

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA FIBROSIS HEPÁTICA MEDIANTE MARCADORES SÉRICOS DIRECTOS (ELF)

Marcadores séricos de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C. Valor pronóstico de los marcadores no invasivos de fibrosis en el trasplante de hígado

Gonzalo Crespo, Xavier Forns y Miquel Navasa*

Servicio de Hepatología, Institut de Malalties Digestives, IDIBAPS, CIBERehd Hospital Clínic, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

ELF;
APRI;
Forns;
FibroTest;
Fibrosis significativa;
Cirrosis

Resumen La evaluación de la fibrosis hepática es esencial en los pacientes con hepatitis crónica C, ya que de su gravedad depende su pronóstico y la indicación de tratamiento antiviral. La combinación de marcadores serológicos de fibrosis en algoritmos o *scores* permite distinguir a un importante número de pacientes con fibrosis significativa y a la mayoría de pacientes con cirrosis hepática, evitando potencialmente un gran número de biopsias. Si bien la interpretación de estos algoritmos debe realizarse teniendo en cuenta sus posibles limitaciones, su alta reproducibilidad, aplicabilidad y disponibilidad hacen que sean métodos esenciales en la evaluación actual de los pacientes con hepatitis crónica C. En la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático, los marcadores serológicos han mostrado una menor capacidad de diagnosticar la presencia de fibrosis. Sin embargo, un algoritmo de marcadores directos ha demostrado tener una excelente capacidad predictiva en pacientes con hepatitis C postrasplante hepático, lo cual lo convierte en una excelente herramienta para establecer el pronóstico de los pacientes e indicar el tratamiento antiviral.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

ELF;
APRI;
Forns;
FibroTest;
Significant fibrosis;
Cirrhosis

Serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. Prognostic value of noninvasive markers of fibrosis in liver transplantation

Abstract Liver fibrosis must be evaluated in patients with chronic hepatitis C, since its severity will affect prognosis and the indication of antiviral therapy. Combining serological markers of fibrosis in algorithms or scores can identify a substantial number of patients with significant fibrosis and most patients with liver cirrhosis, thus potentially avoiding a large number of biopsies. Although these algorithms should be interpreted with caution, due to their possible limitations, their high reproducibility, applicability and availability make them an essential tool in the current evaluation of patients with chronic hepatitis

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mnavasa@clinic.ub.es (M. Navasa).

C infection. In contrast, serological markers have been found to be less effective in the diagnosis of fibrosis in the context of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. However, an algorithm for direct markers has shown excellent predictive ability in liver transplant recipients with hepatitis C. Consequently, this algorithm seems to be an excellent tool to establish prognosis and indicate antiviral therapy.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En las enfermedades hepáticas, en general, y en la hepatitis crónica C, en particular, la evaluación de la presencia de fibrosis debe hacerse según 2 objetivos claros¹. Por un lado, la detección de pacientes con cirrosis es fundamental, ya que obliga al cribado de hepatocarcinoma y de varices esofagogastricas, además de tener implicaciones pronósticas, y, por otro, se debe incidir en la detección de fibrosis significativa (METAVIR F ≥ 2, existencia de puentes de fibrosis), ya que en estos pacientes las guías clínicas recomiendan valorar de manera clara la indicación de tratamiento antiviral². La prueba de referencia para evaluar la fibrosis es la biopsia que, sin embargo, tiene limitaciones significativas entre las que destacan el error de muestra, la variabilidad intra e interobservador y las potenciales complicaciones del procedimiento^{1,3}. Es por ello que en los últimos años se ha desarrollado un gran número de marcadores no invasivos de la fibrosis hepática, tanto serológicos como basados en la estimación de la elasticidad o rigidez hepática. Todos estos métodos se han desarrollado en pacientes inmunocompetentes, especialmente con hepatitis C crónica, contexto en el que son asiduamente utilizados. En el campo del trasplante hepático, la información de la que disponemos acerca de la utilidad de estos marcadores es, sin embargo, más limitada y está centrada en la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático.

Marcadores serológicos de fibrosis en hepatitis crónica C

La manera más sencilla de evaluar la presencia de fibrosis es utilizar los marcadores serológicos indirectos, que son parámetros bioquímicos o hematológicos sencillos que miden alteraciones funcionales hepáticas, sin reflejar necesariamente cambios en la matriz extracelular ni en las células implicadas en su recambio¹. En general, estos biomarcadores se han desarrollado evaluando en análisis multivariados las variables analíticas "estándar" asociadas con la presencia de cierto grado de fibrosis. Entre estos marcadores, las transaminasas, las plaquetas, el colesterol, la haptoglobina o la bilirrubina han sido los parámetros más frecuentemente asociados a la presencia de fibrosis hepática. Parece claro que circunstancias diferentes al depósito de fibra colágena que alteran estos parámetros (síndrome de Gilbert, hepatitis aguda, dislipemias, anemia hemolítica, etc.) pueden modificar la capacidad diagnóstica de estos métodos y su presencia debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados¹.

Otra opción para evaluar con métodos serológicos la presencia de fibrosis consiste en medir valores sanguíneos de productos de la síntesis o degradación de la matriz extracelular (colágeno, TGF-β, ácido hialurónico [AH]), o bien valores de las enzimas que regulan estos procesos (metaloproteasas o sus inhibidores)¹. Los marcadores directos de fibrosis son más sensibles que los indirectos, pero como desventaja presentan la falta de especificidad, ya que pueden estar aumentados en procesos fibrogénicos de otros órganos o en alteraciones funcionales como la insuficiencia renal.

Los marcadores serológicos individuales se pueden combinar en forma de algoritmos que permiten aumentar la capacidad diagnóstica. Si bien hay un gran número de algoritmos en la bibliografía, los *scores* más frecuentemente utilizados en hepatitis crónica C son el índice de Forns⁴, APRI (AST-to-platelets ratio index)⁵, FibroTest® y ELF® (enhanced liver fibrosis)⁷. Entre ellos, el índice de Forns, APRI y FibroTest® están basados en combinaciones de marcadores indirectos (APRI: ratio AST [aspartato alanintransferasa]/plaquetas; índice de Forns: 7,811 - 3,131 × ln [n.º plaquetas] + 0,781 × ln [GGT -gammaglutamil transpeptidasa-] + 3,467 × ln [edad] - 0,014 × [colesterol]; FibroTest®: alfa 2 macroglobulina, apolipoproteína A1, GGT, haptoglobina, bilirrubina, edad, sexo). En cambio, ELF® es un algoritmo compuesto por 3 biomarcadores directos: AH, propéptido aminoterminal de procolágeno III (PIIIIP) e inhibidor tisular de metaloproteasas tipo 1 (TIMP1).

Respecto a la detección de fibrosis significativa, un reciente metaanálisis que investigó la capacidad diagnóstica de APRI⁸ y que evaluó 40 estudios con 8.739 pacientes con hepatitis crónica C, mostró unos valores de área bajo la curva (AUROC) de 0,77 para el diagnóstico de fibrosis significativa, un valor del algoritmo menor a 0,5 descarta con fiabilidad la presencia de fibrosis significativa. Igualmente, en otro metaanálisis con 3.501 pacientes con hepatitis crónica C⁹ se encontró un AUROC de 0,85 de FibroTest® para el diagnóstico de F ≥ 2, sin embargo FibroTest® es un índice patentado y, por tanto, su cálculo requiere un coste adicional. El índice de Forns se ha evaluado en múltiples estudios, obteniendo valores de AUROC de 0,75-0,91 para fibrosis significativa¹. En el estudio original⁴, un resultado menor a 4,2 de este *score* obtuvo un valor predictivo negativo (VPN) del 96% (alta probabilidad de descartar la presencia de F ≥ 2), si bien la capacidad para diagnosticar la presencia de fibrosis significativa fue algo menor (valor predictivo positivo [VPP]: 66%).

En el estudio que llevó al desarrollo del *score* ELF®⁷, que inicialmente incluía la edad del paciente además de los 3 biomarcadores directos previamente mencionados, los autores incluyeron una cohorte de 1.021 pacientes, entre los cuales 496 se encontraban afectados de hepatitis crónica C.

El valor del AUROC del algoritmo para detectar fibrosis avanzada (Scheuer ≥ 3) fue de 0,804 en toda la cohorte y de 0,773 en los pacientes con hepatitis C. Estudios posteriores han evaluado modificaciones simplificadas del algoritmo^{10,11}, encontrando valores de AUROC de 0,83 y 0,87 para el diagnóstico de fibrosis significativa, con VPN para descartar la presencia de fibrosis significativa por encima del 90%. Recientemente se ha comunicado la evaluación del algoritmo utilizando reactivos comerciales en una cohorte de 512 pacientes con hepatitis crónica C¹². En este estudio, el AUROC fue de 0,78 para fibrosis significativa y de 0,82 para F ≥ 3 .

En general, en el diagnóstico de cirrosis todos los *scores* serológicos mejoran su capacidad diagnóstica, con valores de AUROC, en general, por encima de 0,85, permitiendo descartar la presencia de cirrosis en la mayor parte de los pacientes¹³.

Como se ha visto, los valores de AUROC de los *scores* serológicos son, en general, moderados, especialmente para detectar la presencia de fibrosis significativa, por lo que se han explorado otros enfoques con los que mejorar su precisión diagnóstica. Diversos estudios han propuesto algoritmos que combinan varios *scores* serológicos, ya sea de manera secuencial o sincrónica; la combinación de *scores* ha mostrado mejorar los resultados de los tests individuales¹⁴⁻¹⁶. Otra manera de mejorar el rendimiento de los *scores* serológicos es combinarlos con el otro gran grupo de métodos no invasivos en hepatología, los métodos elastográficos¹⁷⁻¹⁹. De hecho, es probable que combinar 2 métodos complementarios con bases fisiopatológicas diferentes y distintos factores de validez sea más útil que combinar métodos equivalentes. Si bien los métodos elastográficos no son objeto de la presente revisión, cabe destacar que un estudio que comparó la combinación de FibroScan® y FibroTest® con la aplicación secuencial de APRI y FibroTest® mostró cómo el primer algoritmo es capaz de evitar más biopsias²⁰. Recientemente se ha mostrado que la combinación sincrónica de ELF® con FibroScan® o ARFI, otro método elastográfico basado en ultrasonidos²¹, aumenta los valores predictivos tanto positivos como negativos de los métodos individuales, mejorando por tanto la confianza diagnóstica.

Estimación no invasiva de la presencia de fibrosis en el trasplante hepático

La primera evidencia de que marcadores serológicos rutinarios son capaces de estimar la presencia de fibrosis en la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático fue publicada en 2005 por Benlloch et al²². El estudio evaluó 510 biopsias anuales de protocolo de 188 pacientes trasplantados, que se dividieron en un set de entrenamiento y en otro de validación. El análisis multivariado de los parámetros de laboratorio obtenidos en el momento de la biopsia mostró que el tiempo de protrombina, el ratio albúmina/proteínas, los valores de AST y el tiempo desde el trasplante eran predictores independientes de la presencia de fibrosis severa (F ≥ 3). Un índice (HULF score) construido con estos parámetros obtuvo un AUROC de 0,84 para el diagnóstico de fibrosis severa, con VPP y VPN del 42 y el 90%, respectivamente. El mismo grupo validó recientemente el algoritmo en una cohorte prospectiva de 93 biopsias, en la cual el AUROC fue de 0,68 y los VPP y VPN del 88 y el 40%, respectivamente²³.

Tabla 1 Algoritmos serológicos evaluados en hepatitis C postrasplante

Algoritmo	Componentes	n	AUC F ≥ 2
APRI ⁵	AST, plaquetas	597	0,5-0,81
HULF ²²	AST, TDT, TP, ratio albumina/proteínas	485	0,65-0,86
Forns ⁴	GGT, plaquetas, colesterol, edad	185	0,71-0,81
3-M-ALG ²⁶	AH, PIIIP, TIMP1	133	0,78
LTC ²⁵	TDT, AST, INR, plaquetas	185	0,78
Fibrotrasplante ³³	VHC, TDT, proteínas, INR, glucosa, FA, macroglobulina	78	0,89

AH: ácido hialurónico; AST: aspartato alanintransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gammaglutamil transpeptidasa; INR: *international normalized ratio*; PIIIP: propéptido aminoterminal de procolágeno tipo III; TDT: tiempo desde el trasplante; TIMP1: inhibidor tisular de metaloproteasas tipo 1; TP: tiempo de protrombina; VHC: virus de la hepatitis C.

Estudios posteriores han evaluado otros marcadores en este contexto (tabla 1). Toniutto et al²⁴ evaluaron la presencia de fibrosis significativa en 51 pacientes trasplantados por virus de la hepatitis C (VHC) mediante la comparación de varios índices serológicos utilizados en hepatitis crónica C. De entre los índices utilizados, APRI mostró la mejor capacidad diagnóstica, con AUROC de 0,801, VPP del 46% y VPN del 93%. Otro estudio retrospectivo realizado en 2 centros ingleses evaluó el *London transplant score* (LTC), una modificación del *King's score*, que utiliza las plaquetas, el INR (*international normalized ratio*), el valor de AST y el tiempo desde el trasplante, en la evaluación de la fibrosis en 185 pacientes trasplantados por VHC²⁵. El *score* obtuvo un AUROC de 0,82 para F ≥ 3 (clasificación de Ishak), que fue significativamente superior que el de APRI (0,73).

Carrión et al²⁶ fueron los primeros que utilizaron marcadores directos de fibrosis en el campo del trasplante hepático. Evaluaron seriadamente (en los meses 3, 6 y 12 postrasplante) AH, PIIIP y TIMP1, así como su combinación en el llamado 3-M-ALG (equivalente a ELF®), en una cohorte de 133 pacientes trasplantados por VHC (fig. 1). El área bajo la curva de 3-M-ALG en todos los puntos temporales fue significativamente superior a la de APRI, el índice Benlloch y el ratio AST/AST para el diagnóstico de fibrosis significativa y especialmente de hipertensión portal. Este último hallazgo es fundamental, ya que estudios previos mostraron que la presencia de hipertensión portal al año es un factor predictivo de mala evolución más preciso que la presencia de fibrosis significativa²⁷. En este estudio, el AUROC de 3-M-ALF para la presencia de un gradiente de presión portal ≥ 6 mmHg al año del trasplante fue de 0,9.

La elastografía de transición mediante FibroScan® es un método basado en la medición de la rigidez hepática, que ha sido extensamente validado en la estimación de fibrosis

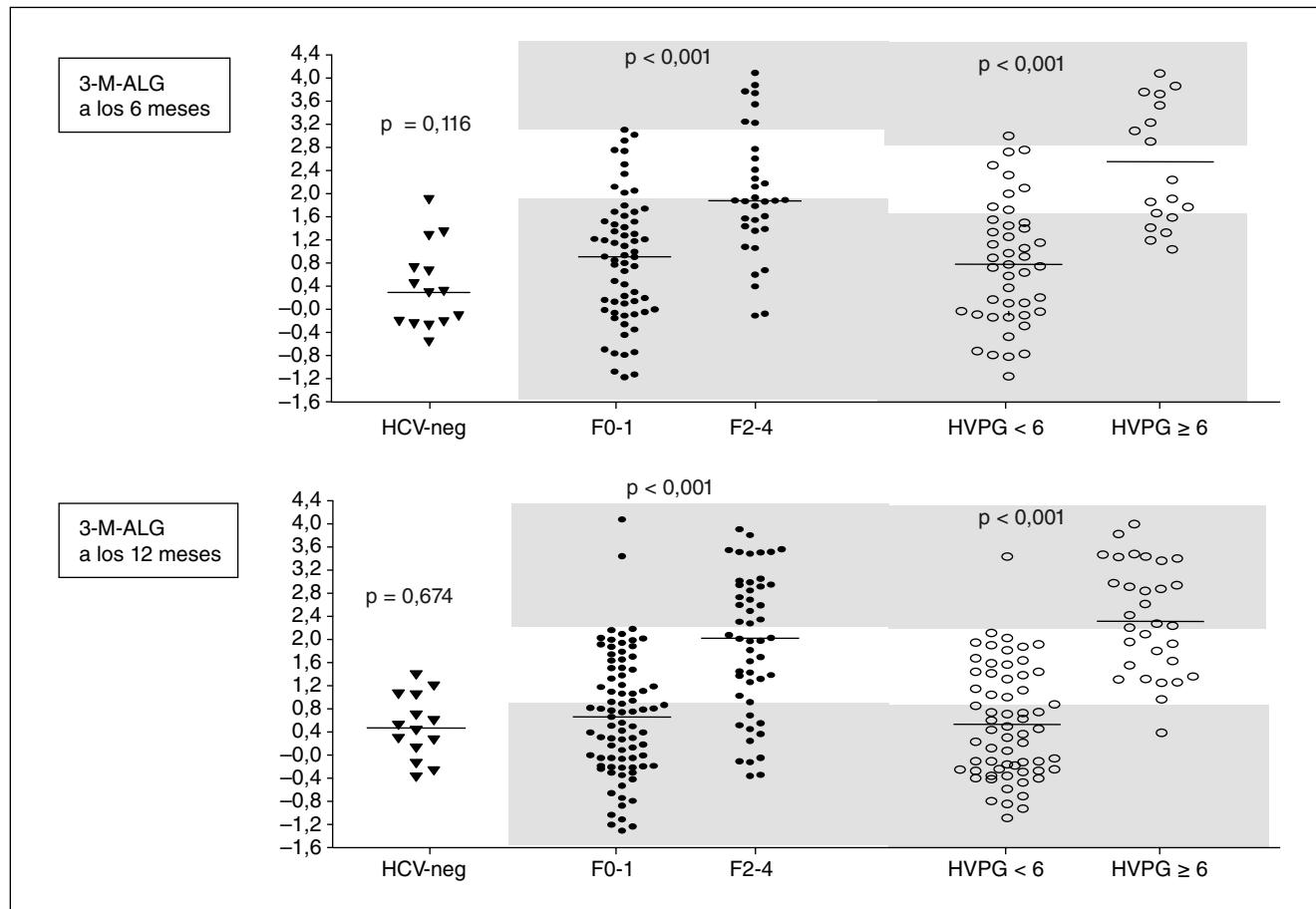


Figura 1 Asociación entre el valor de 3-M-ALG (ELF) a los 6 y 12 meses postrasplante hepático, y la presencia de fibrosis significativa (F2-4) o hipertensión portal (HVPG ≥ 6) al año del trasplante en una cohorte de 133 pacientes trasplantados por hepatitis C y en 16 pacientes sin hepatitis C postrasplante³⁶.

significativa en pacientes inmunocompetentes con hepatitis C o B, enfermedad por depósito graso, enfermedades colestásicas y hepatopatía alcohólica²⁸. Carrión et al²⁹ demostraron, en una cohorte de 124 trasplantados por VHC, que la rigidez hepática se correlaciona significativamente con el estadio de fibrosis y con el gradiente de presión portal ($r = 0,84$). Un valor de rigidez hepática de 8,5 kPa obtuvo un área bajo la curva de 0,9 para fibrosis significativa y 0,93 para hipertensión portal (GPVH [gradiente de presión venosa hepática] ≥ 6 mmHg). Similares resultados se han obtenido en estudios posteriores, con valores de rigidez hepática que varían entre 7,1 y 10,1 kPa y áreas bajo la curva en torno a 0,85-0,9³⁰⁻³³. La comparación directa entre FibroScan® y marcadores serológicos se ha realizado en varios estudios, en todos los cuales la estimación de la rigidez hepática ha sido significativamente superior a los marcadores serológicos^{30,31,34}.

Valor pronóstico de los métodos no invasivos en el trasplante hepático

Es bien conocido que la progresión de la fibrosis en la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático es más

rápida que en los pacientes inmunocompetentes, con una probabilidad acumulada de presentar cirrosis de hasta el 30% a los 5 años del trasplante³⁵. Por ello, la estimación de la progresión de la enfermedad es fundamental para indicar el tratamiento antiviral en estadios menos avanzados. En este sentido, Carrión et al³⁶ mostraron cómo la medición repetida de la rigidez hepática durante el primer año postrasplante identifica precozmente a los pacientes con mayor riesgo de presentar una recurrencia severa de la enfermedad. Utilizando una cohorte de 84 pacientes, los autores vieron que los valores de rigidez hepática en los pacientes con fibrosis significativa o hipertensión portal al año del trasplante (fibrosadores rápidos) eran significativamente superiores ya a los 6 y 9 meses respecto a los pacientes con buena evolución (fibrosadores lentos), que se comportan de una manera similar a pacientes trasplantados por otras indicaciones y que se utilizaron como controles. Así, los resultados sugerían que la medición precoz y repetida de la rigidez hepática podría ayudar a identificar a los pacientes en riesgo de mala evolución. Los resultados de este estudio están en consonancia con los de Rigamonti et al³⁷, que mostraron, en un pequeño grupo de pacientes, que el aumento superior al 30% de los valores basales de FibroScan® era predictivo del empeoramiento histológico en las biopsias de

seguimiento. Además, este estudio mostró que en algunos pacientes con recurrencia de la hepatitis C postrasplante hepático que respondían al tratamiento antiviral se observaba una mejoría o estabilización de la fibrosis en paralelo a los valores de rigidez hepática. Resultados similares se observaron en un reciente estudio japonés con 37 pacientes con hepatitis C postrasplante que recibieron tratamiento antiviral³².

Respecto a la predicción de la evolución mediante marcadores serológicos, el estudio de Carrión et al mostró también que los valores de 3-M-ALG al año del trasplante identificaban, de una manera precisa, a los pacientes en riesgo de presentar descompensaciones y pérdida del injerto²⁶. Así, un valor del algoritmo de 2 identificó al 59% de los pacientes que presentaron descompensaciones y al 65% de los pacientes que fallecieron por la recurrencia de la hepatitis C postrasplante en un seguimiento mediano de 58 meses. Estos resultados complementan los de otro pequeño estudio que mostró que los valores de AH y YKL-40 a los 3-8 meses del trasplante predecían la progresión de la fibrosis en los siguientes 2-4 años³⁸.

Conclusiones

Los métodos serológicos directos son herramientas prometedoras para la evaluación no invasiva de la fibrosis en la hepatitis crónica C y en la recurrencia de la hepatitis C tras el trasplante hepático. Además, los datos disponibles hasta la actualidad sugieren que estos marcadores podrían identificar a los pacientes en riesgo de presentar una mala evolución. La utilidad de los marcadores serológicos está en la identificación de pacientes con cirrosis, en los que establecer protocolos de seguimiento y detección precoz de hepatocarcinoma y varices esofagogastricas, y en la detección de pacientes con depósito fibroso progresivo en los que indicar tratamiento antiviral. En la hepatitis C postrasplante hepático, los marcadores directos de fibrosis permiten diferenciar pacientes en función del pronóstico de manera precoz, por tanto podrían ser utilizados para indicar el tratamiento antiviral en esta población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;53:325-35.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
3. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
4. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36 4 Pt 1:986-92.
5. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-26.
6. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357:1069-75.
7. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al; European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127:1704-13.
8. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53:726-36.
9. Poynard T, Morra R, Halfon P, Castera L, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:40.
10. Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology*. 2008;47:455-60.
11. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Harris S, Cross R, Manos MM, et al. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2011;18:23-31.
12. Guechot J, Trocme C, Renverze JC, Sturm N, Zarski JP; ANRS HC EP 23 Fibrostar Study Group. Independent validation of the Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score in the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort of patients with chronic hepatitis C. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50:693-9.
13. Castera L. Noninvasive methods to assess liver disease in patients with hepatitis B or C. *Gastroenterology*. 2012;142:1293-302.e4.
14. Sebastiani G, Halfon P, Castera L, Pol S, Thomas DL, Mangia A, et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49:1821-7.
15. Bourliere M, Penaranda G, Renou C, Botta-Fridlund D, Tran A, Portal I, et al. Validation and comparison of indexes for fibrosis and cirrhosis prediction in chronic hepatitis C patients: proposal for a pragmatic approach classification without liver biopsies. *J Viral Hepat*. 2006;13:659-70.
16. Leroy V, Hilleret MN, Sturm N, Trocme C, Renverze JC, Faure P, et al. Prospective comparison of six non-invasive scores for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2007;46:775-82.
17. Boursier J, De Ledinghen V, Zarski JP, Rousselet MC, Sturm N, Foucher J, et al. A new combination of blood test and fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1255-63.
18. Boursier J, Vergniol J, Sawadogo A, Dakka T, Michalak S, Gallois Y, et al. The combination of a blood test and FibroScan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis. *Liver Int*. 2009; 29:1507-15.
19. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.
20. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, De Ledinghen V, Couzigou P, Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2010;52:191-8.
21. Crespo G, Fernández-Varo G, Marino Z, Casals G, Miquel R, Martínez SM, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2012;57:281-7.

22. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Aguilera V, Berenguer J. Prediction of fibrosis in HCV-infected liver transplant recipients with a simple noninvasive index. *Liver Transpl*. 2005;11:456-62.
23. Benlloch S, Heredia L, Barquero C, Rayon JM, Pina R, Aguilera V, et al. Prospective validation of a noninvasive index for predicting liver fibrosis in hepatitis C virus-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2009;15:1798-807.
24. Toniutto P, Fabris C, Bitetto D, Falletti E, Avellini C, Rossi E, et al. Role of AST to platelet ratio index in the detection of liver fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1904-8.
25. Cross TJ, Calvaruso V, Foxton MR, Manousou P, Quaglia A, Grillo F, et al. A simple, noninvasive test for the diagnosis of liver fibrosis in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Viral Hepat*. 2010;17:640-9.
26. Carrión JA, Fernández-Varo G, Bruguera M, García-Pagan JC, García-Valdecasas JC, Pérez-del-Pulgar S, et al. Serum fibrosis markers identify patients with mild and progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2010;138:147-58.e1.
27. Blasco A, Forns X, Carrión JA, García-Pagan JC, Gilabert R, Rimala A, et al. Hepatic venous pressure gradient identifies patients at risk of severe hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2006;43:492-9.
28. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:960-74.
29. Carrión JA, Navasa M, Bosch J, Bruguera M, Gilabert R, Forns X. Transient elastography for diagnosis of advanced fibrosis and portal hypertension in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1791-8.
30. Harada N, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Ikegami T, Yamashita Y, et al. Assessment of graft fibrosis by transient elastography in patients with recurrent hepatitis C after living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2008;85:69-74.
31. Corradi F, Piscaglia F, Flori S, D'Errico-Grigioni A, Vasuri F, Tame MR, et al; Bologna Liver Transplantation Group. Assessment of liver fibrosis in transplant recipients with recurrent HCV infection: usefulness of transient elastography. *Dig Liver Dis*. 2009;41:217-25.
32. Masuzaki R, Yamashiki N, Sugawara Y, Yoshida H, Tateishi R, Tamura S, et al. Assessment of liver stiffness in patients after living donor liver transplantation by transient elastography. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:1115-20.
33. Beckebaum S, Iacob S, Klein CG, Dechene A, Varghese J, Baba HA, et al. Assessment of allograft fibrosis by transient elastography and noninvasive biomarker scoring systems in liver transplant patients. *Transplantation*. 2010;89:983-93.
34. Kamphues C, Lotz K, Rocken C, Berg T, Eurich D, Pratschke J, et al. Chances and limitations of non-invasive tests in the assessment of liver fibrosis in liver transplant patients. *Clin Transplant*. 2010;24:652-9.
35. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology*. 1999;29:250-6.
36. Carrión JA, Torres F, Crespo G, Miquel R, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Liver stiffness identifies two different patterns of fibrosis progression in patients with hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology*. 2010;51:23-34.
37. Rigamonti C, Donato MF, Fraquelli M, Agnelli F, Ronchi G, Casazza G, et al. Transient elastography predicts fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Gut*. 2008;57:821-7.
38. Pungpapong S, Nunes DP, Krishna M, Nakhleh R, Chambers K, Ghabril M, et al. Serum fibrosis markers can predict rapid fibrosis progression after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl*. 2008;14:1294-302.