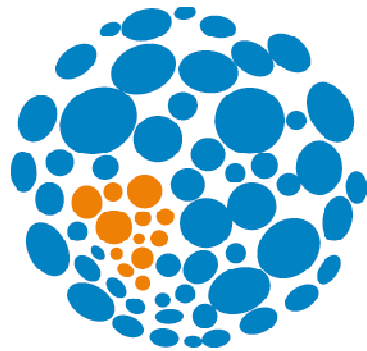


ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

FibroTest-ActiTest: Test diagnóstico para fibrosis hepática en sujetos con hepatitis por Virus C

**FibroTest®-ActiTest®: test diagnóstico para fibrosis
hepática en sujetos con Hepatitis por Virus C**

Informe de Respuesta Rápida N°329

Esta es una Actualización del
Informe de Respuesta Rápida
N° 172. Mayo de 2009

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Marzo de 2014

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dra. Viviana Brito
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dr. Demián Glujovsky
Dra. Analía López

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 329

FibroTest®-ActiTest®: test diagnóstico para fibrosis hepática en sujetos con Hepatitis por Virus C.

Fecha de realización: Marzo de 2014
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Lic. Daniel Comandé
Dr. Demián Glujovsky
Dr. Lucas Gonzalez
Dra. Analía López
Dra. Cecilia Mengarelli
Dra. Virginia Meza
Dr. Martín Oubiña
Dr. Alejandro Regueiro
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Marina Romano
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto
Lic. Daniela Moraes Morelli
Lic. María Urtasun Lanza

Para Citar este informe:

Brito V, García Martí S, Pichón-Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, Glujovsky D, López A. ***FibroTest®-ActiTest®: test diagnóstico para fibrosis hepática en sujetos con Hepatitis por Virus C.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 329, Buenos Aires, Argentina. Marzo 2014. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN**FibroTest®-ActiTest®: test diagnóstico para fibrosis hepática en sujetos con Hepatitis por Virus C****Introducción**

La importancia de la detección de fibrosis hepática en sujetos con hepatitis crónica por virus C (HCVC) reside en su rol como indicador del tratamiento antiviral. La biopsia hepática es el patrón de referencia para su diagnóstico, sin embargo sus limitaciones técnicas y potenciales complicaciones, condujeron al desarrollo de métodos no invasivos (MNI) como el FibroTest® o ActiTest®.

Tecnología

El FibroTest® también denominado FibroSure®, es un examen que combina marcadores serológicos de función hepática junto con la edad y sexo del sujeto, brindando un MNI que permite estimar la presencia de fibrosis hepática. El ActiTest® incluye el marcador sérico glutamato piruvato transaminasa reflejando además la actividad necro-inflamatoria.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del FibroTest®/ActiTest® para el diagnóstico de fibrosis hepática en la hepatitis crónica por virus C.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura (PC) de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Para el siguiente reporte se identificaron cuatro revisiones sistemáticas, dos estudios observacionales, seis guías de práctica clínica, una evaluación de tecnología sanitaria, tres políticas de cobertura de financiadores de salud y dos evaluaciones económicas.

Evaluación de fibrosis hepática:

En el año 2013 una RS evaluó la certeza diagnóstica de los exámenes serológicos en la detección de fibrosis hepática asociada al Virus C (FHVHC; total: 172 estudios), observándose en la misma una adecuada capacidad de discriminación del grado de fibrosis del FibroTest® (25 estudios; área bajo la curva ROC (ABC-ROC): 0,79, rango: 0,70 a 0,89). Una RS en el año 2008 evidenció la adecuada discriminación del grado de fibrosis hepática del FibroTest incluso en presencia de co-infección viral (2 estudios; 404 sujetos; ABC-ROC: 0,78 y 0,86 respectivamente). En el año 2011 una serie de casos evaluó la capacidad de

discriminación del grado de FHVHC de diversos MNI (2078 sujetos), en la misma se reportó una discrepancia para el FibroTest® (del 17,2% al 22,2% con los hallazgos de la biopsia hepática).

Valor pronóstico de eventos:

Se identificó una RS del año 2011 evaluando el valor pronóstico de los MNI, en presencia de fibrosis hepática. La sobrevida estimada a cinco años fue similar para el FibroTest® (2396 sujetos; VHC.1200) y la biopsia hepática

Evaluación de la respuesta al tratamiento antiviral:

En el año 2010 una RS no halló diferencias significativas en la variación anual del porcentaje de fibrosis en respuesta al tratamiento antiviral detectada por el FibroTest® (1413 sujetos, con HCVC) comparado con la biopsia hepática (486 sujetos). En el año 2011 un estudio de corte transversal evidenció la detección mediante el FibroSure de cambios en el grado de fibrosis hepática asociada al VHC tras 12 semanas de tratamiento antiviral entre los sujetos respondedores a dicha terapia.(n=1305 vs 777 sujetos; Δ respondedores vs no respondedores: 0,06 vs 0,0; p= 0,01)

Evaluaciones de Tecnología Sanitaria

La Agencia Canadiense sobre Drogas y Tecnologías en Salud en el año 2012 evaluó la evidencia existente sobre el rol de los MNI como el FibroTest® y ActiTest® en sujetos con FHVHC, concluyendo que los mismos no desplazaron la certeza diagnóstica asociada a la biopsia hepática.

Guías de Práctica Clínica

Se identificaron cinco GPC evaluando el manejo de la HCVC, publicadas entre los años 2008 a 2014 por asociaciones científicas de Europa y América. En todas ellas se reconoció a la biopsia hepática como el patrón de referencia al evaluarse el grado de compromiso hepático., señalándose al FibroTest® como una alternativa no invasiva confiable para el diagnóstico de fibrosis hepática especialmente en las formas severas. En el año 2008 la Autoridad Sanitaria de Francia publicó los criterios de diagnóstico y tratamiento de la cirrosis no complicada, en la misma el FibroTest® se mencionó como la primera opción en el diagnóstico de cirrosis asociada a HCVC.

Políticas de Cobertura

Se identificaron tres financiadores de salud de EE.UU, los cuales consideraron a los MNI como el FibroTest®, ActiTest® y FibroSure® en fase aún experimental para el diagnóstico o monitoreo de la FHVHC.

Costos

El costo del FibroTest® es de aproximadamente AR\$ 2.000 (pesos argentinos Enero/2014) equivalentes a U\$S 249 (dólares estadounidenses Enero/2014).

Conclusiones

Existe evidencia de alta calidad evaluando el uso del FibroTest®, ActiTest® y FibroSure® en el diagnóstico de FHVHC, en la misma se mostró un desempeño adecuado de los mismos como herramientas diagnósticas y marcadores pronósticos. Aunque el patrón de referencia continua siendo la biopsia hepática, las GPC sobre el manejo de la HCVC encontradas mencionan a los test serológicos como el FibroTesT®, ActiTest®, y FibroSure® como métodos alternativos en la evaluación de la fibrosis hepática especialmente severa (Clasificación METAVIR ≥ 2)

ABSTRACT**FibroTest®-ActiTest®: Diagnostic Test for Liver Fibrosis in Subjects with Hepatitis C Virus****Introduction**

The importance of detecting liver fibrosis in subjects with chronic hepatitis C virus (CHCV) lies in its role as indicator of antiviral treatment. Liver biopsy is the gold standard for diagnosis, however its technical limitation and potential complications, led to developing non-invasive methods (NIMs) such as FibroTest® or ActiTest®.

Technology

FibroTest®, also called FibroSure®, is a test which combines liver function serum markers together with the subject's age and gender, generating a NIM which allows to estimate liver fibrosis presence. ActiTest® includes the glutamic pyruvic transaminase serum marker, thus reflecting the necroinflammatory activity.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage related aspects regarding FibroTest®/ActiTest® use as liver fibrosis diagnostic method in chronic hepatitis C virus.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews (SR); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessments (HTA) and economic evaluations; clinical practice guidelines (CPG) and coverage policies (CP) of other health systems when available.

Results

For the following report, four systematic reviews, two observational studies, six clinical practice guidelines, one health technology assessment, three health sponsor coverage policies and two economic evaluations were found.

Liver fibrosis evaluation:

In 2013, a SR evaluated the diagnostic certainty of serum tests in detecting liver fibrosis associated to C Virus (LFHCV; total: 172 studies), observing an adequate discriminatory power of the degree of fibrosis for FibroTest® (25 studies; area under the curve ROC (AUC-ROC): 0.79, range: 0.70 to 0.89). One SR in 2008, showed an adequate discriminatory power of the degree of liver fibrosis for FibroTest, including when there was co-viral infection (2 studies; 404 subjects; AUC-ROC: 0.78 and 0.86 respectively). In 2011, a case series assessed the discriminatory power of LFHCV degree of several NIMs (2,078 subjects); it reported a discrepancy between FibroTest® (from 17.2% to 22.2%) and the liver biopsy

findings.

Event prognostic value:

In 2011, a SR assessed the prognostic value of NIMs, in the presence of liver fibrosis. The 5-year estimated survival was similar for FibroTest® (2,396 subjects; HCV.1200) and for liver biopsy.

Response evaluation to the antiviral treatment:

In 2010, one SR found no significant differences in the percent annual variation of fibrosis in response to the antiviral treatment detected by FibroTest® (1,413 subjects, with CHCV) compared to liver biopsy (486 subjects). In 2011, in one cross-sectional study, changes in the degree of liver fibrosis associated to HCV were detected with FibroSure after 12 weeks of antiviral treatment among the subjects who responded to this therapy (n=1,305 vs 777 subjects; Δ respondents vs non-respondents: 0.06 vs 0.0; p= 0.01).

Health Technology Assessments

In 2012, the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health assessed the available evidence on NIM's function, such as FibroTest® and ActiTest®, in subjects with LFHCV. It concluded that they did not replace the diagnostic certainty associated with liver biopsy.

Clinical Practice Guidelines

Five CPG, evaluating the CHCV management, published between 2008 and 2013 were identified by European and American scientific associations. All recognized that liver biopsy is the gold standard to evaluate the degree of liver involvement; but FibroTest® was pointed out as reliable a non-invasive alternative for liver fibrosis diagnosis, specially in severe forms. In 2008, the French Health Authority published the diagnostic criteria and treatment of non-complicated cirrhosis. There, FibroTest® was considered as the first choice for CHCV-associated cirrhosis diagnosis.

Coverage Policies

Three U.S. health sponsors were identified, which considered NIMs as FibroTest®, ActiTest® and FibroSure®, at experimental stage for LFHCV diagnosis or monitoring.

Costs: FibroTest® cost is approximately AR\$ 2,000 (Argentine pesos January/2014) equivalent to U\$S 249 (U.S. dollars January/2014).

Conclusions

There is high-quality evidence assessing FibroTest®, ActiTest® and FibroSure® use for LFHCV diagnosis; it showed they all have an adequate performance as diagnostic and prognostic marker tool. Although the gold standard continues being the liver biopsy, the CPGs on CHCV management found, mention serum test as FibroTest®, ActiTest® and FibroSure® as alternative evaluation methods for liver fibrosis, specially when severe (METAVIR Classification ≥ 2).

RESUMO**FibroTest®-ActiTest®: teste diagnóstico para fibrose hepática em sujeitos com Hepatite por Vírus C****Introdução**

A importância da detecção de fibrose hepática em sujeitos com hepatite crônica por vírus C (HCVC) reside no seu papel como indicador do tratamento antiviral. A biópsia hepática é o padrão de referência para seu diagnóstico, embora suas limitações técnicas e potenciais complicações, conduziram ao desenvolvimento de métodos não invasivos (MNI) como o FibroTest® o ActiTest®.

Tecnologia

O FibroTest® também denominado FibroSure®, é um exame que combina marcadores séricos de função hepática junto com a idade e sexo do sujeito, brindando um MNI que permite estimar a presença de fibrose hepática. O ActiTest® inclui o marcador sérico glutamato piruvato transaminase refletindo além a atividade necro-inflamatória.

Objetivo

Avaliar a evidencia disponível sobre a eficácia, segurança e aspectos relacionados à políticas de cobertura do uso do FibroTest®/ActiTest® para o diagnóstico de fibrose hepática na hepatite crônica por vírus C.

Métodos

Realizou-se uma busca nas principais bases de dados bibliográficos (incluindo Medline, Cochrane e CRD), em buscadores genéricos de Internet, agências de avaliação de tecnologias sanitárias e financiadores de saúde. Priorizou-se a inclusão de revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECAs), avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e econômicas, guias de práticas clínica (GPC) e políticas de cobertura de outros sistemas de saúde quando disponíveis.

Resultados

Para o presente reporte identificaram-se quatro revisões sistemáticas, dois estudos observacionais, seis guias de prática clínica, uma avaliação de tecnologia em saúde, três políticas de cobertura de financiadores de saúde e duas avaliações econômicas.

Avaliação de fibrose hepática:

Em 2013 uma RS avaliou a certeza diagnóstica dos exames séricos na detecção de fibrose hepática associada ao Vírus C (FHVHC; total 172 estudos), observando-se na mesma uma adequada capacidade de discriminação do grau de fibrose do FibroTest® (2 estudos, área abaixo da curva ROC – ABC ROC: 0,79 entre 0,70 e 0,89). Uma RS de 2008 evidenciou a adequada discriminação do grau de fibrose hepática do FibroTest® incluso na presença de co-infecção viral (2 estudos; 404 sujeitos; ABC ROC 0,78 e 0,86 respectivamente).

Em 2011 uma série de casos avaliou a capacidade de discriminação do grau de FHVHC de diversos MNI (2078 sujeitos), na mesma se reportou uma discrepância para o FibroTest® (de 17,2% a 22,2% com os resultados da biópsia hepática).

Valor prognóstico de eventos:

Identificou-se uma RS de 2011 que avaliou o valor prognóstico dos MNI na presença de fibrose hepática. A sobrevida estimada aos cinco anos foi similar para o FibroTest® (2396 sujeitos; VHC 1200) e a biópsia hepática.

Avaliação da resposta ao tratamento antiviral:

Em 2010 uma RS não encontrou diferenças significativas na variação anual da porcentagem de fibrose na resposta ao tratamento antiviral detectada pelo FibroTest® (1413 sujeitos com HCVC) comparado com a biópsia hepática (486 sujeitos). Em 2011 um estudo de corte transversal evidenciou a detecção, mediante o FibroSure, de mudanças no grau de fibrose hepática associada ao VHC após 12 semanas de tratamento antiviral entre os sujeitos respondedores a tal terapia (n=130 vs 777 sujeitos; Δ respondedores vs não respondedores: 0,06 vs 0,0; p= 0,01).

Avaliações de Tecnologias em Saúde

A Agência canadense sobre drogas e tecnologias em saúde, em 2012, avaliou a evidência existente sobre o papel dos MNI como o FibroTest® e o ActiTest® em sujeitos com FHVHC, concluindo que os mesmos não substituíram a certeza diagnóstica associada à biópsia hepática.

Guias de Prática Clínica

Identificaram-se cinco GPC para manejo da HCVC, publicadas entre os anos 2008 e 2014 por associações científicas da Europa e América; em todas se reconheceu a biópsia hepática como o padrão de referência ao avaliar-se o grau de compromisso hepático, assinalando o FibroTest® como uma alternativa não invasiva confiável para o diagnóstico de fibrose hepática, especialmente nas formas severas. Em 2008 a Autoridade Sanitária Francesa publicou os critérios de diagnóstico e tratamento da cirrose não complicada, na mesma o FibroTest® foi mencionado como a primeira opção no diagnóstico de cirrose associada a HCVC.

Políticas de Cobertura

Identificaram-se três financiadores de saúde estadunidenses, os quais consideram os MNI como o FibroTest®, ActiTest® y FibroSure® ainda em fase experimental para diagnóstico e monitorização da FHVHC.

Custos

O custo do FibroTest® é de aproximadamente AR\$ 2000 (pesos argentinos; janeiro/2014) equivalentes a US\$ 249 (dólares estadunidenses, janeiro/2014).

Conclusões

Existe evidencia de alta qualidade que avalia o uso do FibroTest®, ActicTest® y FibroSure® para o diagnóstico de FHVHC, na qual se demonstrou um desempenho adequado dos mesmos como ferramentas diagnósticas e marcadores prognósticos. Ainda que o padrão de referência continue sendo a biópsia hepática, as GPC encontradas, sobre manejo da HCVC, mencionam aos testes séricos como o FibroTest®, ActicTest® y FibroSure® como métodos alternativos na avaliação da fibrose hepática, especialmente na severa (Classificação METAVIR ≥ 2).

1. CONTEXTO CLÍNICO

La hepatitis asociada al virus de la hepatitis C (HCV) representa la causa principal de las formas tanto agudas como crónicas de hepatitis a nivel mundial. Aproximadamente el 3% de la población global se halla infectada por el VHC, existiendo alrededor de 170 millones de portadores crónicos en riesgo de desarrollar cirrosis o cáncer hepático. Las infecciones agudas por el VHC suelen ser generalmente leves, aunque un 75% de los afectados evolucionan hacia las formas crónicas de la infección. Estas últimas suelen progresar en forma asintomática y lenta al desarrollo de comorbilidades severas como ser cirrosis hepática y/o carcinoma hepatocelular en el 20% a 30% de los infectados en las décadas siguientes.¹⁻³ En presencia de hepatitis crónica la cuantificación de la fibrosis hepática es de relevancia clínica tanto para la señalar el inicio del tratamiento antiviral en caso de fibrosis severa, como para la vigilar el desarrollo de complicaciones tales como el carcinoma hepatocelular en sujetos con cirrosis.² Un método ideal para la identificación de fibrosis debería tener una elevada sensibilidad y especificidad, que evite el sub-tratamiento en caso de fibrosis significativa o el sobretatamiento en las formas leves, un bajo riesgo para el paciente, y un resultado de fácil reproducción e interpretación. La biopsia hepática se ha considerado tradicionalmente el patrón de oro para el diagnóstico de fibrosis; y la clasificación histológica del metaanálisis de hallazgos histológicos en hepatitis viral. (METAVIR, del inglés Metaanalysis of Histologic Data in Viral Hepatitis) ha sido la habitualmente empleada. Esta última gradúa la inflamación y necrosis en cinco estadios: F0 (hepatitis crónica sin fibrosis), F1 (fibrosis portal sin septos), F2 (fibrosis portal con algunos septos), F3 (fibrosis septal sin cirrosis), F4 (cirrosis). Sin embargo la biopsia hepática es invasiva, tiene riesgo de complicaciones, variabilidad inter-observador en la interpretación histopatológica, y rechazo de los pacientes a su reiteración para monitoreo de la enfermedad.³⁻⁵ Debido a todo ello se han desarrollado alternativas no invasivas para evaluar la presencia y, grado de fibrosis o cirrosis hepática, tales como el FibroScan, el APRI, el Hepascore, y el FibroTest®/ActiTest®. Estos dos últimos resultan ser los de mayor difusión³⁻¹¹

2. LA TECNOLOGÍA

El FibroTest® y el FibroSure® son paneles serológicos conformados por la combinación de distintos marcadores serológicos indirectos de la alteración en la función hepática. El empleo de dichos paneles busca detectar la presencia de fibrosis significativa, y monitorear sus cambios en el tiempo.^{12,13} Ambos tests poseen idénticas propiedades y, son comercializados bajo diferentes nombres en Europa y América respectivamente. Los paneles serológicos involucran las determinaciones de la haptoglobina, gamaglobulina, apolipoproteína A1, gamaglutamiltranspeptidasa, y la bilirrubina total, además de considerar también la edad y sexo del sujeto. Los resultados de cada una de las determinaciones individuales se combinan dando

como resultado una clasificación de la presencia de fibrosis en leve (incluye los grados F0: sin fibrosis- F1: fibrosis porta de la clasificación METAVIR), significativa (correlación clasificación METAVIR F2: puentes de fibrosis septal- F4: cirrosis) o indeterminada. El ActiTest® es una modificación del FT en el que se incorpora la glutamato piruvato transaminasa, por lo que refleja tanto la presencia de fibrosis como de actividad necroinflamatoria hepática. La estimación de dicha actividad necroinflamatoria se expresa en un rango de 0 a 1 que se corresponde con el sistema de puntuación METAVIR A0-A3 (A0: sin actividad inflamatoria, A1: actividad mínima, A2: moderada, A3: severa).¹² Tanto el FT como el AT han sido validados, encontrándose los mismos disponibles desde el año 2004 en Europa y EE. UU y, recientemente en la República Argentina^{10,12,13}

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del FibroTest®/ActiTest® para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: "FibroTest[tiab] OR FibroSure[tiab] OR FT/AT[tiab]"

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas, dos estudios observacionales, seis guías de práctica clínica, una evaluación de tecnología sanitaria, tres políticas de cobertura de financiadores de salud y dos evaluaciones económicas evaluando la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso del FibroTest®/ActiTest® para el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica por virus C.

Evaluación de fibrosis hepática: Se identificaron dos RS y una serie de casos publicada posteriormente.¹⁴⁻¹⁶

En el año 2013 Chou R. y col. publicaron una RS evaluando la evidencia sobre la certeza de diversos tests hematológicos en el diagnóstico de fibrosis asociada a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Se incluyeron 172 estudios comparando exámenes de sangre como el FibroTest® a la biopsia hepática en el diagnóstico de fibrosis y/o cirrosis hepática en adultos infectados crónicamente por VHC, sin co-infección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), trasplante previo o, hemodiálisis crónica. Se determinó el área bajo la curva ROC (ABC-ROC) como medida de discriminación, interpretándose ante valores ≤ 70 una baja capacidad del test de distinguir entre aquellos sujetos con la afección. Se observó para el FibroTest® una mediana del ABC-ROC (n= 25) del 0,79 (rango 0,70- 0,89) para la detección de fibrosis nivel 2 a 4 según el puntaje de la clasificación histológica METAVIR. Mientras que para la presencia de cirrosis, puntaje 4 según METAVIR; la mediana de la ABC-ROC (n= 11 estudios) fue 0,86 (rango 0,71-0,92). El FibroTest® se asoció a un ABC-ROC más alto al ser comparado a otros tests no invasivos como el APRI (índice Alanina Aminotransferasa – Plaquetas) con un rango de la diferencia entre las medianas de las ABC-ROC de ambos tests del 0,01 a 0,03, y para el FibroIndex del 0,02 al 0,10 en el caso de fibrosis significativa, mientras que no se observaron diferencias entre los mismos para el diagnóstico de cirrosis (rango de la diferencia entre medianas: 0 a 0,05).¹⁴

En el año 2008 Halfon y col. publicaron una RS con metaanálisis actualizando el papel del FibroTest®- ActiTest® en el manejo de sujetos con hepatopatía crónica incluyendo la asociada al VHC. En el mismo se evaluó el poder del FibroTest® para la discriminación entre fibrosis leve y moderada y pronosticar complicaciones comparado a la biopsia hepática como patrón de referencia. Se incluyeron 38 estudios con 7985 sujetos portadores de hepatopatías crónicas quienes fueron evaluados tanto mediante FibroTest® como biopsia hepática, de los cuales 4.600 tenían infección por VHC. La capacidad de discriminación del FibroTest® entre fibrosis leve a moderada (FO- F1 vs F2-F4) en sujetos con hepatopatía por VHC fue según el ABC-ROC de 0,84 (0,82- 0,87). En poblaciones con co-infección VHC- VIH, el FibroTest® evidenció también una adecuada capacidad de discriminación de fibrosis hepática de grado ≥ 2 (dos estudios: 404 sujetos; ABC-ROC: 0,78 y 0,86 respectivamente). Un solo estudio evaluó el valor pronóstico para la morbi-mortalidad relacionada a VHC a cinco años del FibroTest® comparado a la biopsia hepática en una cohorte de 537 sujetos con hepatitis crónica, resultando el FibroTest® un mejor predictor de complicaciones (ABC-ROC mortalidad del FibroTest®: 0,96 IC95% 0,93- 0,97 vs ABC-ROC mortalidad biopsia: 0,91 IC 95%: 0,85- 0,94; p= 0,04), permaneciendo significativamente superior aún luego de ajustar por otros factores pronósticos como co-infección con VIH o consumo de alcohol.¹⁵

En el año 2011 Boursier J. y col. publicaron un serie de casos evaluando la certeza de la “clasificación detallada de los tipos de fibrosis para tests no invasivos” en poblaciones con hepatitis crónica por VHC empleándose la biopsia hepática como patrón de referencia.

La clasificación detallada del tipo de fibrosis para el FibroTest® comprendía ocho estadios que se confrontarían a la clasificación histológica METAVIR de cinco estadios y, la METAVIR binaria (F 0-F1 vs F2-F4) habitualmente empleada con los tests no invasivos. Las poblaciones evaluadas y analizadas en forma independiente fueron cuatro, las mismas diferían en las siguientes características: patólogos con diferente experiencia técnica (población 1: 205 sujetos), realización solo de tests sanguíneos no invasivos (población 2: 1.056 sujetos), realización de tests no invasivos sanguíneos y fibroscan. En la población 1 la discrepancia en la clasificación del grado de fibrosis (diferencia ≥ 2 estadios) fue significativamente más alta para el FibroTest® (17,2%) comparada a la biopsia hepática en relación a las discrepancias observadas entre la lectura del patólogo local comparada a la lectura consensuada de patólogos locales (4,9%) o, las discrepancias entre la lectura de un patólogo experto y la consensuada de varios patólogos locales (0%). En las poblaciones restantes el nivel de discrepancia significativa entre el nivel de fibrosis estimado mediante el FibroTest® con relación al patrón de referencia de la biopsia hepática fue similar (rango: 18,2 -22,2%).¹⁶

Valor Pronóstico a largo plazo:

En el año 2011 Poynard T.y col. publicaron una RS con metaanálisis evaluando el valor pronóstico de varios de los biomarcadores reconocidos como alternativas no invasivas en el diagnóstico de fibrosis hepática. El punto final primario a medir fue la diferencia en la sobrevida total tras cinco años de seguimiento (rango 4 a 10 años) estimada en función del biomarcador per sé, y comparado al valor pronóstico estimado según la biopsia hepática o el biomarcador APRI. Se incluyeron seis estudios (n= 6002 sujetos), disponiéndose información sobre la sobrevida en 3156 de los participantes. En dos de los estudios incluidos (n= 1200) se evaluó la capacidad pronóstica del FibroTest® en presencia de infección crónica por el VHC, la cual resultó en una capacidad de estimación de la sobrevida del 0,80 (IC 95% 0,76- 0,95) para dicho método. El FibroTest® mostró además un valor pronóstico similar en la estimación de la sobrevida total y sobrevida sin muerte hepática al ser comparado a la biopsia hepática (Δ medias de las ABC-ROC: 0,02 IC 95%: -0,05 a 0,09; p= 0,68 y 0,85 respectivamente). Mientras que el valor del FibroTest® comparado al biomarcador APRI mostró un rendimiento superior en la estimación tanto de la sobrevida relacionada a mortalidad hepática (Δ medias de las ABC-ROC: 0,23 IC95%: 0,12- 0,34) como mortalidad general (Δ medias de las ABC-ROC: 0,20 IC 95%: 0,03-0,36). El valor pronóstico del FibroTest® fue independiente de si la hepatopatía crónica era debida a infección crónica por VHC, hepatitis B (VHB), o alcohólica.¹⁷

Evaluación de la respuesta al tratamiento: Se identificaron una RS y una serie de casos publicada posteriormente ^{18,19}

En el año 2010 Poynard T. y col. publicaron una RS con metaanálisis evaluando el rol de los biomarcadores de injuria hepática como alternativa a la biopsia hepática en la evaluación de la respuesta al tratamiento en poblaciones con fibrosis hepática avanzada asociada a VHC o VHB. Se estimó el porcentaje de la progresión de fibrosis anual (PFA) en sujetos respondedores y no respondedores al tratamiento y, la correlación de los biomarcadores con la progresión histológica de la fibrosis. Se identificaron ocho estudios incluyendo un total de 1413 sujetos con infección crónica por VHC, en nueve de los estudios (n= 1268 sujetos) se evaluó el FibroTest® como biomarcador de fibrosis. No hubo diferencia significativa entre las medias de la PFA estimada por FibroTest® o biopsia (-5,25% IC 95% -10,98 a 0,47, p=0,07). Los niveles de biomarcadores como el FibroTest® disminuyeron significativamente al final del seguimiento en sujetos con respuesta sostenida al tratamiento y mejoría histológica del grado de fibrosis hepática. En sujetos con fibrosis avanzada y respuesta virológica al tratamiento tanto el FibroTest® como el ActiTest® evidenciaron una rápida significativa disminución de la actividad y más tardía en el nivel de los biomarcadores, inclusive en aquellos individuos con co-infección con el VIH. ¹⁸

En el año 2011 Patel K. y col. publicaron un estudio de corte transversal comparando la utilidad diagnóstica del FibroSure® y el fibroscan en la evaluación del grado de fibrosis basal en sujetos con hepatitis crónica por virus C libres de tratamiento, y los cambios observados con ambos métodos no invasivos en respuesta al tratamiento con antiviral. Se incluyeron 2060 individuos, edad media 45,2 ± 11,4 años y 58,1% hombres, portadores de infección crónica por VHC. En un total de 2055 sujetos se dispuso tanto de la evaluación mediante FibroSure® como de biopsia hepática previo al inicio de tratamiento antiviral. La capacidad de discriminación de la presencia de fibrosis severa del FibroSure® fue similar a la capacidad de la biopsia hepática (ABC-ROC FibroSure®: 0,82 IC 95% 0,80-0,84 vs ABC-ROC biopsia hepática: 0,83 (IC 95%: 0,80- 0,86), observándose entre los mismos una tasa de error de clasificación del FibroSure® del 34% en relación a la biopsia hepática. En 209 sujetos se dispuso de resultados del FibroSure® y fibroscan basales, evidenciándose una concordancia de ambos métodos para los estadios severos de fibrosis del 0,71 (IC 95% 0,65- 0,77; □: 0,41 IC95%: 0,30- 0,52) y, teniendo ambos métodos una discordancia con la biopsia hepática del 3% en el caso del FibroSure® y del 11% para el fibroscan. Tras las 12 semanas de tratamiento antiviral el FibroSure® reveló una significativa reducción en el grado de la fibrosis inicial observada entre los sujetos que respondieron al tratamiento comparados a los no respondedores (n=1305 vs 777 sujetos; Δ respondedores vs no respondedores: 0,06 vs 0,0; p= 0,01), así como en el nivel de actividad necro-inflamatoria (Δ respondedores vs no respondedores: -0,35 vs 0,02; p= 0,01). ¹⁹

5.1 Guías de práctica clínica

Se identificaron seis Guías de Práctica Clínica publicadas entre los años 2014 y 2008²⁰⁻²⁵

En el año 2014 la Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de la infección por el VHC, publicada por la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado señaló a la biopsia hepática como el método de referencia con un riesgo de complicaciones de uno cada 4.000 a 10.000 casos. Sin embargo los métodos no invasivos, incluyendo los test serológicos de función hepática, se reconocieron como una alternativa confiable en la evaluación de la hepatopatía asociada al VHC antes del inicio de tratamiento. Los mismos permitirían definir la presencia o ausencia de fibrosis especialmente severa, mientras que la biopsia hepática quedaría reservada para la identificación de los grados intermedios de fibrosis. Además los métodos no invasivos serían óptimos al posibilitar que las evaluaciones durante el seguimiento se realicen más frecuentemente, y no cada tres a cinco años como se sugiere en el caso del empleo de un método invasivo como la biopsia hepática.²⁰

En el año 2013 el Consenso Argentino de Hepatitis C, publicado por la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades de Hígado, señaló a los métodos séricos no invasivos como métodos sensibles y fácilmente reproducibles, aunque pasibles de ser afectados por diversas afecciones clínicas lo cual puede conducir a un número alto de falsos positivos. La capacidad diagnóstica de dichos métodos ha resultado siempre mejor para los estadios avanzados de fibrosis que para los estadios intermedios, observándose además para métodos como el FibroTest® un adecuado valor predictivo de sobrevida y mortalidad a largo plazo.²¹

En el año 2012 la Asociación Canadiense para el Estudio de las Afecciones del Hígado, (CASL, *del inglés Canadian Association for the Study of the Liver*) publicó una actualización sobre el manejo de la hepatitis crónica por VHC, en la cual la biopsia hepática se menciona como el método tradicional de referencia en la evaluación de la severidad de la fibrosis hepática. Por otra parte, en la misma se reconoció que los métodos no invasivos como como el FibroTest® pueden evaluar el grado de fibrosis asociada al VHC con niveles aceptables de certeza y reproducibilidad.²²

En el año 2010 la Guía Práctica de la Asociación Latino-Americana para el Estudio del Hígado publicada sobre el diagnóstico, manejo y tratamiento de la Hepatitis C reconoció a la biopsia hepática como el patrón oro aunque no exenta de contraindicaciones y complicaciones, mientras que los métodos no invasivos fueron mencionados como alternativas en la evaluación de la fibrosis.²³

En el año 2009 la Secretaria de Salud de México publicó una Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la Hepatitis C, señalando dentro de sus recomendaciones que los

métodos diagnósticos no invasivos como el FibroTest® no sustitúan a la biopsia hepática en la evaluación del grado de lesión hepática.²⁴

En el año 2008 la Autoridad Sanitaria de Francia elaboró las recomendaciones para el diagnóstico y evaluación inicial de las cirrosis no complicadas. En las mismas el FibroTest®, al igual que el fibroscan y otros test no invasivos, fue considerado como la primera opción para la confirmación diagnóstica de cirrosis en los casos de hepatitis crónica por VHC aislada sin comorbilidades ni tratamientos previos.²⁵

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En el año 2012 la Agencia Canadiense sobre Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, del inglés Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), publicó un revisión sobre la evidencia clínica y costo-efectividad en el diagnóstico y monitoreo de fibrosis hepática en sujetos con hepatitis crónica por VHC. En la misma se hizo referencia a la evaluación en los últimos años de varios métodos no invasivos como el FibroTest®, ActiTest® y FibroSure®, los cuales si bien se han asociado a una capacidad de detección de fibrosis hepática moderada a alta especialmente en presencia de fibrosis severa, no han desplazado en términos de certeza diagnóstica a la biopsia hepática.²⁶

5.3 Políticas de cobertura

Se identificaron tres políticas de cobertura de financiadores de salud en EE.UU:

El financiador de salud Cigna en EE.UU no da cobertura a paneles de marcadores séricos tales como el FibroTest®, ActiTest® y FibroSure® para el diagnóstico o manejo de las enfermedades hepáticas, incluyendo la hepatitis por virus C, ya que los mismos son considerados en fase de experimentación, investigación o de eficacia no probada.²⁷

El financiador de salud estadounidense Aetna considera los exámenes basados en marcadores séricos como el FibroTest®, ActiTest® y FibroSure®, en fase experimental y de investigación para la detección o monitoreo de fibrosis hepática en sujetos con hepatitis C u otra enfermedad hepática crónica dado que la efectividad para tales indicaciones no ha sido aún establecida.²⁸

El financiador de Salud Blue Regence en EE.UU considera el empleo de los paneles séricos de laboratorio para la evaluación del daño hepático asociado a entidades como la infección por VHC en fase de experimentación o investigación; en base a la evidencia de la literatura médica en lengua inglesa publicada.²⁹

5.4 Evaluaciones Económicas

En el año 2011 Liu S. y col. publicaron un estudio evaluando la costo-efectividad de la estimación de la presencia de fibrosis previa al inicio del tratamiento en sujetos con hepatitis

por VHC. El objetivo fue analizar la viabilidad del FibroTest® como una herramienta alternativa a la biopsia hepática en la detección de fibrosis como guía previa al inicio del tratamiento. Se empleó un modelo de Markov simulando la progresión de la enfermedad a lo largo de la vida en una cohorte de sujetos entre 40 a 70 años, de ambos sexos, portadores de una infección crónica por el VHC con diversos estadios de fibrosis hepática. Las seis estrategias a ser evaluadas consistieron en 1) FibroTest® solo, 2) FibroTest® con biopsia hepática en los casos con resultado del FibroTest® no concluyente (puntaje 0,32- 0,58); 3) FibroTest® con biopsia hepática en los casos que el FibroTest® indique fibrosis significativa (puntaje > 0,58); 4) FibroTest® con biopsia en los casos que el FibroTest® indique fibrosis intermedia o severa (puntaje: > 0,32), 5) Biopsia hepática únicamente 6) Tratamiento inmediato en ausencia de contraindicaciones y sin tamizaje en función de la estimación previa del grado de fibrosis. El tratamiento se definió según la prevalencias de los diversos genotipos con α - interferón, ribavirina y/o inhibidor de la proteasa viral. La perspectiva considerada fue la del financiador, y los costos se ajustaron por inflación empleando el Índice de Precios del Consumidor del año 2009. La estrategia preferida resultante fue la del tratamiento inicial directo, siendo superada por el FibroTest® en los casos que la estimación del grado de fibrosis previo al tratamiento se considerase obligatorio. La biopsia hepática resultó menos efectiva y más costosa que las estrategias del FibroTest® solo o el inicio del tratamiento inmediato.³⁰

En el año 2009 Carlson J. y col. publicaron una evaluación sobre la costo-efectividad de los métodos no invasivos como el FibroSure®, en el diagnóstico de fibrosis hepática significativa (puntaje METAVIR ≥ 2). El modelo de análisis se desarrolló sobre una población hipotética de 1000 sujetos infectados por el VHC sin signos clínicos de cirrosis ni contraindicaciones para la biopsia hepática., asumiéndose una sensibilidad y especificidad de la biopsia hepática considerada el patrón de referencia del 100%. Los costos se obtuvieron de fuentes provenientes de centros prestadores de servicios a Medicare y comunicaciones personales, los cuales se ajustaron a valor del dólar estadounidense del año 2005 con base en el ítem cuidados médicos del Índice de Precios del Consumidor. La perspectiva empleada fue la del financiador de salud, limitándose las evaluaciones a la fase inicial sin seguimiento de los casos. El algoritmo de evaluación consistía en el empleo del test FibroSure® seguido por la realización en sujetos con resultados indeterminados de biopsia hepática. Los puntos de corte del FibroSure® fueron > 0,58 para fibrosis o cirrosis significativa (correlacionable a METAVIR >F2) y, un puntaje <0,31 para la presencia de fibrosis ausente o mínima (correlacionable con puntaje METAVIR F0 o F1). Se estimó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y el grado de certeza del algoritmo basado en el test no invasivo, los costos por paciente y el costo incremental por diagnóstico de certeza. Los escenarios planteados fueron tres: a) favorable para el test no invasivo dado que todos los falsos negativos de la biopsia fueron correctamente

diagnosticados por el test; b) desfavorable donde todos los falsos negativos de la biopsia fueron mal diagnosticados por el test, c) un tercero donde los falsos negativos se distribuyeron en función de las probabilidades del caso base. El algoritmo basado en el FibroSure® tuvo una sensibilidad y especificidad del 84% y 87% respectivamente, un valor predictivo positivo y negativo del 74% y 92% respectivamente, y un grado de certeza del 86%. La tasa de falsos positivos fue del 9% y la de falsos negativos del 5% para toda la cohorte evaluada. Si bien al compararse el FibroSure® con la realización únicamente de la biopsia se observó un ahorro del costo por caso, el mismo se acompañó de una disminución en el grado de certeza diagnóstica del 14% con respecto a la biopsia como resultado del 9% de falsos positivos y 5% de falsos negativos asociados.³¹

5.5 Costos

El costo del FibroTest® es de aproximadamente AR\$ 2.000 (pesos argentinos Enero/2014) equivalentes a U\$S 249 (dólares estadounidenses Enero/2014).

6. CONCLUSIONES

Existe evidencia de alta calidad evaluando el uso del FibroTest®, ActiTest® y FibroSure® en el diagnóstico de fibrosis hepática asociada a la hepatitis crónica por virus C. La misma señala a estos marcadores serológicos como adecuadas herramientas diagnósticas y marcadores pronósticos comparados a la biopsia hepática. Aunque la biopsia hepática continúa siendo el patrón de referencia en el diagnóstico de fibrosis hepática asociada al virus C, las Guías de Práctica Clínica identificadas mencionan un adecuado desempeño de los métodos no invasivos como el FibroTest®, ActiTest® y -FibroSure® en la identificación especialmente de las formas severas de fibrosis hepática (Clasificación METAVIR ≥ 2).

Finalmente las Políticas de Coberturas encontradas consideran a los métodos como el FibroTest®, ActiTest® y el Fibrosure® en fase experimental tanto para el diagnóstico como el monitoreo de la fibrosis hepática asociada a la hepatitis crónica por virus C, sin considerar por ende la cobertura de los mismos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence, update. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:341344.
2. Dhawan V K KJ, Mukherjee S, et al. Hepatitis C <http://emedicine.medscape.com/article/177792-overview>. Accessed Enero 2013.
3. Castera L. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology international*. Jun 2011;5(2):625-634.
4. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England journal of medicine*. Feb 15 2001;344(7):495-500.
5. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists*. Feb 2007;28(1):3-10.
6. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *The American journal of gastroenterology*. Oct 2002;97(10):2614-2618.
7. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFFEL). *Hepatology*. Sep 2000;32(3):477-481.
8. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. Aug 2003;38(2):518-526.
9. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clinical chemistry*. Oct 2005;51(10):1867-1873.
10. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (FibroTest®-ActiTest®) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *The American journal of gastroenterology*. Mar 2006;101(3):547-555.
11. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, West CP, Montori VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. Oct 2007;5(10):1214-1220.
12. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest®, HCV FibroSure®) and necrosis (ActiTest®) in patients with chronic hepatitis C. *Comparative hepatology*. Sep 23 2004;3(1):8.
13. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, Thabut D, Ratziu V. Noninvasive Markers of Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Current hepatitis reports*. Jun 2011;10(2):87-97.
14. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Annals of internal medicine*. Jun 4 2013;158(11):807-820.
15. Halfon P, Munteanu M, Poynard T. FibroTest®-ActiTest® as a non-invasive marker of liver fibrosis. *Gastroenterologie clinique et biologique*. Sep 2008;32(6 Suppl 1):22-39.
16. Boursier J, Bertrais S, Oberti F, et al. Comparison of accuracy of fibrosis degree classifications by liver biopsy and non-invasive tests in chronic hepatitis C. *BMC gastroenterology*. 2011;11:132.
17. Poynard T, Ngo Y, Perazzo H, et al. Prognostic value of liver fibrosis biomarkers: a meta-analysis. *Gastroenterology & hepatology*. Jul 2011;7(7):445-454.
18. Poynard T, Ngo Y, Munteanu M, et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. *Antiviral therapy*. 2010;15(4):617-631.
19. Patel K, Friedrich-Rust M, Lurie Y, et al. FibroSure® and FibroScan in relation to treatment response in chronic hepatitis C virus. *World journal of gastroenterology : WJG*. Nov 7 2011;17(41):4581-4589.
20. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. Feb 2014;60(2):392-420.

21. Reggiardo M V GO, Mendizabal M, et.al. Consenso Argentino de Hepatitis C 2013. 2013:75-79. http://aaaeeh.org.ar/docs/libro_resumenes_consenso.pdf. Accessed Enero 2014.
22. Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. Jun 2012;26(6):359-375.
23. Latin American Association for the Study of the Liver Practice Guidelines. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Annals of hepatology*. 2010;9 Suppl:8-26.
24. Guia de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hepatitis C. Evidencias y Recomendaciones. 2009:1-60. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/336_IMSS_10_Hepatitis_Crónica_C/EyR_IMSS_336_10.pdf.
25. Guidelines for the surveillance of patients with uncomplicated cirrhosis and for the primary prevention of complications. *Gastroenterologie clinique et biologique*. Nov 2008;32(11):898-905.
26. Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Hepatitis C. A Review of the Clinical Evidence and Cost Effectiveness. 2012:1-42. http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327_Hepatitis%20C_003_Final.pdf. Accessed Enero 2014.
27. Tumor Markers for Cancer and Serum Marker Panels for Liver Disease. *Cigna Medical Coverage Policy* 2013; http://s-rm3.cigna.com/assets/docs/health-care-professionals/coverage_positions/mm_0172_coveragepositioncriteria_tumor_markers_for_diagnosis_mgmt_cancer.pdf.
28. Noninvasive Tests for Hepatic Fibrosis. *Clinical Policy Bulletin*: 2013; http://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0690.html. Accessed Enero 2014.
29. Multianalyte Assays with Algorithmic Analysis for the Evaluation and Monitoring of Patients with Chronic Liver Disease *Medical Policy Manual* 2013; <http://blue.regence.com/trgmedpol/lab/lab47.pdf>. Accessed Enero 2013.
30. Liu S, Schwarzingler M, Carrat F, Goldhaber-Fiebert JD. Cost effectiveness of fibrosis assessment prior to treatment for chronic hepatitis C patients. *PloS one*. 2011;6(12):e26783.
31. Carlson JJ, Kowdley KV, Sullivan SD, Ramsey SD, Veenstra DL. An evaluation of the potential cost-effectiveness of non-invasive testing strategies in the diagnosis of significant liver fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. May 2009;24(5):786-791.