



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Evaluación económica de la elastografía de transición (FibroScan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C coinfectados con VIH

Laura García-Jurado^a, Itziar Oyagüez^{a,*}, Miguel Ángel Casado^a, Cristina Tural^b, Juan González-García^c, Enrique Ortega^d y Juan Antonio Pineda^e

^a Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia, Madrid, España

^b Unidad Clínica de VIH, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^c Unidad de VIH, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Valencia, España

^e Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de agosto de 2011

Aceptado el 2 de noviembre de 2011

On-line el 22 de diciembre de 2011

Palabras clave:

Coinfección VIH/VHC

Evaluación económica

Biopsia hepática

Elastografía de transición

R E S U M E N

Introducción: La evaluación del estadio de fibrosis es crucial en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes infectados con VIH/sida coinfectados por el VHC ya que permite realizar un pronóstico de la enfermedad y establecer la necesidad de priorizar el tratamiento de los hepatitis C en estos pacientes.

Métodos: Se ha desarrollado un modelo de simulación de eventos discretos y un modelo de Markov para representar la evolución de fibrosis a cirrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC. El modelo evaluó dos alternativas para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, la elastografía de transición realizada de forma anual y la biopsia hepática realizada cada 7 años. El modelo fue desarrollado desde la perspectiva y de estados de salud. Se llevaron a cabo varios análisis de sensibilidad (invariante para evaluar el impacto de los parámetros con mayor incertidumbre. Se aplicó una tasa de descuento del 3%.

Resultados: Los resultados del caso base muestran que el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con elastografía de transición es una estrategia dominante frente a biopsia hepática, obteniendo mayor esperanza de vida a menor coste. Los análisis de sensibilidad realizados confirmaron la robustez de estos resultados.

Conclusión: La elastografía de transición demostró ser una estrategia dominante frente a biopsia hepática en el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH/VHC en España.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Evaluation of the costs of Transient Elastography (FibroScan®) in the diagnosis of liver fibrosis in HIV patients with hepatitis C virus

A B S T R A C T

Introduction: The assessment of liver fibrosis is crucial for taking therapeutic decisions in patients infected with HIV/AIDS coinfecting with HCV, because it allows the prognosis of the disease and the prioritization of hepatitis C treatment in these patients.

Methods: A discrete events model simulation (DEMS) and a Markov model have been developed to represent the evolution of liver fibrosis to cirrhosis in patients coinfecting with HIV/HVC. The model evaluated two alternatives for the diagnosis and monitoring of these patients, transient elastography performed annually and liver biopsy performed every seven years. The models have been developed under Health Care System perspective and only considered direct medical costs (disease treatment and health state costs). One-way sensitivity analyses were carried out to assess the impact of parameters with higher uncertainty. A discount rate of 3% was applied.

Results: Base case analysis shows that the diagnosis and monitoring of patients with transient elastography is a dominant strategy compared with liver biopsy, resulting in greater life expectancy at lower cost. The sensitivity analysis performed confirmed the robustness of these results.

Keywords:

HIV/HCV Coinfection

Economic Evaluation

Liver Biopsy

Transient Elastography

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ioyaguez@porib.com (I. Oyagüez).

Conclusion: Transient elastography has proved to be a dominant strategy compared to liver biopsy in the diagnosis and monitoring of liver fibrosis in patients coinfecting with HIV/HCV in Spain.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Actualmente, la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) supone una de las causas más prevalentes de hepatitis crónica en países desarrollados¹, tanto en población general como en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)².

El desarrollo de fibrosis hepática es el mecanismo fundamental para la evolución a cirrosis hepática y la aparición de complicaciones secundarias³. La progresión de la fibrosis depende de varios factores con amplia variabilidad interpersonal. La edad (pacientes mayores de 50 años), el género masculino y el consumo elevado de alcohol se han relacionado con la progresión de la fibrosis hepática. En el mismo sentido, la inmunosupresión provocada por el VIH acelera el progreso de la enfermedad hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC⁴, a cirrosis, descompensación hepática, carcinoma hepatocelular y muerte⁵.

La realización de biopsias hepáticas en pacientes coinfectados por VIH/VHC se ha considerado primordial para determinar el grado de fibrosis, descartar o confirmar el diagnóstico de cirrosis hepática, establecer el inicio del tratamiento y descartar otro tipo de lesiones hepáticas asociadas tanto al VHC como a la infección por VIH².

Hasta el momento, el método de elección para evaluar el grado de fibrosis hepática ha sido el examen histopatológico de una muestra hepática obtenida por biopsia percutánea^{6,7}. Sin embargo, la precisión de la biopsia hepática para evaluar la fibrosis ha sido cuestionada, debido a los errores observados en el muestreo y a que la variabilidad intra e interobservador puede sobreestimar o infraestimar el grado de fibrosis^{8–10}. Hay que considerar además la morbimortalidad asociada, el coste elevado y el rechazo de los pacientes a someterse a una biopsia hepática, especialmente si se considera su realización de forma repetida¹¹.

El desarrollo de técnicas no invasivas facilita el control de la evolución de la fibrosis en pacientes con hepatopatía. En este sentido, la elastografía de transición (ET) (FibroScan®, Echovibens®, Francia) es un método diagnóstico no invasivo que utiliza vibración de baja frecuencia y ultrasonidos para evaluar el grado de rigidez hepática. La elastografía de transición determina la rigidez del hígado, que se relaciona directamente con el grado de fibrosis en las hepatitis crónicas^{12,13}. Además de ser una técnica no invasiva, la elastografía de transición presenta otras ventajas como la facilidad de uso, el tiempo reducido de exploración y la inmediatez en la obtención de resultados^{12,14}.

El objetivo del presente análisis es evaluar los costes y la eficacia de la elastografía de transición frente a la biopsia hepática, en el diagnóstico y seguimiento de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC en España.

Métodos

Modelo

Se utilizó un modelo de simulación de eventos discretos (MSED) y un modelo de Markov desarrollados con el programa Microsoft Excel 2007. La **figura 1** representa de forma esquemática la estructura del modelo. Se estableció una periodicidad de seguimiento anual en el caso de la elastografía de transición y cada 7 años en el caso de la biopsia hepática¹⁵.

El MSED simula la evolución natural de fibrosis a cirrosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH/VHC. El pronóstico y

manejo clínico de la enfermedad hepática dependen del grado y extensión de la fibrosis. Para clasificar el grado de fibrosis se ha contemplado la escala METAVIR (*METAVIR scoring system*), que contempla 5 grados diferentes de fibrosis hepática, donde F0 representa ausencia de fibrosis; F1, fibrosis portal sin septos; F2, fibrosis portal con algunos septos (fibrosis significativa); F3, numerosos septos sin cirrosis (fibrosis avanzada), y F4, cirrosis¹⁶.

El tiempo que cada sujeto permanece en la etapa F0 (ausencia de fibrosis) depende de distintos factores relacionados con el huésped (edad del paciente en el momento de la infección, género, etc.) y tratamientos con el virus (genotipo viral del VHC).

Para el análisis se hizo el seguimiento de una cohorte de 10.000 sujetos, cuya distribución por edad se muestra en la **tabla 1**^{17–20}. El 78,8% de los pacientes fueron varones y la distribución de genotipos de VHC en la población infectada fue del 53% para el genotipo 1; 32% para los genotipos 2 y 3; y 15% para los genotipos 4, 5 y 6²¹. Los datos epidemiológicos de progresión de la enfermedad utilizados en el análisis se obtuvieron de la literatura²².

El modelo consideró el diagnóstico del estadio F2 como el umbral para el inicio del tratamiento antiviral. Los pacientes pueden responder de manera satisfactoria al tratamiento o bien fracasar y evolucionar hacia estadios más avanzados. Los datos de respuesta virológica sostenida con el tratamiento antiviral en función del genotipo y grado de fibrosis, se han obtenido de una revisión bibliográfica²³.

La aparición de complicaciones secundarias a cirrosis hepática se estima mediante el modelo de Markov. Los modelos de Markov se caracterizan por intentar representar con diferentes estados de salud la evolución de una cohorte de pacientes a lo largo del tiempo²⁴. En el presente modelo se contemplan los siguientes estados de salud entre los que pueden transitar los pacientes desde que desarrollan cirrosis hasta que fallecen por causas hepáticas: cirrosis compensada, ascitis sensible a diuréticos, ascitis refractaria a diuréticos, varices hemorrágicas, hepatocarcinoma, encefalopatía hepática, trasplante hemorrágico y muerte. El modelo consideró ciclos de un año de duración. Las probabilidades de transición entre los diferentes estados de salud fueron establecidas a partir de datos publicados en la literatura²⁵ (**tabla 2**).

Tabla 1

Distribución poblacional edad en el momento de la infección

Edad	Distribución (%)
5	0,12
10	0,19
15	0,78
20	7,40
25	16,56
30	21,70
35	22,84
40	16,79
45	9,08
50	2,89
55	1,04
60	0,32
65	0,17
70	0,09
75	0,04
> 80	0,00

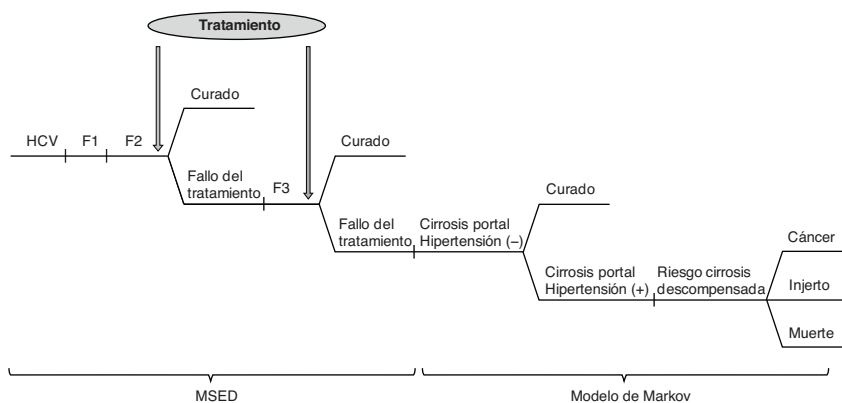


Figura 1. Representación esquemática del modelo. MSED: modelo de simulación de eventos discretos.

Tabla 2
Probabilidades de transición anuales (%). Desarrollo de complicaciones secundarias a cirrosis hepática

Probabilidad transición	CC	ASD	VH1	EH1	CH	ARD	VH2	EH2	TH1	TH2	Muerte
CC	94,5	2,5	1,1	0,4	1,5						
ASD		80,1				6,7			2,2		11,0
VH1							57,8		2,2		40,0
EH1									2,2		68,0
CH					14,0						86,0
ARD						64,8			2,2		33,0
VH2									2,2		13,0
EH2								57,8	2,2		40,0
TH1										79,0	21,0
TH2										94,3	5,7

CC: cirrosis compensada; ASD: ascitis sensible a diuréticos; VH1: varices hemorrágicas (primer año); EH1: encefalopatía hepática (primer año); CH: carcinoma hepático; ARD: ascitis refractaria a diuréticos; VH2: varices hemorrágicas (años siguientes); EH2: encefalopatía hepática (años siguientes); TH1: trasplante hepático (primer año); TH2: trasplante hepático (años siguientes).

Análisis coste-efectividad

La relación coste-efectividad incremental (RCEI) entre ambas alternativas se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$RCEI = \frac{(\text{Costes de ET}) - (\text{Costes de biopsia hepática})}{(\text{Efectividad de ET}) - (\text{Efectividad de biopsia hepática})}$$

ET: elastografía de transición

Los resultados de efectividad se expresaron en años de vida ganados (AVG), resultantes de la diferencia de esperanza de vida (en años) entre las alternativas evaluadas.

Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento

La perspectiva considerada en el análisis fue la del Sistema Nacional de Salud, por lo que solo se incluyeron los costes médicos directos (costes de los procedimientos diagnósticos, costes del tratamiento de la infección y costes del tratamiento de la cirrosis y sus complicaciones).

En el modelo se consideró toda la vida del paciente como horizonte temporal para el análisis. Para expresar los resultados en valores actuales, se aplicó una tasa de descuento anual del 3% sobre los costes²⁶.

Costes

Los costes unitarios empleados en el análisis se obtuvieron de la literatura^{27–32} y de bases de datos de análisis sanitarios españolas³³.

La estimación del coste unitario de cada determinación con ET se realizó a partir de información proporcionada por un panel de expertos clínicos que consideró una vida media de 5 años para el elastógrafo con un promedio de 1.199 determinaciones por

elastógrafo y año. Partiendo de un coste inicial del elastógrafo de 84.168 €³⁴, el coste de la ET fue de 19,40 € por determinación.

Todos los costes se expresaron en euros (€, 2011), aplicando la homogenización correspondiente con la tasa de inflación apropiada, en los casos necesarios³⁵. En la tabla 3 se incluyen los costes unitarios empleados en el análisis.

Análisis de sensibilidad

Para confirmar la robustez de los resultados obtenidos, se realizaron diversos análisis de sensibilidad (AS) determinísticos,

Tabla 3

Costes anuales del manejo de los pacientes coinfectados por VIH/VHC según la fase de enfermedad hepática

Concepto	Costes unitarios (€2011)
<i>Diagnóstico</i>	462,68
<i>Test FibroScan®</i>	19,40
<i>Biopsia hepática</i>	1.141,24
<i>Hepatitis C crónica (F0-F2)</i>	244,19
<i>Hepatitis C crónica (F3)</i>	244,19
<i>Tratamiento de la infección (genotipos 2, 3)</i>	8.495,89
<i>Tratamiento de la infección (genotipos 1, 4, 5 y 6)</i>	21.865,37
<i>Cirrosis compensada</i>	437,67
<i>Cirrosis descompensada</i>	
Ascitis sensible a diuréticos	1.429,92
Ascitis refractaria a diuréticos	10.894,99
Encefalopatía hepática (primer año)	6.057,23
Encefalopatía hepática (años siguientes)	1.545,78
Hemorragia por varices (primer año)	4.985,68
Hemorragia por varices (años siguientes)	1.517,94
<i>Carcinoma hepatocelular</i>	6.837,25
<i>Trasplante hepático (primer año)</i>	139.924,23
<i>Trasplante hepático (años siguientes)</i>	15.452,83

modificando los valores de parámetros con mayor incertidumbre. Los parámetros sujetos al AS fueron:

- Frecuencia de realización de la biopsia hepática: se exploró la influencia en los resultados de considerar la realización de biopsias hepáticas cada 6 o cada 8 años.
- Coste unitario de una determinación con FibroScan®: el coste unitario de cada determinación con FibroScan® se estableció en 58,60 o 11,63 € (considerando un promedio de 400 o 2.000 pruebas anuales, respectivamente).
- Coste de la biopsia hepática: se modificó el coste de la biopsia hepática utilizado en el caso base en un $\pm 20\%$. También se realizó un análisis considerando costes alternativos para la biopsia hepática de 487,35 o de 654,54€ localizados en la literatura³⁶.
- Tasa de descuento: se incluyó un AS considerando tasas del 0 y el 5%.

Resultados

La tasa de mortalidad por causas hepáticas de los pacientes diagnosticados y controlados con elastografía de transición y biopsia hepática es del 14,1 y del 17,2%, respectivamente, siendo el carcinoma hepático la causa de mortalidad más frecuente entre las dos alternativas evaluadas (6,5% en los pacientes seguidos con elastografía de transición y 6,7% en biopsia hepática).

La esperanza de vida en los pacientes diagnosticados y controlados con elastografía de transición es de 77,3 años y de 77,2 años para biopsia hepática, lo que representa una diferencia de 0,1 años de vida con ET. El coste total de diagnóstico y seguimiento de los pacientes coinfectados por VIH/VHC, se estima en 15.230,06 € por paciente con ET, frente a los 18.436,76 € por paciente con biopsia hepática. La utilización de ET supone, por tanto, un ahorro de 3.206,70 € por paciente a lo largo de toda la vida del paciente. La [tabla 3](#) incluye los resultados del caso base.

En el análisis coste-efectividad incremental, la ET resultó una estrategia dominante frente a biopsia hepática. Se definió como alternativa dominante aquella que es más efectiva (aporta más AVG) con menor coste. Los resultados del análisis se muestran en la [tabla 4](#).

Análisis de sensibilidad

En todos los análisis de sensibilidad univariantes realizados, la ET continuó siendo una estrategia dominante. La esperanza de vida de los pacientes diagnosticados y controlados con biopsia aumenta según aumenta la frecuencia de la misma, observándose una esperanza de vida de 77,0 años en los pacientes controlados cada 8 años y de 77,4 años en los controlados con biopsia hepática cada 6 años. La variación del coste unitario de cada determinación con ET (11,63 y 58,60 €), de la biopsia hepática ($\pm 20\%$) y la tasa de descuento (0% y 5%), no se asoció a cambios en el sentido de los resultados, obteniéndose valores más altos de efectividad a un menor coste en los pacientes diagnosticados y controlados con ET. Los resultados de estos análisis se reflejan en la [tabla 5](#).

Discusión

La infección por el VHC es, de las hepatitis virales, la coinfección crónica activa más prevalente en los pacientes infectados por el VIH en España, siendo una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{3,17,20,37}. En este contexto, resulta necesaria la evaluación detallada del coste e impacto clínico de los métodos diagnósticos de fibrosis hepática disponibles para armonizar el empleo de las diferentes tecnologías dentro de un escenario coste-efectivo, ayudando así a los decisores a priorizar la

asignación de recursos y a maximizar los beneficios en el manejo de la enfermedad hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Los resultados de nuestro análisis muestran que en los pacientes seguidos de forma anual con elastografía de transición se observó una disminución de la mortalidad por causas hepáticas del 3,2% (320 muertes evitadas en toda la cohorte evaluada) frente a los pacientes seguidos con biopsia hepática cada 7 años. En España, el número de los coinfectados por VIH/VHC se estima entre los 60.000 y los 80.000³⁶, por lo que el seguimiento de los pacientes con FibroScan® evitaría entre 1.920 y 2.560 muertes por causas hepáticas en estos pacientes.

Hasta el momento no se han publicado evaluaciones económicas de FibroScan® frente a biopsia hepática en España ni en otros países, por lo que resulta difícil establecer comparaciones con otros estudios en términos de coste-efectividad.

Los resultados del presente análisis indican que el empleo de FibroScan® en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes supondría un coste estimado por paciente de 14.749 € frente a los 18.188 € por paciente seguido con biopsia hepática, lo que implicaría un ahorro de 3.439 € por paciente. Aunque no se disponen de evaluaciones económicas que comparen de forma directa ambas técnicas de diagnóstico, la revisión sistemática y meta-análisis realizados por la Agencia Evaluadora de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III concluye que FibroScan® no es una técnica con un coste elevado, esperándose que su utilización se acompañe de una reducción en la inversión necesaria³⁴.

Como limitaciones y posibles sesgos de la presente evaluación económica, cabría comentar el carácter teórico inherente a cualquier modelización que pretende realizar una proyección de las intervenciones sanitarias evaluadas en la práctica clínica, en función de los datos disponibles. En este sentido, el diseño del modelo utilizado en este análisis se inapropia tener en cuenta las características individuales de los pacientes y las posibles variaciones entre sujetos.

La búsqueda de literatura médica que pudiera proporcionar información relevante para incluir en el modelo se hizo de la forma más exhaustiva posible, aunque no de forma sistemática, a través de Medline y con la identificación de referencias cruzadas en otras publicaciones.

Otra de las limitaciones del estudio es la estimación del coste unitario de cada determinación con FibroScan®. Al no disponer de datos publicados los cálculos se realizaron a partir de la información proporcionada por un panel de expertos. Esta aproximación pretende reflejar las condiciones reales de uso del equipo, aunque pueden existir variaciones entre hospitales, debido a las diferencias en el número de pacientes y de determinaciones anuales. Los análisis de sensibilidad realizados sobre este parámetro han demostrado que los resultados del estudio son robustos, siendo la elastografía de transición la alternativa con menor coste y que consigue mejores resultados. No obstante, hay que tener en cuenta que en la estimación del coste de cada determinación con FibroScan® no se incluyeron los costes derivados del entrenamiento del personal que debe utilizar el elastógrafo. Sin embargo, al considerarse un coste fijo que únicamente tiene lugar en el momento de la adquisición del equipo no se espera un cambio en el sentido de los resultados.

La biopsia hepática ha sido la técnica de referencia en los últimos 50 años, aunque presenta la limitación de representar solo 1/50.000 parte de todo el órgano, lo que puede generar error al interpretar a través de una pequeña muestra una lesión que en teoría afecta a todo el hígado. Algunos estudios evidencian que aún con presencia de cirrosis hepática, su diagnóstico con FibroScan® percutánea solo se consigue en el 10-30% de los casos².

Comparada con la biopsia hepática como referencia, una técnica que fuese perfecta tendría un valor de área bajo la curva equivalente a 1. En los estudios prospectivos realizados con elastografía

Tabla 4
Resultados del caso base. Mortalidad por causas hepáticas. Relación coste-efectividad incremental (RCEI)

	FibroScan®	Biopsia hepática	Diferencia (ET vs. biopsia)
<i>Caso base</i>			
<i>Muerte por causas hepáticas</i>	14,1%	17,2%	
Ascitis	4,9%	5,1%	
Varices hemorrágicas	2,3%	2,3%	
Varices hemorrágicas (1.º año)	1,7%	1,8%	
Encefalopatía hepática (años sucesivos)	1,7%	1,8%	
Encefalopatía hepática (1.º año)	1,1%	1,2%	
Encefalopatía hepática (años sucesivos)	0,5%	0,5%	
Hepatocarcinoma	6,5%	6,7%	
Trasplante hepático (1.º año)	0,4%	0,4%	
Trasplante hepático (años sucesivos)	0,5%	0,5%	
<i>Expectativa de vida (años)</i>	77,3	77,2	0,1
<i>Costes</i>	15.230,06 €	18.436,76 €	-3.206,70 €
<i>RCEI</i>			Dominante^a

ET: elastografía de transición.

^a El término dominante se refiere a que la elastografía de transición es una estrategia que a un menor coste consigue mejores resultados frente a biopsia hepática.**Tabla 5**
Resultados del análisis de sensibilidad

Parámetro	AS	Coste incremental (€)	AVG (incremento)	RCEI Coste (€)/AVG
<i>Caso base</i>				
<i>Frecuencia de biopsia hepática</i>	6 años	-3.803,56 €	0,05	dominante
	8 años	-2.754,20 €	0,14	dominante
<i>Costes de biopsia hepática</i>				
	+ 20%	-4.048,66 €	0,09	dominante
	- 20%	-2.333,07 €	0,09	dominante
	487,35€36	-852,97 €	0,09	dominante
	654,54€36	-1.391,05 €	0,09	dominante
<i>Coste unitario de determinación con FibroScan®</i>				
	11,63 €	-3.338,33 €	0,09	dominante
	58,60 €	-2.436,01 €	0,09	dominante
<i>Tasa de descuento</i>				
	0%	-6.134,18 €	0,09	dominante
	5%	-2.393,11 €	0,08	dominante

RCEI: relación coste-efectividad incremental.

Dominante: la elastografía de transición es una estrategia a un menor coste consigue mejores resultados frente a biopsia hepática.

de transición en pacientes con hepatitis C mono infectados^{38,39} o coinfectados con el VIH^{40,41}, los valores de área bajo la curva oscilan de 0,79 a 0,83 para estadios \geq F2, y de 0,95 a 0,97 para estadios \geq F4.

En base a nuestros resultados el empleo de una técnica no invasiva como la elastografía de transición, en el diagnóstico y seguimiento de fibrosis hepática en pacientes coinfectados por VIH/VHC es una estrategia dominante frente a la biopsia hepática en España. El seguimiento anual de los pacientes con la elastografía, que se manifiesta en un aumento de la esperanza de vida y una disminución de la mortalidad por causas hepáticas, además de ser una medida con menor coste para el sistema sanitario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Juan Antonio Pineda, Cristina Tural y Juan González-García reciben ayuda del Ministerio de Ciencia e Innovación (ISCIII-RETIC RD06/006).

Juan Antonio Pineda es receptor de una ayuda de intensificación de la actividad investigadora de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Referencia AI-0021).

Bibliografía

1. Bejarano G, Vergara M, Gil M, Dalmau B, Puig J, Bella MR, et al. Prospective evaluation of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C infection using the Sabadell NIHCED (non-invasive hepatitis C related cirrhosis early detection) index. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101:325–35.

2. Labarga P, Vispo ME, Barreiro P, Tuma P, Pinilla J, Martín-Carbonero L. ¿Es necesaria la biopsia hepática en coinfectados por VIH y VHC? *AIDS Cyber J [revista electrónica]* 2008;11(5) [consultado 6 May 2011]. Disponible en: <http://www.ttmed.com/sida/>
3. Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas de la SAEI. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:969–74.
4. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic Hepatitis C: A European Collaborative Study. *Clin Infect Dis.* 2004;38:128–33.
5. Sánchez-Conde M, Berenguer J, Miralles P, Alvarez F, Carlos Lopez J, Cosin J, et al. Liver Biopsy Findings for HIV-Infected Patients with Chronic Hepatitis C and Persistently Normal Levels of Alanine Aminotransferase. *Clin Infect Dis.* 2006;43:640–4.
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;344:495–500.
7. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39:1147–71.
8. Bedossa P, Darge' re D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1449–57.
9. Friedrich-Rust M, Rosenberg W, Parkes J, Herrmann E, Zeuzem S, Sarrazin C. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan® for the non-invasive assessment of liver fibrosis. *BMC Gastroenterology.* 2010;10:103.
10. Rousselet MC, Michalak S, Dupre F, Croue A, Bedossa P, Saint-Andre JP, et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology.* 2005;41:257–64.
11. Mendoza J, Gomez-Dominguez E, Moreno-Otero R. Transient elastography (FibroScan®), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis. *Med Clin (Barc).* 2006;126:220–2.
12. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705–13.
13. Carrión JA, Colmenarejo J, Bataller R, Torrens X. Diagnóstico no invasivo de la fibrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30 Supl 1:106–12.
14. Castera L, Forns X, Alberti A. Non-invasive evaluation of liver fibrosis using transient elastography. *J Hepatol.* 2008;48:835–47.
15. Moreno M, Pérez-Alvarez R, Rodrigo L, Pérez-López R, González M. Long-term evolution of liver histopathology in patients with chronic hepatitis C and sustained response. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005;97:860–9.
16. Bedossa P, Poinard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996;24:289–93.

17. Tural C, Ortega E, Pineda JA, Gonzalez-García J, Griffa L, Cabrero E, et al. Cross-sectional study to determine prevalence of significant liver fibrosis (F2–F4) in HIV/HCV co-infected patients: GRAFICO study. *J Int AIDS Soc.* 2008;1 Suppl 1:P264.
18. Griffa L, Del Valle J, Macías J, Burgos A, Pineda JA, Tural C, et al. Prevalencia y factores asociados a fibrosis hepática significativa (FHS) medida por métodos no invasivos en pacientes co-infectados VIH/VHC. I Congreso Nacional de GESIDA. Madrid, 2009. #OR-10.
19. Macías J, González J, Ortega E, Tural C, Griffa L, Burgos A, et al., on behalf of the GRAFICO Study Team. Use of simple non-invasive biomarkers to predict liver fibrosis in HIV/HCV co-infection in daily clinical practice. En: 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009.
20. Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas (HEPAVIR) de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1274–82.
21. Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. EuroSIDA Study Group. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008;198:1337–44.
22. Deuffic S, Buffat L, Poynard T, Valleron AJ. Modeling the Hepatitis C Virus Epidemic in France. *Hepatology.* 1999;29:1596–601.
23. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology.* 2009;49:22–31.
24. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998;13:397–409.
25. Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Wasem J, Ravens-Sieberer U, Kurth BM, et al. Cost effectiveness of peginterferon a-2b plus ribavirin versus interferon a-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut.* 2003;52:425–32.
26. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. A proposed guideline for economic evaluation of health technologies. *Gac Sanit.* 2010;24:154–70.
27. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis crónica C con interferon alfa. *Gastroenterol Hepatol.* 1998;21:161–8.
28. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000;33:651–8.
29. Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:687–94.
30. Buti M, Casado MA, Calleja JL, Salmerón J, Aguilar J, Rueda M, et al. A Cost-effectiveness analysis of two oral antiviral drugs for treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:409–19.
31. Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol.* 2009;51:640–6.
32. Haj-Ali Saflo O, Hernández Guijo JM. Coste-eficacia del tratamiento de la hepatitis C crónica en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:472–82.
33. Oblikue Consulting Base de datos sanitarios e-Salud [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
34. Agencia Evaluadora de Tecnologías Sanitarias Instituto de Salud Carlos III. IPE 09/59 Elastografía de Transición (FibroScan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: revisión sistemática y meta-análisis. Julio 2009 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/investigacion/publi.agencia>
35. INE. Instituto Nacional de Estadística. Sociedad. Nivel, calidad y condiciones de vida. Índice de Precios de Consumo [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.ine.es>
36. Branera J, Puig J, Gil M, Bella R, Darnell A, Malet A. Punción biopsia hepática ambulatoria guiada por ultrasonografía: descripción técnica y complicaciones. *Radiología.* 2005;47:32–6.
37. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:340–8.
38. Castéra 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.
39. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48–54.
40. De Lédinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Ziol M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:175–9.
41. Vergara S, Macías J, Rivero A, Gutiérrez-Valencia A, González-Serrano M, Merino D, et al., Grupo para el Estudio de las Hepatitis Viricas de la SAEI. The use of transient elastometry for assessing liver fibrosis in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2007;45:969–74.