hernández et al. 2024). En conjunto, nuestros resultados se alinean en gran medida con la literatura internacional, aunque destacan particularidades relevantes, especialmente en MetALD, donde los patrones mixtos metabólico-alcohólicos parecen intensificar algunas alteraciones bioquímicas, como GGT y bilirrubinas, sin cambios significativos en parámetros renales o electrolíticos. Estas observaciones apoyan la noción creciente de que MetALD constituye un fenotipo clínico diferenciado que merece caracterización específica, como se ha reportado (Gratacós-Ginès et al. 2024).

La evaluación no invasiva de la fibrosis hepática mediante elastografía (2D SWE, FibroScan) ha adquirido un papel central en el manejo moderno de las hepatopatías. Sin embargo, su correlación con índices séricos indirectos puede variar sustancialmente según la etiología, el sustrato inflamatorio, la actividad necroinflamatoria y las comorbilidades metabólicas. El análisis conjunto de nuestros resultados en cinco grandes grupos etiológicos (MASLD, ALD, MetALD, hepatitis viral B/C y AIH) permite identificar tendencias, así como discrepancias relevantes respecto a lo reportado previamente por otros autores.

En el caso de MASLD, el GPR mostró en nuestra cohorte una correlación estadísticamente significativa con SWE ($r = 0.489$, $p < 0.001$), lo cual resulta llamativo dado que la literatura disponible describe una evidencia insuficiente para

este índice en MASLD cuando se usa SWE (Castera L, et al. 2019). En contraste, para FibroScan se ha publicado un desempeño modesto, con un AUC de 0.697 para fibrosis avanzada en NAFLD (Barreyro F, et al. 2019). Por lo tanto, nuestros hallazgos sugieren que en poblaciones como la nuestra, GPR podría tener mayor utilidad de la esperada, al menos en combinación con SWE, destacando la necesidad de estudios más amplios. Para el AAR, encontramos una correlación significativa aunque moderada ($r = 0.357$, $p = 0.017$). Estos resultados coinciden parcialmente con lo reportado para SWE por Xiao G, et al. (2017), quien también encontró una asociación significativa. De esta manera, nuestros resultados confirman que AAR mantiene una relación con la rigidez hepática, pero probablemente con un rendimiento clínico limitado comparado con otros índices. Respecto al índice Forns, nuestra correlación fue baja y no significativa ($r = 0.229$, $p = 0.133$), lo cual concuerda con lo reportado en estudios previos donde SWE ha mostrado una exactitud superior al índice Forns en fibrosis significativa (Ferraioli G, et al. 2020). La ausencia de datos comparables para FibroScan limita las conclusiones, pero nuestros resultados refuerzan que Forns ofrece utilidad limitada en MASLD independientemente de la técnica de elastografía utilizada. En cuanto al AP Index, Fibro-Q, FI, FCI, GUCI, CDS, Doha, King's Score y S-Index, nuestros resultados muestran correlaciones que van de moderadas a altas con 2D-SWE, pese a que no existe evidencia previa publicada que evalúe directamente estos índices frente a 2D-SWE en MASLD. Es particularmente relevante que índices como S-Index ($r = 0.588$), King's ($r = 0.559$), GUCI ($r = 0.548$) y FCI ($r = 0.500$) presentaran correlaciones robustas, lo que contrasta con la falta de estudios previos. Esto sugiere que, aunque estos índices fueron desarrollados originalmente para otras etiologías —en especial hepatitis virales—, podrían tener mejor desempeño del esperado en la población MASLD cuando se combinan con 2D-SWE. Los índices APRI y FIB-4, ampliamente validados en MASLD, mostraron las correlaciones más altas en nuestro análisis (APRI $r = 0.551$; FIB-4 $r = 0.555$; ambos $p < 0.001$). Estos resultados son consistentes con lo reportado por Kelkar R, et al. (2024) que describieron que APRI y FIB-4 correlacionan bien con SWE en NAFLD, mientras que estudios con FibroScan, particularmente en población mexicana también

señalan un rendimiento sólido, con FIB-4 incluso superior a APRI (Priego BA, et al. 2024), asimismo, se ha demostrado que la combinación de FIB-4 con rigidez por FibroScan mejora la precisión diagnóstica (Thallapureddy K, et al. 2025). Esta concordancia respalda el uso de ambos índices como marcadores confiables en entornos clínicos donde se disponga de elastografía, independientemente de si se emplea 2D-SWE o FibroScan. Por último, el Doha score mostró una correlación baja y no significativa ($r = 0.189$, $p = 0.218$). Dado que no existen reportes previos que evalúen la relación entre 2D-SWE o FibroScan y Doha en MASLD, nuestros resultados sugieren que su utilidad es probablemente limitada para la evaluación de la fibrosis en este contexto. En conjunto, nuestros hallazgos muestran que, aunque los índices clásicos como APRI y FIB-4 continúan siendo los más consistentes y reproducibles en MASLD, varios índices adicionales demostraron correlaciones relevantes con 2D-SWE en nuestra población, pese a la falta de evidencia previa. Además, la comparación con estudios reportados con FibroScan destaca que el rendimiento de cada índice puede variar según la técnica de elastografía empleada. Esto subraya la necesidad de estudios que comparen directamente 2D-SWE y FibroScan en cohortes homogéneas para establecer con mayor claridad qué índices son más apropiados para cada plataforma diagnóstica.

En cuanto a la ALD, nuestros hallazgos mostraron una amplia variabilidad en la fuerza de asociación de los índices séricos, lo cual contrasta con la evidencia publicada para métodos no invasivos como 2D-SWE y FibroScan en ALD y en MASLD. En relación con el GPR, encontramos una correlación positiva pero no significativa ($r = 0.406$, $p = 0.192$), lo cual es coherente con la ausencia de estudios que evalúen este índice en ALD, ya que su uso ha sido validado únicamente en contextos metabólicos y virales. Para el AAR, observamos una correlación débil ($r = 0.362$, $p = 0.247$). Aunque Tapper (2017) señaló que AAR puede tener utilidad limitada como marcador de fibrosis en ALD, dicho análisis se basó en estudios contra biopsia y no frente a elastografía, lo que coincide con nuestra observación de un rendimiento clínico pobre en esta etiología. El índice Forns, previamente evaluado en población alcohólica frente a histología por Chrostek et al. (2019), mostró en nuestra cohorte una correlación mínima ($r = 0.092$, $p = 0.775$), lo que

concuerda con lo reportado previamente donde la inflamación aguda y las alteraciones metabólicas relacionadas con el alcohol reducen la precisión del índice. En cuanto al AP Index, la correlación también fue baja y no significativa ($r = 0.326$, $p = 0.300$), consistente con la falta de evidencia que respalde su aplicación en enfermedad alcohólica.

Respecto a los marcadores más validados, APRI presentó baja correlación en nuestro estudio ($r = 0.196$, $p = 0.543$). Aunque las guías de la EASL (2021) reconocen que APRI posee utilidad moderada para fibrosis significativa, su rendimiento disminuye en ALD debido a fluctuaciones pronunciadas de AST asociadas al consumo reciente de alcohol. Para FIB-4, encontramos una correlación moderada pero no significativa ($r = 0.329$, $p = 0.297$). Estudios previos han demostrado que FIB-4 generalmente supera a APRI en precisión diagnóstica en diferentes etiologías, aunque en ALD su exactitud puede verse afectada por trombocitopenia inducida por alcohol y variabilidad de ALT.

Por otro lado, índices menos utilizados como Fibro-Q, FI, FCI, GUCI, CDS, DOHA, King's Score y S-Index mostraron correlaciones débiles o moderadas, sin alcanzar significancia estadística. Esto es esperable, ya que ninguno de estos índices ha sido validado formalmente en ALD y la mayoría fueron desarrollados para hepatitis virales. En conjunto, nuestros resultados evidencian que en ALD los índices séricos tradicionales muestran correlaciones débiles con la elastografía hepática, especialmente en comparación con MASLD. La variabilidad bioquímica derivada del consumo de alcohol, las fluctuaciones en las transaminasas y las alteraciones hematológicas no directamente relacionadas con la fibrosis explican gran parte de estos hallazgos. Esto subraya la necesidad de desarrollar y validar marcadores específicos para ALD, especialmente para su uso en conjunto con técnicas como SWE y FibroScan.

La categoría MetALD, recientemente reconocida, presenta características fisiopatológicas superpuestas entre ALD y MASLD. Debido a que la literatura disponible es aún escasa respecto a la correlación entre 2D-SWE o FibroScan y los

índices séricos en esta entidad, nuestros hallazgos representan uno de los primeros esfuerzos comparativos en esta población. En general, observamos correlaciones débiles y no significativas, lo cual contrasta con lo reportado en poblaciones puramente alcohólicas o metabólicas, donde índices como APRI, FIB-4 o GPR han mostrado un rendimiento moderado frente a métodos no invasivos. En relación con el GPR, encontramos una correlación negativa no significativa ($r = -0.139$; $p = 0.707$), consistente con la ausencia de estudios que evalúen este índice en ALD o MetALD, dado que su validación se ha restringido principalmente a NAFLD/MASLD y hepatitis virales. En cuanto al AAR, la correlación observada fue prácticamente nula ($r = -0.010$; $p = 0.978$). Esto concuerda con la evidencia disponible en ALD, donde AAR ha mostrado escasa utilidad diagnóstica debido a la variabilidad en las transaminasas asociada al consumo reciente de alcohol (Tapper & Lok, 2017). El índice Forns, previamente evaluado contra biopsia en pacientes alcohólicos por Chrostek et al. (2019), tampoco mostró correlación significativa en nuestra cohorte ($r = 0.064$; $p = 0.861$), lo que es coherente con lo reportado en la literatura, donde su precisión disminuye fuera del contexto viral y se ve afectada por cambios en colesterol y plaquetas, frecuentes en el daño alcohólico. Un patrón similar se observó para el AP Index, para el cual no existe evidencia publicada en ALD ni validación frente a métodos de elastografía, y que en nuestro análisis mostró una correlación baja y no significativa ($r = 0.078$; $p = 0.830$). Entre los índices con mayor respaldo científico, APRI y FIB-4 mostraron correlaciones superiores en comparación con otros biomarcadores, aunque igualmente no significativas: APRI ($r = 0.273$; $p = 0.448$) y FIB-4 ($r = 0.345$; $p = 0.330$). Si bien las guías de la EASL (2021) reconocen que APRI y FIB-4 tienen utilidad moderada para detectar fibrosis significativa, especialmente FIB-4, este rendimiento no se replicó en MetALD, posiblemente debido a la alta variabilidad de AST, ALT y plaquetas inducida por el alcohol. En contraste, estudios como el de Naik y Nawahirsha (2021) han demostrado que FIB-4 supera a APRI en pacientes con ALD, aunque dicho desempeño parece atenuarse en poblaciones mixtas como MetALD. Para los índices menos estudiados como Fibro-Q, FI, FCI, GUCI, CDS, Doha, King's Score y S-Index, no existe validación previa en ALD, MASLD o MetALD, ni estudios

comparativos con 2D-SWE o FibroScan. En nuestro análisis, todos ellos mostraron correlaciones débiles sin significancia. En conjunto, nuestros hallazgos sugieren que la fibrosis en MetALD podría compartir algunos mecanismos cercanos al espectro metabólico, pero la superposición con componentes tóxicos e inflamatorios propios del alcohol reduce la utilidad de los índices tradicionales. Este comportamiento, alineado con lo descrito en revisiones recientes (Gratacós-Ginès et al., 2024), subraya la necesidad de desarrollar y validar marcadores específicos para esta entidad emergente.

En el ámbito de las hepatitis virales B y C, la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática cuenta con una base de evidencia mucho más sólida que en otras etiologías. Estudios fundamentales demostraron asociaciones consistentes entre la rigidez hepática medida por FibroScan y diversos índices séricos, particularmente APRI y FIB-4, con un desempeño validado frente a biopsia en hepatitis C (Castera et al., 2005) y con la caracterización biomecánica hepática descrita por el desarrollo original de FibroScan (Sandrin L, et al. 2003). Sin embargo, la evidencia relativa a 2D-SWE en hepatitis viral es más reciente y menos homogénea. En nuestro estudio, el índice GPR, ampliamente estudiado en NAFLD/MASLD y hepatitis virales pero sin validación previa frente a 2D-SWE en hepatitis B o C, mostró una correlación moderada-fuerte ($r = 0.675$; $p = 0.004$). Este hallazgo abre la posibilidad de que el GPR pueda tener un papel subestimado en la estratificación de fibrosis en hepatitis viral, aunque solo estudios futuros podrán confirmarlo. En cuanto al AAR, la literatura disponible muestra utilidad limitada como marcador de fibrosis en hepatitis viral, y su comportamiento ha sido altamente variable dependiendo del contexto clínico. No existe evidencia publicada de correlaciones significativas entre AAR y 2D-SWE en hepatitis B o C. En concordancia con ello, en nuestra cohorte observamos una correlación muy débil y no significativa ($r = 0.089$; $p = 0.734$), lo cual sugiere que el AAR continúa siendo un índice globalmente inestable para estimar fibrosis hepática en este grupo etiológico. El índice Forns, ampliamente evaluado en hepatitis virales frente a elastografía transitoria, ha mostrado correlaciones moderadas en hepatitis B y C en algunos trabajos (Ortiz et al. 2010, Maroto-García et al. 2024), aunque su rendimiento varía según el estadio de fibrosis

y la actividad inflamatoria. En nuestro estudio, se observó una correlación moderada ($r = 0.422$; $p = 0.092$), coherente con la tendencia descrita en la literatura, aun cuando no alcanzó significancia estadística. El APRI, uno de los marcadores más validados en hepatitis viral, ha demostrado correlaciones consistentes con FibroScan tanto en hepatitis C como en hepatitis B, además de desempeños aceptables frente a 2D-SWE en cohortes mixtas virales incluidas en estudios recientes (Shanmugam R, et al. 2020, Wang C, et al. 2025). En nuestra serie, APRI mostró una correlación fuerte ($r = 0.760$; $p = 0.001$), reforzando su utilidad como herramienta confiable de evaluación no invasiva. El FIB-4, considerado uno de los índices más robustos en hepatitis viral, cuenta con evidencia que respalda su correlación con 2D-SWE en etiologías virales y autoinmunes, como lo demostró Yang et al. (2021), y con su asociación significativa con rigidez hepática en hepatitis B descrita por Song et al. (2023). En nuestro análisis, la correlación FIB-4–2D-SWE ($r = 0.712$; $p = 0.002$) fue incluso superior a la reportada previamente, lo cual podría explicarse por variaciones en la distribución de edad, enzimas hepáticas y gravedad de la fibrosis en nuestra cohorte. En cuanto a índices como Fibro-Q, FI, FCI y GUCI, existe muy poca evidencia disponible, y solo GUCI ha sido evaluado previamente frente a FibroScan en hepatitis C (Yosry et al. 2016). En nuestra cohorte, FCI ($r = 0.815$; $p \approx 1.3 \times 10^{-4}$) y GUCI ($r = 0.795$; $p \approx 2.4 \times 10^{-4}$) mostraron correlaciones notablemente fuertes, lo que sugiere que estos índices podrían tener mayor utilidad diagnóstica de la actualmente reconocida cuando se combinan con técnicas modernas como 2D-SWE. Por el contrario, índices como CDS y Doha, sin validación frente a métodos de elastografía, mostraron correlaciones débiles y no significativas, resultado coherente con su diseño original no orientado a hepatitis viral. Finalmente, el King's Score, con evidencia sólida en hepatitis C al mostrar buena concordancia con FibroScan (Cross et al., 2010), presentó en nuestra cohorte una correlación fuerte ($r = 0.730$; $p = 0.001$), confirmando su papel como marcador útil para identificar fibrosis avanzada en hepatitis virales. El S-Index, sin estudios publicados que lo relacionen con elastografía en hepatitis viral, mostró en nuestro análisis una correlación fuerte ($r = 0.703$; $p = 0.002$), lo cual sugiere que su aplicación podría ser más amplia de lo previamente considerado. En conjunto, nuestros resultados

tienden a mostrar correlaciones más fuertes que las históricamente reportadas, particularmente para APRI, FIB-4, FCI, GUCI y King's. Esto podría deberse a diferencias metodológicas, una población con mayor heterogeneidad de fibrosis o el uso de un protocolo de 2D-SWE estandarizado. No obstante, la concordancia general con tendencias descritas en la literatura respalda la validez de nuestros hallazgos y refuerza el valor de la integración de índices séricos y elastografía como estrategia complementaria en el abordaje no invasivo de la fibrosis hepática en hepatitis viral.

En la AIH, la evidencia disponible sobre la correlación entre índices séricos y métodos de elastografía es limitada, particularmente en comparación con hepatitis virales o hígado metabólico. Esto hace que nuestros resultados aporten información novedosa. En relación con el GPR, la literatura previa es escasa y solo un estudio reciente de Wang X, et al. (2023) evaluó 2D-SWE en pacientes con síndrome de superposición AIH–PBC, encontrando correlaciones bajas a moderadas con varios marcadores séricos, aunque sin especificar valores concretos para GPR. En nuestra cohorte, la correlación fue más alta ($r = 0.418$; $p = 0.053$), lo que sugiere que el GPR podría desempeñar un papel más relevante en AIH pura o en poblaciones con menor heterogeneidad clínica. Con respecto al AAR, se ha reportado que este índice es poco útil en AIH. Vogel et al. (2010), en una cohorte de 53 pacientes evaluados mediante FibroScan, demostraron que AAR no se asocia significativamente con el estadio de fibrosis. Nuestros datos se alinean con esta tendencia, mostrando una correlación débil y no significativa ($r = 0.193$; $p = 0.390$). De manera similar, el índice Forns y AP Index han demostrado escasa utilidad en AIH, no existen estudios que los correlacionen con 2D-SWE o FibroScan en esta etiología. En contraste, el APRI sí ha sido evaluado previamente en AIH Park et al. (2019), utilizando p-SWE, demostraron que APRI y otros índices séricos tienen un rendimiento inferior al de la elastografía para predecir fibrosis en AIH. De forma complementaria, Yang et al. (2021) evaluaron 2D-SWE y reportaron correlaciones bajas a moderadas entre 2D-SWE y APRI, FIB-4 y GPR en AIH, PBC y AIH-PBC. Nuestros resultados mostraron una correlación más alta para APRI ($r = 0.598$; $p = 0.003$), lo cual podría reflejar mayor inflamación o trombocitopenia en nuestra

cohorte, condiciones que aumentan la sensibilidad del índice. El FIB-4 cuenta con evidencia sólida en AIH. Xing et al. (2020) reportaron que la rigidez hepática medida por 2D-SWE muestra una correlación fuerte con el estadio histológico de fibrosis ($r = 0.71$), superando a APRI. Asimismo, Vogel et al. (2010) documentaron que FIB-4 se asocia con la fibrosis en AIH, aunque con menor precisión que FibroScan. En nuestra cohorte, observamos una correlación intermedia ($r = 0.421$; $p = 0.051$), situándose entre ambos estudios, aunque sin alcanzar significancia estadística. Para Fibro-Q, Vogel et al. (2010) también reportaron una correlación con fibrosis en AIH, mientras que nosotros encontramos una correlación baja ($r = 0.290$; $p = 0.191$), probablemente atribuible a diferencias en composición poblacional y presión inflamatoria. Índices como FI, FCI, CDS y DOHA carecen prácticamente de evidencia en AIH, y nuestros resultados confirman su utilidad limitada, con correlaciones débiles o moderadas, pero no significativas. Sin embargo, índices como GUCI y King's, desarrollados originalmente para hepatitis C, mostraron correlaciones inesperadamente altas en nuestra cohorte (GUCI $r = 0.571$; $p = 0.006$; King's $r = 0.577$; $p = 0.005$), sugiriendo que podrían ofrecer valor diagnóstico en AIH pese a no haber sido diseñados para esta etiología. Finalmente, el S-Index, sin estudios previos que evalúen su relación con 2D-SWE en AIH, mostró una correlación moderada y significativa ($r = 0.458$; $p = 0.032$). Estos hallazgos abren la posibilidad de explorar el S-Index como marcador complementario en futuros estudios sobre fibrosis en AIH. Nuestros resultados muestran correlaciones relevantes para APRI, FIB-4, GUCI, King's y S-Index, esto sugiere que la combinación de índices no invasivos con métodos elastográficos especialmente 2D-SWE podría fortalecer la evaluación de fibrosis en AIH, destacando la necesidad de estudios más amplios y específicas para esta entidad.

VIII. Conclusiones

Al integrar los cinco grupos etiológicos, emergen patrones relevantes. Primero, los índices que dependen marcadamente de transaminasas tienden a mostrar menor estabilidad (AAR, APRI), especialmente en condiciones inflamatorias activas como ALD o AIH. Segundo, los índices compuestos con mayor componente plaquetario

(FIB-4, GUCI, King's) parecen estructuralmente más estables a través de distintas etiologías. Tercero, la correlación entre 2D-SWE y lo reportado para FibroScan es en general coherente, aunque 2D-SWE suele mostrar correlaciones ligeramente mayores en etiologías con mayor actividad inflamatoria (como AIH), probablemente porque 2D-SWE permite un muestreo más localizado y menos dependiente de la onda de propagación, como se ha descrito previamente. Finalmente, la variabilidad interetiológica en la correlación sugiere que el enfoque universal de “un índice para todas las hepatopatías” es probablemente insuficiente, y que la interpretación debe contextualizarse según la etiología y el estado inflamatorio del paciente.

Nuestros resultados, integrados con la evidencia disponible, refuerzan la noción de que la elastografía 2D-SWE ofrece un valor diagnóstico significativo en la evaluación no invasiva de fibrosis, pero su desempeño y correlación con índices séricos dependen de manera crucial del contexto clínico. La identificación de patrones etiológicos diferenciales abre la puerta al desarrollo de algoritmos diagnósticos basados en perfil etiológico, más que en estrategias uniformes, lo cual podría optimizar la precisión diagnóstica y reducir la necesidad de biopsias hepáticas en numerosos casos.

IX. Referencias

Abdalla, N. M., El Aziz, F. M., Deghady, A., Abaza, M. H., & Ellakany, W. I. (2024). Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and collagen type IV in HCV-associated cirrhosis and grading of esophageal varices. *Egyptian Liver Journal*, 14(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00316-9>

Abdelsameea, E., Alsebaey, A., Abdel-Razek, W., Ehsan, N., Morad, W., Salama, M., & Waked, I. (2020, December). Elastography and serum markers of fibrosis versus liver biopsy in 1270 Egyptian patients with hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 32(12), 1553–1558. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001672>

Adams, L. A., George, J., Bugianesi, E., . . . (2011). Los modelos complejos de fibrosis no invasiva son más precisos que los modelos simples en la enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26, 1536–1543. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06774.x>

Ahmad, W., Ijaz, B., Javed, F. T., Gull, S., Kausar, H., Sarwar, M. T., Asad, S., Shahid, I., Sumrin, A., Khaliq, S., Jahan, S., Pervaiz, A., & Hassan, S. (2011, April 21). A comparison of four fibrosis indexes in chronic HCV: Development of new fibrosis-cirrhosis index (FCI). *BMC Gastroenterology*, 11, 44. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-44>

Al-Dholae, M. H. H., Salah, M. K., Al-Ashmali, O. Y., Al Mokdad, A. S. M., & Al-Madwami, M. A. (2023). Thrombocytopenia (TCP), MELD Score, and Fibrosis Index (FI) Among Hospitalized Patients with Chronic Liver Disease (CLD) in Ma'abar City, Dhamar Governorate, Yemen: A Cross-Sectional Study. *Hepatic Medicine : Evidence and Research*, 15, 43–50. <https://doi.org/10.2147/HMER.S392011>

Aleknavičiūtė-Valienė, G., & Banys, V. (2022, October). Clinical importance of laboratory biomarkers in liver fibrosis. *Biochimia Medica*, 32(3), 030501. <https://doi.org/10.11613/BM.2022.030501>

Amernia, B., Moosavy, S. H., Banookh, F., & Zoghi, G. (2021, December 3). FIB-4, APRI, and AST/ALT ratio compared to FibroScan for the assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease in Bandar Abbas, Iran. *BMC Gastroenterology*, 21(1), 453. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-02038-3>

Ando, W., Yokomori, H., Tsutsui, N., Yamanouchi, E., Suzuki, Y., Oda, M., Inagaki, Y., Otori, K., & Okazaki, I. (2018, March). Serum matrix metalloproteinase-1 level represents disease activity as opposed to fibrosis in patients with histologically proven nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 24(1), 61–76. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0030>

Angulo, P., Kleiner, D. E., Dam-Larsen, S., Adams, L. A., Bjornsson, E. S., Charatcharoenwitthaya, P., Mills, P. R., Keach, J. C., Lafferty, H. D., Stahler, A., Haflidadottir, S., & Bendtsen, F. (2015). Liver Fibrosis, but No Other Histologic

Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*, 149, 389–97.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>

Aoudjehane, L., Bisch, G., Scatton, O., Granier, C., Gaston, J., Housset, C., Roingeard, P., Cosset, F. L., Perdigao, F., Balladur, P., Wakita, T., Calmus, Y., & Conti, F. (2015). Infection of Human Liver Myofibroblasts by Hepatitis C Virus: A Direct Mechanism of Liver Fibrosis in Hepatitis C. *PLoS One*, 10, e0134141. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134141>

Arabpour, M., Cool, R. H., Faber, K. N., Quax, W. J., & Haisma, H. J. (2017). Receptor-specific TRAIL as a means to achieve targeted elimination of activated hepatic stellate cells. *Journal of Drug Targeting*, 25, 360–369. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2016.1262867>

Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2019). Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology*, 70, 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>

Baranova, A., Lal, P., Birerdinc, A., & Younossi, Z. M. (2011). Non-invasive markers for hepatic fibrosis. *BMC Gastroenterology*, 11, 91. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-91>

Barr, R. G., Wilson, S. R., Rubens, D., Garcia-Tsao, G., & Ferraioli, G. (2020). Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology*, 296, 263–274. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192437>

Barreyro, F., Elizondo, K., Jordá, G., & Marucci, R. S. (2019). Comparación de APRI, AST/ALT, NFS, BARD, FIB-4, FibroTest y elastografía de transición por FibroScan para detectar fibrosis significativa y avanzada en pacientes con hígado graso no alcohólico. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 49(3), 246–252.

Barron, L., & Wynn, T. A. (2011). Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 300, G723–G728. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00414.2010>

Bedossa, P., & Carrat, F. (2009). Biopsia hepática: La mejor opción, no el estándar de oro. *Journal of Hepatology*, 50, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.014>

Bedossa, P., & Poupon, T. (1996). Un algoritmo para la clasificación de la actividad en la hepatitis C crónica. El grupo de estudio cooperativo METAVIR. *Hepatología*, 24, 289–293. <https://doi.org/10.1002/hep.510240201>

Bolat, S., Büyüktuna, S. A., İpekten, F., Doğan, K., Zararsız, G., & Doğan, H. O. (2024, March). Analysis of liver fibrosis equations as a potential role of predictive models in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Acta Tropica*, 251, 107121. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2024.107121>

Bonacini, M., Hadi, G., Govindarajan, S., & Lindsay, K. L. (1997, August). Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *The American Journal of Gastroenterology*, 92(8), 1302–1304.

Bozkurt, M., Zerdalı, E., & Pehlivanoğlu, F. (2023, March). Investigation of liver fibrosis with serum biochemical parameters before treatment with direct-acting antivirals, at the end of treatment, and in the first and third year after treatment in patients with chronic hepatitis C. *Clinical and Experimental Hepatology*, 9(1), 21–27. <https://doi.org/10.5114/ceh.2023.125917>

Bril, F., Pearce, R. W., Collier, T. S., & McPhaul, M. J. (2022, December 17). Differences in HDL-Bound Apolipoproteins in Patients With Advanced Liver Fibrosis Due to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(1), 42–51. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac565>

Campana, L., & Iredale, J. P. (2017). Regression of Liver Fibrosis. *Seminars in Liver Disease*, 37, 1–10. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597816>

Cassinotto, C., Anselme, S., Jacq, T., Irles-Depe, M., Belgour, A., Hermida, M., Guiu, B., & De Ledinghen, V. (2022). Inter-platform Variability of Liver Elastography: Pairwise Comparisons of Four Devices. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 48, 2258–2266. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2022.06.018>

Cassinotto, C., Lapuyade, B., Mouries, A., Hiriart, J.-B., Vergniol, J., Gaye, D., Castain, C., Le Bail, B., Chermak, F., Foucher, J., Laurent, F., Montaudon, M., & De Ledinghen, V. (2014). Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: Comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and FibroScan®. *Journal of Hepatology*, 61, 550–557. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.044>

Castera, L., Friedrich-Rust, M., & Loomba, R. (2019). Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 156(5), 1264–1281.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.036>

Castéra, L., Vergniol, J., Foucher, J., Le Bail, B., Chanteloup, E., Haaser, M., Darriet, M., Couzigou, P., & De Lédinghen, V. (2005). Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 128(2), 343–350. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>

Cebula, M., Gruszczyńska, K., Hartleb, M., & Baron, J. (2021, January 6). Analysis of Point Shear Wave Elastography and Biochemical Markers for the Detection of Liver Fibrosis. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(1), 40. <https://doi.org/10.3390/medicina57010040>

Cequera A, García de León Méndez MC. Biomarcadores para fibrosis hepática, avances, ventajas y desventajas [Biomarkers for liver fibrosis: advances, advantages and disadvantages]. Rev Gastroenterol Mex. 2014 Jul-Sep;79(3):187-99. Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.05.003>.

Chang, M., Chang, D., Kodali, S., Harrison, S. A., Ghobrial, M., Alkhouri, N., & Noureddin, M. (2024, July). Degree of Discordance Between FIB-4 and Transient Elastography: An Application of Current Guidelines on General Population Cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 22(7), 1453–1461.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.02.008>

Chin, J. L., Farrelly, A., Chan, G., Norris, S., & McCormick, P. A. (2014). Cambios en la rigidez del hígado durante las comidas. *Hepatología.*, 60, 432. <https://doi.org/10.1002/hep.26922>

Chowdhury, A. B., & Mehta, K. J. (2023). Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clinical and experimental medicine*, 23(2), 273–285. <https://doi.org/10.1007/s10238-022-00799-z>

Chrostek L, Przekop D, Gruszewska E, Gudowska-Sawczuk M, Cylwik B. Noninvasive Indirect Markers of Liver Fibrosis in Alcoholics. *Biomed Res Int.* 2019 May 5;2019:3646975. <https://doi.org/10.1155/2019/3646975>.

Cross, T. J., Rizzi, P., Berry, P. A., Bruce, M., Portmann, B., & Harrison, P. M. (2009, July). King's Score: An accurate marker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 21(7), 730–738. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32830dfcb3>

Curry MP, Afdhal NH, Runyon BA, Travis AC. Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática: descripción general de las pruebas serológicas y radiográficas UpToDate. 2014.

D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. *Hepatology International*, 12(Suppl 1), 34–43. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9808-z>

D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of Hepatology*, 68, 563–576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>

de Cleva, R., Duarte, L. F., Crenitte, M. R. F., de Oliveira, C. P. M., Pajecki, D., & Santo, M. A. (2016, May). Use of noninvasive markers to predict advanced fibrosis/cirrhosis in severe obesity. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 12(4), 862–867. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.11.011>

Dietrich, C. F., Bamber, J., Berzigotti, A., Bota, S., Cantisani, V., Castera, L., Cosgrove, D., Ferraioli, G., Friedrich-Rust, M., Gilja, O. H., Goertz, R. S., Karlas, T., de Knegt, R., de Ledinghen, V., Piscaglia, F., Procopet, B., Saftoiu, A., Sidhu, P. S., Sporea, I., & Thiele, M. (2017). EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany)*, 38, e16–e47. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103952>

Dzudzor, B., Hammond, H., Tachi, K., Alisi, A., Vento, S., Gyasi, R. K., & Aheto, J. M. K. (2023, February). Serum 25-hydroxyvitamin D and hyaluronic acid levels as markers of fibrosis in patients with chronic liver disease at the main tertiary referral hospital in Ghana: A case-control study design. *Health Science Reports*, 6(2), e1101. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1101>

Ekin, N., Ucmak, F., Ebik, B., Tugba Tuncel, E., Kacmaz, H., Arpa, M., & Engin Atay, A. (2022). GPR, King's Score and S-Index are superior to other non-invasive fibrosis markers in predicting the liver fibrosis in chronic Hepatitis B patients. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 85(1), 62–68. <https://doi.org/10.51821/85.1.9156>

Elpek, G. O. (2014). Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 7260–7276. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7260>

El-Sayed, B., El-Araby, H., Adawy, N., Hassona, M., El-Nady, N., Zakaria, H., & Khedr, M. (2017, September). Elevated cystatin C: Is it a reflection for kidney or liver impairment in hepatic children? *Clinical and Experimental Hepatology*, 3(3), 159–163. <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.68399>

European Association for the Study of the Liver (EASL). (2021). EASL clinical practice guidelines: Alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 75(3), 659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.025>

European Association for the Study of the Liver. (2015). EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*, 63(4), 971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>

Fallowfield, J. A., Mizuno, M., Kendall, T. J., Constandinou, C. M., Benyon, R. C., Duffield, J. S., & Iredale, J. P. (2007). Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *The Journal of Immunology : Official Journal of the American Association of Immunologists*, 178, 5288–5295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.8.5288>

Fan, R., Yu, N., Li, G., Arshad, T., Liu, W. Y., Wong, G. L., Liang, X., Chen, Y., Jin, X. Z., Leung, H. H., Chen, J., Wang, X. D., Yip, T. C., Sanyal, A. J., Sun, J., Wong, V. W., Zheng, M. H., & Hou, J. (2024, March). Machine-learning model comprising five clinical indices and liver stiffness measurement can accurately identify MASLD-related liver fibrosis. *Liver International*, 44(3), 749–759. <https://doi.org/10.1111/liv.15818>

Ferdinande, K., Raevens, S., Decaestecker, J., De Vloo, C., Seynhaeve, L., Hoof, L., Verhelst, X., Geerts, A., Devreese, K. M. J., Degroote, H., & Van Vlierberghe, H. (2024). Unravelling the coagulation paradox in liver cirrhosis: challenges and insights. *Acta clinica Belgica*, 79(6), 451–461. <https://doi.org/10.1080/17843286.2025.2469906>

Ferraioli, G., & Barr, R. G. (2020). Ultrasound liver elastography beyond liver fibrosis assessment. *World journal of gastroenterology*, 26(24), 3413–3420. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i24.3413>

Ferraioli, G., Tinelli, C., Zicchetti, M., Above, E., Poma, G., Di Gregorio, M., & Filice, C. (2012). Reproducibility of real-time shear wave elastography in the evaluation of liver elasticity. *European Journal of Radiology*, 81, 3102–3106. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.05.030>

Forns, X., Ampurdanès, S., Llovet, J. M., Aponte, J., Quintó, L., Martínez-Bauer, E., Bruguera, M., Sánchez-Tapias, J. M., & Rodés, J. (2002, October). Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 36(4 Pt 1), 986–992. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36128>

Friedrich-Rust, M., Ong, M. F., Herrmann, E., . . . (2007). Elastografía en tiempo real para la evaluación no invasiva de la fibrosis hepática en la hepatitis viral crónica. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 188, 758–764. <https://doi.org/10.2214/AJR.06.0322>

Fujimori, N., Umemura, T., Kimura, T., Tanaka, N., Sugiura, A., Yamazaki, T., Joshita, S., Komatsu, M., Usami, Y., Sano, K., Igarashi, K., Matsumoto, A., & Tanaka, E. (2018). Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*, 24, 1239–1249. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i11.1239>

Fukushima, J., Kamada, Y., Matsumoto, H., Yoshida, Y., Ezaki, H., Takemura, T., Saji, Y., Igura, T., Tsutsui, S., Kihara, S., Funahashi, T., Shimomura, I., Tamura, S., Kiso, S., & Hayashi, N. (2009). Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization. *Hepatology Research*, 39, 724–738. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2009.00509.x>

Geervliet, E., & Bansal, R. (2020, May). Matrix metalloproteinases as potential biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Cells*, 9(5), 1212. <https://doi.org/10.3390/cells9051212>

Ghachem, I., Hamzaoui, L., Bachali, A., Rhimi, C., Medhioub, M., Mahmoudi, M., Khsiba, A., & Azouz, M. M. (2024, October 5). Performance of GPR score for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B Tunisian patients. *La Tunisie Medicale*, 102(10), 715–721. <https://doi.org/10.62438/tunismed.v102i10.5091>

Glässner, A., Eisenhardt, M., Kokordelis, P., Krämer, B., Wolter, F., Nischalke, H. D., Boesecke, C., Sauerbruch, T., Rockstroh, J. K., Spengler, U., & Nattermann, J. (2013). Impaired CD4⁺ T cell stimulation of NK cell anti-fibrotic activity may contribute to accelerated liver fibrosis progression in HIV/HCV patients. *Journal of Hepatology*, 59, 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.029>

Gong, J., Tu, W., Han, J., He, J., Liu, J., Han, P., Wang, Y., Li, M., Liu, M., Liao, J., & Tian, D. (2016). Hepatic SATB1 induces paracrine activation of hepatic stellate cells and is upregulated by HBx. *Scientific Reports*, 6, 37717. <https://doi.org/10.1038/srep37717>

Gratacós-Ginès, J., Ariño, S., Sancho-Bru, P., Bataller, R., & Pose, E. (2024). MetALD: Clinical aspects, pathophysiology and treatment. *JHEP reports : innovation in hepatology*, 7(2), 101250. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101250>

Guller, B. Y., Gulumsek, E., Sumbul, H. E., Avci, B. S., & Tas, A. (2023, July). RDW Predicts Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B Having Persistently Normal ALT Levels. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 33(4), 591–600. <https://doi.org/10.4314/ejhs.v33i4.5>

Heeren, J., & Scheja, L. (2021). Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Molecular metabolism*, 50, 101238. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101238>

Hernández, Y., Gallardo, A. G., Martínez, E., & Ramos, C. (2024). Anormalidades hematológicas en enfermedad hepática: fisiopatología y consideraciones terapéuticas. *Horizonte Médico* (Lima), 24(2), e2428. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2024.v24n2.13>

Heyens, L., Kenjic, H., Dagnelie, P., Schalkwijk, C., Stehouwer, C., Meex, S., Kooman, J., Bekers, O., van Greevenbroek, M., Savelberg, H., Robaeys, G., de Galan, B., Koster, A., van Dongen, M., Eussen, S., & Koek, G. (2024, November 29). Forns index and fatty liver index, but not FIB-4, are associated with indices of

glycaemia, pre-diabetes and type 2 diabetes: Analysis of The Maastricht Study. *BMJ Open Gastroenterology*, 11(1), e001466. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2024-001466>

Hsieh, Y. Y., Tung, S. Y., Lee, I. L., Lee, K., Shen, C. H., Wei, K. L., Chang, T. S., Chuang, C. S., Wu, C. S., & Lin, Y. H. (2009). FibroQ: An easy and useful noninvasive test for predicting liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *Chang Gung Medical Journal*, 32(6), 614–622.

Hussain A, Gul MA, Khalid MU. Validation of Novel Fibrosis Index (NFI) for assessment of liver fibrosis: comparison with transient elastography (FibroScan). *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Oct 18;6(1):e000316. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000316>. eCollection 2019.

Huwart, L., Sempoux, C., Vicaut, E., . . . (2008). Elastografía por resonancia magnética para la estadificación no invasiva de la fibrosis hepática. *Gastroenterología*, 135, 32–40. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.03.076>

Ichikawa, T., Yamashima, M., Yamamichi, S., Koike, M., Nakano, Y., Yajima, H., Miyazaki, O., Ikeda, T., Okamura, T., Nagata, K., Nagata, K., . . . (2024). Niveles séricos de inmunoglobulina A: Utilidad diagnóstica en la enfermedad hepática alcohólica y asociación con fibrosis hepática en la enfermedad hepática esteatótica. *Biomedical Reports*, 21, 142–152. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1830>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2024). Estadísticas de defunciones registradas 2024. <https://www.inegi.org.mx/>

Islam, S., Antonsson, L., Westin, J., & Lagging, M. (2005, July). Cirrhosis in hepatitis C virus-infected patients can be excluded using an index of standard biochemical serum markers. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40(7), 867–872. <https://doi.org/10.1080/00365520510015674>

Joshita, S., Ichikawa, Y., Umemura, T., Usami, Y., Sugiura, A., Shibata, S., Yamazaki, T., Fujimori, N., Komatsu, M., Matsumoto, A., Igarashi, K., Ota, M., & Tanaka, E. (2018). Serum autotaxin is a useful liver fibrosis marker in patients with

chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology Research*, 48, 275–285. <https://doi.org/10.1111/hepr.12997>

Kalkan, Ç., Yılmaz, Y., Erdoğan, B. D., Savaş, B., Yurdcu, E., Çalışkan, A., Keskin, O., Gencdal, G., Zeybel, M., Törüner, M., Bozdayi, A. M., İdilman, R., & Yurdaydin, C. (2023, May). Non-invasive fibrosis markers for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis delta. *Journal of Viral Hepatitis*, 30(5), 406–416. <https://doi.org/10.1111/jvh.13806>

Kanzler, S., Baumann, M., Schirmacher, P., Dries, V., Bayer, E., Gerken, G., Dienes, H. P., & Lohse, A. W. (2001, November). Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-β. *Journal of Viral Hepatitis*, 8(6), 430–437. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2001.00314.x>

Karsdal, M. A., Nielsen, S. H., Leeming, D. J., Langholm, L. L., Nielsen, M. J., Manon-Jensen, T., Siebuhr, A., Gudmann, N. S., Rønnow, S., Sand, J. M., Daniels, S. J., Mortensen, J. H., & Schuppan, D. (2017, November). The good and the bad collagens of fibrosis - Their role in signaling and organ function. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 121, 43–56. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.014>

Kayadibi H, Yilmaz B, Ozgur Yeniova A, Koseoglu H, Simsek Z. Development and evaluation of a novel noninvasive index for predicting significant fibrosis, advanced fibrosis, and cirrhosis in patients with chronic hepatitis B infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec 1;33(1S Suppl 1):e121-e130. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001973>

Kelkar, R., Phadke, U., Kelkar, R., Khanapurkar, S., & Barve, N. A. (2024). Significance of Correlation of Shear Wave Elastography With Fibrosis-4 in a Cohort of Patients With Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*, 16(8), e67015. <https://doi.org/10.7759/cureus.67015>

Krenkel, O., & Tacke, F. (2017). Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*, 17, 306–321. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.11>

Kuivaniemi, H., & Tromp, G. (2019, July). Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene*, 707, 151–171. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.003>

Kumaresan, R., & Giri, P. (2011, November). A comparison of serum cystatin C and creatinine with glomerular filtration rate in Indian patients with chronic kidney disease. *Oman Medical Journal*, 26(6), 421–425. <https://doi.org/10.5001/omj.2011.107>

Ladero, J. M., Cárdenas, M. C., Ortega, L., González-Pino, A., Cuenca, F., Morales, C., & Lee-Brunner, A. (2012). Serum cystatin C: A non-invasive marker of liver fibrosis or of current liver fibrogenesis in chronic hepatitis C? *Annals of Hepatology*, 11(5), 648–651. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31437-1](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31437-1)

Levrero, M., Subic, M., Villeret, F., & Zoulim, F. (2018). Perspectives and limitations for nucleo(t)side analogs in future HBV therapies. *Current Opinion in Virology*, 30, 80–89. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2018.04.006>

Li, J., Zeng, C., Zheng, B., Liu, C., Tang, M., Jiang, Y., Chang, Y., Song, W., Wang, Y., & Yang, C. (2018). HMGB1-induced autophagy facilitates hepatic stellate cells activation: A new pathway in liver fibrosis. *Clinical Science (London, England)*, 132, 1645–1667. <https://doi.org/10.1042/CS20180177>

Liu K, Huang Z, Yang S, Lin L, Zheng S, Zhang X, Xue Y, Xie W. The Age, Gamma-Glutamyl Transpeptidase and Platelet Index: A Novel Noninvasive Model for Predicting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Hepatitis B Virus-Related Liver Cirrhosis. *J Hepatocell Carcinoma*. 2022 Oct; 8:1057-1063. [https://doi.org/10.2147/JHC.S386977. eCollection 2022.](https://doi.org/10.2147/JHC.S386977)

Lupsor, M., Badea, R., Stefanescu, H., & Sparchez, Z. (2009). Rendimiento de un nuevo método elastográfico (tecnología ARFI) en comparación con la elastografía transitoria unidimensional en la evaluación no invasiva de la hepatitis C crónica.

Resultados preliminares. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases; JGLD*, 18, 303–310.

Lv, D., Wang, Z., Ji, S., Wang, X., & Hou, H. (2021, September 3). Plasma Levels of Homocysteine is Associated with Liver Fibrosis in Health Check-Up Population. *International Journal of General Medicine*, 14, 5175–5181. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S329863>

Malnick, S. D. H., Alin, P., Somin, M., & Neuman, M. G. (2022, December 19). Fatty Liver Disease-Alcoholic and Non-Alcoholic: Similar but Different. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), 16226. <https://doi.org/10.3390/ijms232416226>

Marcellin, P., & Kutala, B. K. (2018). Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver International*, 38(Suppl 1), 2–6. <https://doi.org/10.1111/liv.13682>

Marcellin, P., Gane, E., Buti, M., Afdhal, N., Sievert, W., Jacobson, I. M., Washington, M. K., Germanidis, G., Flaherty, J. F., Aguilar Schall, R., Bornstein, J. D., Kittrinos, K. M., Subramanian, G. M., McHutchison, J. G., & Heathcote, E. J. (2013). Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. *Lancet*, 381, 468–475. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61425-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61425-1)

Marcillo Bowen, N. E., Martínez García, A. M., Palacios Vera, G. D., Parrales Sánchez, Y. M., & Pin Pin, Á. L. (2025). Características demográficas en la prevalencia de las hepatopatías: Un enfoque epidemiológico. *Arandu UTIC*, 12(1), 788–802. <https://doi.org/10.69639/arandu.v12i1.642>

Maroto-García, J., Moreno-Álvarez, A., Sanz de Pedro, M. P., Buño-Soto, A., & González, Á. (2024). Biomarcadores séricos para la evaluación de la fibrosis hepática. *Advances in laboratory medicine*, 5(2), 131–147. <https://doi.org/10.1515/almed-2023-0172>

Martin, D. M., Vroon, D. H., & Nasrallah, S. M. (1984). Value of serum immunoglobulins in the diagnosis of liver disease. *Liver*, 4, 214–218. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1984.tb00930.x>

McPherson, S., Henderson, E., Burt, A. D., Day, C. P., & Anstee, Q. M. (2014, May). Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 60(5), 1055–1062. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.010>

Millonig, G., Friedrich, S., Adolf, S., Fonouni, H., Golriz, M., Mehrabi, A., Stiefel, P., Pöschl, G., Büchler, P., Schmidt, J., Seitz, H. K., & Mueller, S. (2010). Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure in a porcine model. *Journal of Hepatology*, 52(2), 206–213. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.010>

Montano-Loza, A. J., Thandassery, R. B., & Czaja, A. J. (2016). Tratamiento de la fibrosis hepática en la hepatitis autoinmune. *Digestive Diseases and Sciences*, 61, 3118–3139. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4254-7>

Moosavy, S. H., Eftekhar, E., Davoodian, P., Nejatizadeh, A., Shadman, M., Zare, S., & Nazarnezhad, M. A. (2023, May 11). AST/ALT ratio, APRI, and FIB-4 compared to FibroScan for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in Bandar Abbas, Hormozgan, Iran. *BMC Gastroenterology*, 23(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02780-w>

Muller, M., Gennisson, J.-L., Deffieux, T., Tanter, M., & Fink, M. (2009). Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: Preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 35, 219–229. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.018>

Naik, B. B., Kumar, B., & Nawahirsha, S. P. (2021). Serum fibroscores APRI, FIB-4 and FibroScan in assessment of liver fibrosis in alcoholic associated liver disease. *International Journal of Advances in Medicine*, 8(4), 551–556. <https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20211054>

Nallagangula, K. S., Nagaraj, S. K., Venkataswamy, L., & Chandrappa, M. (2017, October). Liver fibrosis: A compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Science OA*, 4(1), FSO250. Advance online publication. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0083>

Nallagangula, K. S., Nagaraj, S. K., Venkataswamy, L., & Chandrappa, M. (2017, October 5). Liver fibrosis: A compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression. *Future Science OA*, 4(1), FSO250. Advance online publication. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0083>

Natarajan, V., Harris, E. N., & Kidambi, S. (2017). SECs (Sinusoidal Endothelial Cells), Liver Microenvironment, and Fibrosis. *BioMed Research International*, 2017, 4097205. <https://doi.org/10.1155/2017/4097205>

Natori, S., Rust, C., Stadheim, L. M., Srinivasan, A., Burgart, L. J., & Gores, G. J. (2001). Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 34, 248–253. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00089-1)

Nishikawa, K., Osawa, Y., & Kimura, K. (2018). Wnt/β-Catenin Signaling as a Potential Target for the Treatment of Liver Cirrhosis Using Antifibrotic Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 3103. <https://doi.org/10.3390/ijms19103103>

O'Hara, G., Mokaya, J., Hau, J. P., Downs, L. O., McNaughton, A. L., Karabarinde, A., Asiki, G., Seeley, J., Matthews, P. C., & Newton, R. (2020, March 31). Liver function tests and fibrosis scores in a rural population in Africa: A cross-sectional study to estimate the burden of disease and associated risk factors. *BMJ Open*, 10(3), e032890. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032890>

O'Shea, R. S., Dasarathy, S., & McCullough, A. J. (2010). Alcoholic liver disease. *Hepatology*, 51(1), 307–328. <https://doi.org/10.1002/hep.23258>

Ohta, T., Sakaguchi, K., Fujiwara, A., Fujioka, S., Iwasaki, Y., Makino, Y., Araki, Y., & Shiratori, Y. (2006, April). Simple surrogate index of the fibrosis stage in chronic

hepatitis C patients using platelet count and serum albumin level. *Acta Medica Okayama*, 60(2), 77–84.

Ortiz-Olvera, N. X., Herrera-Chi, B. A., Méndez-Navarro, J., Morán-Villota, S., & Dehesa-Violante, M. (2010). Evaluación de índices no invasivos de fibrosis en pacientes mexicanos con hepatitis crónica por virus C. *Revista de Gastroenterología de México*, 75(4), 389–395.

Pagano, S., Bakker, S. J. L., Juillard, C., Vossio, S., Moreau, D., Brandt, K. J., Mach, F., Dullaart, R. P. F., & Vuilleumier, N. (2023). Antibody against apolipoprotein-A1, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a translational study. *Journal of translational medicine*, 21(1), 694. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04569-7>

Papastergiou, V., Tsochatzis, E., & Burroughs, A. K. (2012). Evaluación no invasiva de la fibrosis hepática. *Annals of Gastroenterology & Hepatology*, 25, 218–231.

Pehrsson, M., Manon-Jensen, T., Sun, S., Villesen, I. F., Castañé, H., Joven, J., Patel, K., Goodman, Z., Nielsen, M. J., Bay-Jensen, A. C., Leeming, D. J., Mortensen, J. H., & Karsdal, M. A. (2022, July). An MMP-degraded and cross-linked fragment of type III collagen as a non-invasive biomarker of hepatic fibrosis resolution. *Liver International*, 42(7), 1605–1617. <https://doi.org/10.1111/liv.15270>

Peverill, W., Powell, L. W., & Skoien, R. (2014). Evolving concepts in the pathogenesis of NASH: Beyond steatosis and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 15, 8591–8638. <https://doi.org/10.3390/ijms15058591>

Poynard, T., Bedossa, P., & the METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. (1997, May). Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Journal of Viral Hepatitis*, 4(3), 199–208. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.1997.00141.x>

Priego, B. A., Triana, A., Bernal, R., Icaza, M. E., Martínez, S. E., Amieva, M., Cano, A. D., Vivanco, H., & Remes, J. M. (2024). Evaluación comparativa de APRI, FIB-4, HFS y NFS: Herramientas de puntuación para la fibrosis hepática en la población

mexicana con MASLD. Revista de Gastroenterología de México, 89(5), 498–505.
<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2024.03.001>

Prystupa, A., Boguszewska-Czubara, A., Bojarska-Junak, A., Toruń-Jurkowska, A., Roliński, J., & Załuska, W. (2015). Activity of MMP-2, MMP-8 and MMP-9 in serum as a marker of progression of alcoholic liver disease in people from Lublin Region, eastern Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 22(2), 325–328. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152088>

Purkayastha, S., Jha, A. K., Kumar, R., Dayal, V. M., & Jha, S. K. (2023). Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase-to-Platelet Ratio as a Noninvasive Marker of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Cureus*, 15(1), e33744. <https://doi.org/10.7759/cureus.33744>

Qu, Y., Wang, L., Ye, Q., Zhang, Y., Xiao, J., & Li, T. (2019, November). Prognostic Value of Noninvasive Fibrosis Scores in Primary Biliary Cholangitis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons—Pakistan*, 29(11), 1101–1105. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.11.1101>

Radaeva, S., Sun, R., Jaruga, B., Nguyen, V. T., Tian, Z., & Gao, B. (2006). Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners. *Gastroenterology*, 130, 435–452. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.10.055>

Ramachandran, P., Dobie, R., Wilson-Kanamori, J. R., Dora, E. F., Henderson, B. E. P., Luu, N. T., Portman, J. R., Matchett, K. P., Brice, M., Marwick, J. A., Taylor, R. S., Efremova, M., Vento-Tormo, R., Carragher, N. O., Kendall, T. J., Fallowfield, J. A., Harrison, E. M., Mole, D. J., Wigmore, S. J., . . . Henderson, N. C. (2019). Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature*, 575, 512–518. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1631-3>

Rehm, J., Samokhvalov, A. V., & Shield, K. D. (2013). Global burden of alcoholic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 59(1), 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.007>

Rinella, M. E., Lazarus, J. V., Ratziu, V., Francque, S. M., Sanyal, A. J., Kanwal, F., Romero, D., Abdelmalek, M. F., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Arrese, M., Bataller, R., Beuers, U., Boursier, J., Bugianesi, E., Byrne, C. D., Castro Narro, G. E., Chowdhury, A., Cortez-Pinto, H., Cryer, D. R., ... NAFLD Nomenclature consensus group (2023). A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Journal of hepatology*, 79(6), 1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>

Roehlen, N., Crouchet, E., & Baumert, T. F. (2020). Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, 9(4), 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>

Saiman, Y., & Friedman, S. L. (2012). El papel de las quimiocinas en la lesión hepática aguda. *Frontiers in Physiology*, 3, 213. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00213>

Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., . . . (2003). Elastografía transitoria: Un nuevo método no invasivo para la evaluación de la fibrosis hepática. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 29, 1705–1713. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>

Sandrin, L., Fourquet, B., Hasquenoph, J. M., Yon, S., Fournier, C., Mal, F., Christidis, C., Zioli, M., Poulet, B., Kazemi, F., Beaugrand, M., & Palau, R. (2003). Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in medicine & biology*, 29(12), 1705–1713. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001>

Sanyal, A. J., Foucquier, J., Younossi, Z. M., Harrison, S. A., Newsome, P. N., Chan, W. K., Yilmaz, Y., De Ledinghen, V., Costentin, C., Zheng, M. H., Wai-Sun Wong, V., Elkhashab, M., Huss, R. S., Myers, R. P., Roux, M., Labourdette, A., Destro, M.,

Fournier-Poizat, C., Miette, V., . . . Boursier, J. (2023, February). Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores. *Journal of Hepatology*, 78(2), 247–259. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.10.034>

Sayar S, Gokcen P, Aykut H, Adali G, Doganay HL, Ozdil K. Can simple Non-Invasive Fibrosis Models Determine Prognostic Indicators (Fibrosis and Treatment Response) of Primary Biliary Cholangitis? *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2021 Sep 24;55(3):412-418. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.95825>. eCollection 2021.

Sebastiani, G., Castera, L., Halfon, P., . . . (2011). El impacto de la etiología de la enfermedad hepática y las etapas de la fibrosis hepática en el desempeño de los biomarcadores de fibrosis no invasivos: Un estudio internacional de 2411 casos. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34, 1202–1216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04861.x>

Seki, E., & Schwabe, R. F. (2015). Inflamación hepática y fibrosis: Vínculos funcionales y vías clave. *Hepatología.*, 61, 1066–1079. <https://doi.org/10.1002/hep.27332>

Sellers, Z. M. (2021, May). Barrier to using APRI and GPR as identifiers of cystic fibrosis liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, 20(3), 551. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2020.07.018>

Shanmugam, R., Kumar, R., Agrawal, S., Chawla, T., & Singh, V. (2020). Comparison of APRI and FIB-4 with shear wave elastography in assessment of liver fibrosis in untreated chronic hepatitis C patients. *Journal of the Indian Academy of Clinical Medicine*, 21(3-4), 113–122.

Shashidhar, K. N. (2019). Krishna Sumanth Nallagangula. Pros and Cons of Existing Biomarkers for Cirrhosis of Liver. *Acta Sci Med Sci.*, 3, 63–72.

Singh K, Lamba M, Kumar V, Ahuja P, Gupta KK, Reddy H, Patwa A, Rungta S, Verma S. A Comparative Study of Novel Fibrosis Index and Other Non-invasive Serum Indices for Predicting Fibrosis in Patients of Chronic Liver Disease. *Cureus*.

2024 Jul 2;16(7):e63658. <https://doi.org/10.7759/cureus.63658>. eCollection 2024 Jul.

Singh, H. D., Otano, I., Rombouts, K., Singh, K. P., Peppa, D., Gill, U. S., Böttcher, K., Kennedy, P. T. F., Oben, J., Pinzani, M., Walczak, H., Fusai, G., Rosenberg, W. M. C., & Maini, M. K. (2017). TRAIL regulatory receptors constrain human hepatic stellate cell apoptosis. *Scientific Reports*, 7, 5514. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05845-5>

Song, L., Zhao, L., Deng, J., Meng, F., Wu, X., Lu, Q., Xiang, H., Jing, X., & Luo, Y. (2023). Staging liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B using two-dimensional shear wave elastography based on histopathological findings: a prospective multicenter study. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, 13(4), 2376–2387. <https://doi.org/10.21037/qims-22-831>

Svegliati-Baroni, G., Inagaki, Y., Rincon-Sanchez, A. R., Else, C., Saccomanno, S., Benedetti, A., Ramirez, F., & Rojkind, M. (2005). Early response of alpha2(I) collagen to acetaldehyde in human hepatic stellate cells is TGF-beta independent. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 42, 343–352. <https://doi.org/10.1002/hep.20798>

Tacke, F., & Zimmermann, H. W. (2014). Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *Journal of Hepatology*, 60, 1090–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.025>

Tapper, E. B., & Lok, A. S. (2017). Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *The New England journal of medicine*, 377(8), 756–768. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1610570>

Tarigan, E., Dairy, L. B., Sembiring, J., Sihombing, M., Siregar, G. A., & Zain, L. H. (2013). S-index and APRI Score to Predict Liver Fibrosis Chronic in Hepatitis B and C Patients. *Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy*, 14(2), 64–68.

Thallapureddy, K., Twitchell, D., Ott, K., Pedicone, L. D., Owo, C., Kumar, N., Gelfond, J., Shankar, N., Goros, M., Kwok, D., Liles, A., Ozguc, F., Kazi, I., Nguyen, H., Lawitz, E., Tsai, E., Rodas, F., Landaverde, C. E., & Poordad, F. (2025). The accuracy of FibroScan, FIB-4, and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis score in predicting biopsy-defined fibrosis and steatosis across all fibrosis stages in patients with metabolic dysfunction associated steatotic liver disease. *Medicine*, 104(17), e42016. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000042016>

Thandassery, R. B., Al Kaabi, S., Soofi, M. E., Mohiuddin, S. A., John, A. K., Al Mohannadi, M., Al Ejji, K., Yakoob, R., Derbala, M. F., Wani, H., Sharma, M., Al Dweik, N., Butt, M. T., Kamel, Y. M., Sultan, K., Pasic, F., & Singh, R. (2016, July). Mean Platelet Volume, Red Cell Distribution Width to Platelet Count Ratio, Globulin Platelet Index, and 16 Other Indirect Noninvasive Fibrosis Scores: How Much Do Routine Blood Tests Tell About Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C? *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50(6), 518–523. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000489>

Tian, Z., Chen, Y., & Gao, B. (2013). Natural killer cells in liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 57, 1654–1662. <https://doi.org/10.1002/hep.26115>

Tripathi, M., Singh, B. K., Zhou, J., Tikno, K., Widjaja, A., Sandireddy, R., Arul, K., Abdul Ghani, S. A. B., Bee, G. G. B., Wong, K. A., Pei, H. J., Shekeran, S. G., Sinha, R. A., Singh, M. K., Cook, S. A., Suzuki, A., Lim, T. R., Cheah, C. C., Wang, J., . . . Yen, P. M. (2022, November). Vitamin B₁₂ and folate decrease inflammation and fibrosis in NASH by preventing syntaxin 17 homocysteinylation. *Journal of Hepatology*, 77(5), 1246–1255. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.033>

Troeger, J. S., Mederacke, I., Gwak, G. Y., Dapito, D. H., Mu, X., Hsu, C. C., Pradere, J. P., Friedman, R. A., & Schwabe, R. F. (2012). Deactivation of hepatic stellate cells during liver fibrosis resolution in mice. *Gastroenterology*, 143, 1073–83.e22. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.036>

Tsochatzis, E. A., & Burroughs, A. K. (2013). Las mediciones de rigidez hepática aumentan después de la ingestión de alimentos: Un paso importante hacia la

estandarización. *Annals of Hepatology*, 12, 839–840. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31331-6](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31331-6)

Tung, H. C., Hsu, S. J., Tsai, M. H., . . . (2016). La homocisteína deteriora el trastorno intrahepático y las colaterales portosistémicas en ratas cirróticas. *Clinical Science (London, England)*, 131, 69–86. <https://doi.org/10.1042/CS20160470>

Vallet-Pichard, A., Mallet, V., Nalpas, B., Verkarre, V., Nalpas, A., Dhalluin-Venier, V., Fontaine, H., & Pol, S. (2007, July). FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 46(1), 32–36. <https://doi.org/10.1002/hep.21669>

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S. L., Diago, M., & Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149, 367–78.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>

Vogel, A., Hafenbradl, D., Hinrichsen, H., Schlaphoff, V., Wiegand, J., Folsch, U. R., & Manns, M. P. (2010). Transient elastography and laboratory markers for assessing hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(11), 1204–1212. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32833dfdf3>

Wai, C. T., Greenson, J. K., Fontana, R. J., Kalbfleisch, J. D., Marrero, J. A., Conjeevaram, H. S., & Lok, A. S. (2003, August). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 38(2), 518–526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>

Wang Changhe, Zhu Xuan, Deng Jing, et al. Preliminary diagnosis of liver fibrosis by shear wave elastography in combination with AAR, APRI and FIB-4 in patients with chronic hepatitis B[J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2025, 28(1): 32-35.

Wang, K., Lin, B., Brems, J. J., & Gamelli, R. L. (2013, May). Hepatic apoptosis can modulate liver fibrosis through TIMP1 pathway. *Apoptosis*, 18(5), 566–577. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0827-5>

Wang, X., Li, Y., Jiang, L., Zhou, M., Zhang, X., & Wen, H. (2023). Performance of 2D-shear wave elastography in autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome. *Abdominal radiology (New York)*, 48(4), 1290–1297. <https://doi.org/10.1007/s00261-023-03840-1>

Wong, V. W., Chitturi, S., Wong, G. L., Yu, J., Chan, H. L., & Farrell, G. C. (2016). Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, 1, 56–67. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30011-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30011-5)

Xiao, G., Zhu, S., Xiao, X., Yan, L., Yang, J., & Wu, G. (2017). Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 66(5), 1486–1501. <https://doi.org/10.1002/hep.29302>

Xing, X., Song, Y., Li, Y., Gao, J., & Xu, J. (2020). Assessment of liver fibrosis using two-dimensional shear wave elastography in autoimmune hepatitis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 46(9), 2323–2330. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.015>

Xue, Y., Xu, J., Li, M., & Gao, Y. (2022). Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Frontiers in endocrinology*, 13, 951689. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.951689>

Yamada, Y., Chowdhury, A., Schneider, J. P., & Stetler-Stevenson, W. G. (2018, April). Macromolecule-network electrostatics controlling delivery of the biotherapeutic cell modulator TIMP-2. *Biomacromolecules*, 19(4), 1285–1293. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00107>

Yamazaki, T., Joshita, S., Umemura, T., Usami, Y., Sugiura, A., Fujimori, N., Shibata, S., Ichikawa, Y., Komatsu, M., Matsumoto, A., Igarashi, K., & Tanaka, E. (2017). Association of serum autotaxin levels with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Scientific Reports*, 7, 46705. <https://doi.org/10.1038/srep46705>

Yang, L., Ling, W., He, D., Lu, C., Ma, L., Tang, L., Luo, Y., & Chen, S. (2021). Shear wave-based sound touch elastography in liver fibrosis assessment for patients with autoimmune liver diseases. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 11(4), 1532–1542. <https://doi.org/10.21037/qims-20-521>

Yin, M., Talwalkar, J. A., Glaser, K. J., . . . (2011). Aumento dinámico de la rigidez hepática posprandial evaluado con elastografía por RM en pacientes con enfermedad hepática crónica. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 197, 64–70. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5989>

Ying, H. Z., Chen, Q., Zhang, W. Y., Zhang, H. H., Ma, Y., Zhang, S. Z., Fang, J., & Yu, C. H. (2017). PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). [Review]. *Molecular Medicine Reports*, 16, 7879–7889. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7641>

Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 64(1), 73–84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>

Zhan, S.-S., Jiang, J. X., Wu, J., Halsted, C., Friedman, S. L., Zern, M. A., & Torok, N. J. (2006). Phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells induces NADPH oxidase and is associated with liver fibrosis in vivo. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 43, 435–443. <https://doi.org/10.1002/hep.21093>

Zhou, W. C., Zhang, Q. B., & Qiao, L. (2014). Pathogenesis of liver cirrhosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20, 7312–7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>