



Elastografía de transición para estadificación de fibrosis/cirrosis versus biopsia en pacientes con hígado graso no alcohólico con riesgo moderado/ severo*.

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input checked="" type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva, aunque hay elementos que favorecerían su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input checked="" type="checkbox"/> Baja**	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

*Riesgo moderado y severo: alteraciones repetidas de las enzimas hepáticas, rasgos de síndrome metabólico u obesidad (IMC > 30 Kg/m²), diabetes de tipo II y >50 años de edad. FIB-4 ≥1,3 NFS ≥ -1,455

**Baja: La identificación de sesgos de selección y sesgo de publicación fueron causales de la disminución de la calidad de la evidencia.

Elastografía de transición para rastreo y estadificación de fibrosis/cirrosis versus biopsia en pacientes con hígado graso no alcohólico con bajo riesgo*

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 <p>La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología</p>
<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input checked="" type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto/Negativo		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

*Bajo riesgo: IMC <30 Kg/m², edad < 40 años, sin síndrome metabólico, sin diabetes, FIB-4 <1,3 NFS <-1,455

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Colaci, C; Pichon Riviere, A; Lazo, E; Alfie, V; Bardach, A; Ciapponi, A; García Martí, S; Alcaraz, A; Augustovski, F. **Elastografía de transición en hígado graso no alcohólico**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 880, Buenos Aires, Argentina. Junio 2022. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.



CONCLUSIONES

Evidencia de baja calidad sugiere que el uso de la elastografía de transición (FibroScan®) en pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA) de riesgo moderado o severo en quienes es necesario estadificar el eventual grado de fibrosis y/o cirrosis, puede producir un beneficio neto considerable dado que presentan un buen rendimiento diagnóstico, lo que reduciría la necesidad de biopsias hepáticas.

No se encontró evidencia que muestre diferencias en el rendimiento diagnóstico entre el uso de sondas M o XL de la elastografía de transición.

No hay evidencia que avale el uso rutinario de elastografía de transición en pacientes de bajo riesgo de fibrosis ya que no generaría un beneficio clínico para los pacientes.

De las guías de práctica clínica relevadas, todas ellas identifican a la biopsia hepática como el patrón oro, destacando que los métodos no invasivos como la elastografía por resonancia magnética, elastografía de onda de corte y la elastografía de transición son tres buenos métodos para la estadificación del grado de fibrosis. Las dos primeras mencionadas presentan un rédito diagnóstico levemente mejor, pero son menos accesibles, por lo que se considera a la elastografía de transición como una buena alternativa no invasiva para descartar o estadificar fibrosis en los pacientes con HGNA con riesgo moderado o severo.

De los países de Latinoamérica relevados, Brasil, da cobertura de la tecnología para pacientes con HGNA. Una aseguradora de medicina privada de los Estados Unidos de Norteamérica brinda cobertura al uso de la elastografía de transición para el diagnóstico de fibrosis en todas las hepatopatías crónicas. Una evaluación de costo efectividad llevada a cabo en Europa y Asia consideró el uso de la elastografía de transición costo-efectiva para el diagnóstico de fibrosis en atención primaria de la salud. En nuestro medio es posible que no represente un alto impacto presupuestario y la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo



TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Conclusions

Low-quality evidence suggests that using transient elastography (FibroScan®) in patients with moderate or severe non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), who require staging of the extent of fibrosis and/or cirrhosis, may yield a considerable net benefit since it has a good diagnostic performance, thus reducing the need for liver biopsies.

No evidence has been found showing differences in diagnostic performance between transient elastography M and XL probes.

There is no evidence supporting the use of routine transient elastography in patients at low-risk of fibrosis since it would not be of any clinical benefit in these patients.

Of the clinical practice guidelines reviewed, all of them identify liver biopsy as the gold standard, pointing out that non-invasive methods such as magnetic resonance elastography, shear-wave elastography and transient elastography are all good staging methods to determine the extent of fibrosis. The first two, have a slightly better diagnostic performance, but are more expensive, therefore transient elastography is considered a good non-invasive alternative to rule out or stage fibrosis in patients with at moderate or severe risk of NAFLD. Of the Latin American countries surveyed, Brazil covers this technology for patients with NAFLD. One private health insurance from the United States of America covers transient elastography to diagnose fibrosis in all chronic liver diseases. One cost-effectiveness evaluation carried out in Europe and Asia considered transient elastography was cost – effective in diagnosing fibrosis in the primary health care setting. In our setting, it may not represent a high budget impact and the ratio between the extent of net benefit and the cost involved suggests it might be cost-effective.

In Argentina, the cost-effectiveness of this technology for the indication assessed is unknown.

To cite this document in English: Coelli, J; Ciapponi, A; Colaci, C; Argento, F; Alfie, V; García Marti, S; Bardach, A; Augustovski, F; Alcaraz, A; Pichon Riviere, A. **Transient Elastography in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.** Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 880 Buenos Aires, Argentina. June 2022. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una de las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica, con un aumento de su prevalencia en todo el mundo, estimándose una prevalencia de 25,2%.¹ No hay datos de incidencia, ni de prevalencia del HGNA en Argentina.

El HGNA se define como la presencia de grasa en el hígado > 5%, luego de ser excluidas otras causas de hepatopatía crónica y otras causas de esteatosis (consumo de alcohol).² El HGNA engloba dos grandes condiciones: la esteatosis simple (ES), considerada de una evolución más benigna y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) que presenta daño del parénquima hepático y tiene mayor riesgo de evolución a la fibrosis y cirrosis, conllevando a las complicaciones de la cirrosis descompensada y el hepatocarcinoma (HCC)³.

Los factores de riesgo que se asocian a HGNA y a la progresión de la fibrosis son: insulina resistencia, la diabetes tipo II (los dos principales factores predictivos de la progresión de la fibrosis), síndrome metabólico*, el índice de masa corporal (IMC), la hipertensión arterial y dislipemia.⁴

Actualmente, la biopsia hepática es la única forma de diferenciar entre estas dos entidades, evaluar el grado de fibrosis y por lo tanto el pronóstico de la enfermedad (Ver Anexo IV tabla 4).³ Se ha descrito que la presencia de fibrosis, más que el diagnóstico de esteatohepatitis (es decir el grado de inflamación del hígado), es la característica más relevante asociada a los eventos relacionados con el hígado y la mortalidad global, es decir que a medida que avanza el estadio de la fibrosis aumenta el riesgo de morbi-mortalidad, se ha descrito que grados de fibrosis moderada (F2), fibrosis avanzada (F3) y cirrosis (F4) en la biopsia basal presentan un riesgo del 12% de mortalidad global aumentada en comparación a los pacientes con los pacientes sin fibrosis (F0) o fibrosis mínima (F1), con solo el 2% de riesgo (Ver Anexo IV tabla 5).³

La progresión de la fibrosis es lenta entre los pacientes con HGNA, se produce a una tasa de 0,09 estadios/año, esto sugiere que la progresión desde un nivel significativo de fibrosis hasta la cirrosis, tarda aproximadamente 20 años. Se estima que solo el 5% de los pacientes con HGNA evolucionarían probablemente hacia la cirrosis en 20 años o más. La gran mayoría de los pacientes con HGNA mueren por causas no relacionadas con el hígado, especialmente por causas cardiovasculares.¹

Ante un paciente con sospecha de HGNA la ecografía es el estudio de primera elección, con la limitación de que su sensibilidad y especificidad bajan cuando el paciente presenta menos del 20% de grasa en el hígado, cabe destacar que la ecografía no puede discriminar el grado de fibrosis subyacente. Se estima que el 60% de los pacientes con HGNA necesitarían una biopsia hepática para poder determinar el grado de fibrosis y así ajustar los tratamientos y la vigilancia de HCC o eventualmente de varices esofágicas en pacientes con F3 o F4. La biopsia hepática es un método invasivo que no está exenta de tener complicaciones (dolor, hemorragias, hemobilia, peritonitis biliar, bacteriemia, sepsis, neumotórax, hemotórax e incluso la muerte)⁵, además de presentar limitaciones (variabilidad interobservador e intraobservador y los sistemas actuales de estadificación de la fibrosis por histopatología sólo proporcionan una medida semicuantitativa de la fibrosis, que puede no ser sensible a los cambios sutiles de la fibrosis a lo largo del tiempo).⁶

Se han desarrollado diferentes métodos para evaluar la fibrosis de forma no invasiva, tanto con parámetros clínico-bioquímicos (FIB-4, NFS score – del inglés *NAFLD fibrosis score*) como por imágenes (elastografía). (ver Anexo IV tabla 6). Identificar los pacientes con fibrosis avanzada permite identificar aquellos pacientes que se beneficiarían de realizar tratamientos más intensivos.⁷ Si bien, las técnicas no invasivas están disponibles desde hace casi dos décadas, hasta la fecha no hay un consenso sobre

la forma óptima de utilizarlas (tamizaje frente a diagnóstico, única frente a múltiple, combinación de pruebas juntas o secuenciales) para evitar una biopsia hepática.⁶

Las guías de práctica clínica recomiendan, según sus consensos de expertos, que el tamizaje de HGNA debe realizarse en los pacientes con perfil de alto riesgo: alteraciones repetidas de las enzimas hepáticas, rasgos de síndrome metabólico u obesidad (IMC > 30), diabetes de tipo II y >50 años de edad. Consideran que la evaluación inicial del riesgo de fibrosis y estratificación de los pacientes con HGNA debe realizarse primero mediante pruebas no invasivas (FIB-4 y NFS); cuando no sea posible excluir la fibrosis avanzada o cirrosis (F3, F4), deben realizarse otras pruebas no invasivas como la elastografía transitoria. En los pacientes con riesgo intermedio-alto de fibrosis avanzada, debe considerarse la posibilidad de realizar una biopsia hepática cuando las pruebas no invasivas no pueden excluir la fibrosis avanzada. No existe un consenso actual sobre el intervalo de seguimiento de estos pacientes. Finalmente, en los pacientes con cirrosis, debe realizarse tamizaje de HCC y de las varices esofágicas.⁸

Se postula que el uso de elastografía de transición en pacientes con HGNA dado que tendría el beneficio en un diagnóstico de fibrosis hepática.

*Síndrome metabólico: circunferencia de cintura > 102 cm en hombre o < 88 cm en mujeres; triglicéridos > o igual a 150 mg/dl; HDL < 40 mg/dl y < 50 mg/dl en mujeres, presión arterial sistólica > o igual 130 mmHg o diastólica > o igual 85 mmHg, glucosa plasmática > o igual 110 mg/dl³

2. Tecnología

La elastografía es una tecnología de imagen sensible a la rigidez de los tejidos, permite la evaluación cuantitativa de la rigidez de los tejidos. Los métodos de elastografía utilizan los cambios en la elasticidad de los tejidos blandos resultantes del proceso patológico o fisiológico específico. Para medir esta elasticidad, los tejidos son sometidos a una fuerza de excitación que ocasiona un desplazamiento del tejido; cuando esa presión deja de ejercerse, el tejido tiende a recuperar su tamaño y forma originales, y es esta capacidad de recuperación lo que se denomina elasticidad.⁵

Entre las técnicas elastográficas más empleadas en la práctica clínica para el estudio de fibrosis hepática, se identifican: imágenes de impulso de fuerza de radiación acústica (ARFI, del inglés *Acoustic radiation force impulse imaging*), elastografía de transición (ET) (FibroScan®), y elastografía de ondas de corte (SWE, del inglés *shear wave elastography*), que se diferencian en la fuerza de excitación utilizada para generar las ondas. En todos los casos se generan ondas de corte transversal (*shear waves*) que atraviesan el parénquima hepático, pero la diferencia está dada por el mecanismo de generación de dicha onda: en la ET es mecánica ("disparos"), en ARFI y SWE es acústica/ultrasónica.⁵ En los últimos años se ha desarrollado la elastografía por resonancia magnética (ERM), la cual presenta muy buen rendimiento diagnóstico pero es costoso y no es posible tenerlo en todos los medios.

La sonda Fibroscan® es un único dispositivo que contiene tanto un transductor de ultrasonidos como un dispositivo mecánico vibratorio que se coloca a 2,5 - 6,5 cm por debajo de la superficie de la piel y libre de grandes estructuras vasculares. El dispositivo mecánico vibratorio ejerce entonces un "disparo" externo vibratorio controlado sobre la superficie del cuerpo para generar ondas de cizallamiento que se propagan a través del tejido. Las mediciones evalúan un volumen de tejido de aproximadamente 1 cm de ancho x 4 cm de largo, que es >100 veces mayor que el volumen medio de una muestra de biopsia. Se realiza con el paciente en decúbito supino, con el brazo derecho elevado, se requiere de gel y se coloca el transductor entre la novena y 11^{va} costilla. Se localiza una porción del hígado libre de estructuras vasculares grandes. Se mide la rigidez hepática en un volumen de 1cm de

ancho y 4 cm de largo aproximadamente, entre 25 mm y 65mm de la pie. Se realizan diez mediciones (“disparos”). Se considera como valido el resultado cuando cumple los siguientes criterios: 1) Al menos diez disparos; 2) tasa de éxito por arriba de 60% (relación de disparos validos respecto al número total de disparos) y 3) un rango intercuartílico menor de 30% (variabilidad de las mediciones) de la mediana de las medidas. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa), oscilan entre 1,5 y 75 kPa, los puntos de corte varían según cada patología.⁹ El FibroScan® cuenta con tres sondas diferentes (S+, M+ y XL+) que varían en su longitud de onda dependiendo de la morfología estructural del paciente para ajustar la medición.¹⁰ (Ver Anexo IV tabla 7).

Las ventajas de la ET son: ser un procedimiento no invasivo, rápido (la exploración dura unos cinco minutos), se realiza de forma ambulatoria, los resultados se obtienen de forma inmediata, y se puede realizar de forma repetida en el tiempo sin efectos adversos sobre el paciente. Entre sus desventajas se destacan que la medición no se acompaña de una imagen ecográfica (a diferencia de otras formas de elastografía), por ello no es posible realizar el estudio anatómico y la selección del punto de medición puede verse alterado si interfiere con estructuras vasculares o biliares. Además, algunos factores, como la obesidad, un espacio intercostal estrecho, evento de hepatitis aguda, la presencia de ascitis pueden interferir en el resultado y limitar su rendimiento diagnóstico.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y tecnología (ANMAT), aprobó el uso de la elastografía (Fibroscan®)¹¹.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de elastografía de transición para evaluar fibrosis en pacientes con HGNA.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

Se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología en *International HTA Database* (<https://database.inahta.org/>), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de la Salud en las Américas (BRISA, <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>), *Tripdatabase* y en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet .

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO.

Población	Pacientes con hígado graso no alcohólico (HGNA; ES o esteatohepatitis no alcohólica -HNA) en quienes es necesario descartar o estadificar el grado de fibrosis y/o cirrosis.
Intervención	Elastografía de transición (FibroScan®)
Comparador	Biopsia hepática
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Precisión diagnóstica : Sensibilidad, especificidad, área bajo la curva ROC (AUC, del inglés "area under the curve"), razón de verosimilitud positiva y negativa (del inglés <i>likelihood ratio</i>), odds ratio diagnóstico, rédito diagnóstico, correlación. Utilidad clínica: supervivencia/mortalidad global, disminución de cantidad de biopsia hepática, incidencia de complicaciones de cirrosis (várices esofágicas, ascitis, hepatocarcinoma, peritonitis bacteriana espontánea, u otras), incidencia de trasplante hepático, modificación del manejo terapéutico de la patología de base, calidad de vida.
Diseño	Revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura, recomendaciones de sociedades científicas.

5. Resultados

Se incluyeron dos RS, dos evaluaciones de tecnología sanitaria, una evaluación económica, seis GPC y ocho informes de políticas de cobertura de tecnología para indicación.

5.1 Eficacia y seguridad

Mózes y col, publicaron en 2022 una RS con meta-análisis en el que evaluaron el rendimiento diagnóstico de la medición de la fibrosis hepática mediante ET, FIB-4 y NFS en comparación a la biopsia hepática.¹² Se incluyeron 37 estudios (n total de pacientes=5735; 45% mujeres; media de edad: 54 años; media de índice de masa corporal: 30 kg/m²; el 33% de los participantes tenía diabetes de tipo II y el 30% presentaban fibrosis avanzada). Los puntos de cortes utilizados para ET fueron <7,9kPa y >9,6 kPa para descartar o diagnosticar respectivamente la fibrosis avanzada, sensibilidad el 90% y especificidad 90%. Los test ET, FIB-4, NFS, obtuvieron un ABC correspondientes de 0,85, 0,76, 0,73, para la identificación de la fibrosis avanzada, y de 0,90, 0,80, 0,78 para la identificación de la cirrosis. Los puntos de corte de la para ET dieron mejores resultados fueron <7,1 kPa y ≥14,1 kPa: 83% de sensibilidad, 90% de especificidad, pero con una proporción del 31% de pacientes que terminaron con un resultado indeterminado. Los autores observaron que con la combinación de FIB-4 con puntos de corte <1,3 - ≥ 2,67, seguido del uso de ET con puntos de corte <8kPa y ≥ 10 kPa, para descartar fibrosis hepática con los puntos de corte más bajos, diagnosticar cirrosis en los puntos de corte más altos y solo el 33% de los pacientes requerirán biopsia hepática. Realizaron otras determinaciones con puntos de corte con 95% específicos en los que si se utiliza para FIB-4 <1.3 y ≥ 4,63, seguido de ET con puntos de corte < 8kPa y ≥ 20 kPa, solo el 19% de los pacientes van a necesitar

biopsia hepática. No se observaron diferencias en el rendimiento diagnóstico entre las sondas M y XL de la ET para el diagnóstico de fibrosis avanzada y de cirrosis. El uso de sondas M, se asoció a un ABC para fibrosis avanzada y cirrosis de 0,84 (0,82-0,87) y 0,86 (0,83-0,90) respectivamente. Mientras que el uso de la sonda XL presentó un ABC de 0,83 (0,80 – 0,86) y 0,87 (0,84-0,90) respectivamente. En el análisis de sensibilidad emparejado con el IMC (sólo las mediciones de la sonda M si el IMC <30 kg/m² y sólo las mediciones de la sonda XL si el IMC ≥30 kg/m²), no se observaron diferencias significativas entre el rendimiento diagnóstico de la ET al compararlo con todo el grupo de estudio. Los autores consideran que los estudios incluidos en la revisión presentaron sesgos de publicación, clasificando a la mayoría de ellos con riesgo de sesgo alto o incierto.

Selvaraj y col, en 2021, publicaron una RS con meta-análisis en la que evaluaron la precisión diagnóstica de la ET y la elastografía por resonancia magnética, ERM, en pacientes con HGNA. Se incluyeron en total 82 estudios (73 estudios prospectivos, nueve estudios retrospectivos, siete resúmenes, 70 fueron incluidos en el meta-análisis) hasta julio 2020.¹³ En total se incluyeron 14.609 pacientes con HGNA (54% eran mujeres, rango de mediana de edad 35-63 años, rango de media de IMC: 27-48 kg/m², 35% eran diabéticos). El mínimo aceptable para el rendimiento diagnóstico de la sensibilidad y especificidad fue del 80%. La precisión diagnóstica en la detección de fibrosis mínima (F1) o grado significativo de fibrosis (F2) ninguna prueba de índice cumplió el rendimiento mínimo aceptable para la precisión diagnóstica. La precisión diagnóstica para detectar la fibrosis avanzada (F3) fue evaluada en la mayoría de los estudios (44 estudios ET (n = 4.219), diez estudios ERM (n = 214), 11 estudios SWE (n = 1.209) . El ABC, la sensibilidad y la especificidad respectivos fueron para ET: 0,85, 80%, 77%; MRE: 0,92, 83%, 89%; SWE: 0,89, 80%, 86%. Se realizó un meta-análisis en 6 estudios primarios (n = 1.278), ningún punto de corte cumplió los criterios mínimos de aceptación de proporcionar una sensibilidad y especificidad del 80%. Sin embargo, un punto de corte de 8,9 kPa se asoció con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 77% y un punto de corte de 9,5 kPa se asoció con una sensibilidad del 76% y una especificidad del 80%. Para el diagnóstico de cirrosis (F4) la precisión diagnóstica fue evaluada en 22 estudios ET (n = 337), cinco MRE (n = 41), ocho SWE (n = 759). El área bajo la curva (ABC), la sensibilidad y la especificidad respectivos para diagnosticar el estadio F4 fueron ET: 0,89, 76%, 88%; MRE: 0,90, 81%, 90%; SWE: 0,90, 76%, 88%. Para el diagnóstico de esteatohepatitis versus la esteatosis simple, se evaluó en cinco estudios ET y un estudio SWE, no fue posible agrupar los datos para el meta-análisis en los estudios ET debido a la variabilidad en la presentación de las características de rendimiento. La precisión diagnóstica en la detección de HNA se investigó en cuatro estudios de ERM (n = 224). Los autores consideran que los estudios incluidos en la revisión presentaron sesgos, clasificando a la mayoría de ellos con riesgo de sesgo alto o incierto.

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Un informe de ETS publicado en 2018 por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España revisó la evidencia disponible acerca de la efectividad diagnóstica y la utilidad clínica de diferentes métodos de elastografía basados en fuerza de radiación acústica versus la elastografía de transición para la detección y valoración de la evolución de la fibrosis en patología hepática. Los autores concluyen que la evidencia comparativa entre ET, elastografía de onda de corte tipo SWE es muy escasa; y que la evidencia sugiere que SWE tendrían una efectividad diagnóstica cercana a la del

ET, siendo la mayor utilidad clínica para descartar cirrosis. Además, mencionan que existe gran heterogeneidad entre las publicaciones evaluadas y que no se han definido los mejores puntos de corte de las diferentes técnicas elastográficas para cada estadio de fibrosis.¹⁴

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), en 2014, realizó una ETS en la que evaluó el uso de la elastografía de transición en el manejo de hepatopatías que producen fibrosis. Los autores concluyen que la evidencia era de alta calidad para el desempeño diagnóstico de la fibrosis de la ET como alternativa de a la biopsia hepática principalmente en pacientes seleccionados (hepatitis virales).¹⁵

5.3 Costos de la tecnología

El costo estimado para Argentina de la elastografía de transición, es aproximadamente ARS 6.378, equivalentes a USD 51,32 (dólares estadounidenses/mayo 2022).¹⁶ En cuanto a los costos de la biopsia hepática, estos dependerán del tipo de biopsia que se realice. Siendo los costos de la biopsia hepática percutánea de ARS 11.267, equivalentes aproximadamente a USD 90,65 (dólares estadounidenses/mayo 2002), la biopsia hepática transyugular ARS 32.042, equivalentes aproximadamente a USD 257,82 (dólares estadounidenses/mayo 2002) y la biopsia hepática quirúrgica ARS 40.287, equivalente aproximadamente USD 324,16 (dólares estadounidenses/mayo 2002).

Serra Burriel y col, en 2019 realizaron un estudio de costo efectividad del uso de la ET en el screening de fibrosis hepática en cinco cohortes prospectivas de Europa y una cohorte asiática en atención primaria.¹⁷ En total se incluyeron seis cohortes, con un total de 6.295 pacientes (edad media de 55 ± 12 años, IMC de 27 ± 5 kg/m², rigidez hepática de $5,6 \pm 5,0$ kPa). Se compararon dos vías diferentes de detección y estratificación del riesgo de enfermedad hepática crónica avanzada en adultos con sospecha de HGNA o hepatitis alcohólica. Una de las estrategias utiliza la ET y la otra la actividad de las aminotransferasas. Para el modelo solo se tuvieron en cuenta los costos directos, un horizonte temporal de 30 años y una tasa de descuento del 3% tanto en los resultados sanitarios como en los costos. Los resultados fueron medidos en años de vida ajustados a calidad (AVAC). Los costos fueron calculados en Euros de 2017. Las relaciones costo-efectividad incremental (ICER) se definieron como el principal resultado del modelo económico. El modelo estima la diferencia en la supervivencia ajustada a la calidad entre los pacientes diagnosticados y no diagnosticados para cada estadio de fibrosis. El área entre las curvas de diagnosticados y no diagnosticados es la eficacia media en términos de AVAC del programa de cribado. Los resultado mostraron que en términos de AVAC, los pacientes se benefician de ser diagnosticados en todos los estadios, pero este beneficio es mayor en los estadios F2 en comparación con F0-1 o F4. En términos de curvas de aceptabilidad de la relación costo-eficacia en función de la selección de los pacientes en función de los factores de riesgo (obesidad, diabetes, alcohol) o en el marco de la población general por países, todas las poblaciones evaluadas presentan una probabilidad media de ahorro de costos del 12%, lo que significa un ahorro potencial asociado al uso de ET. Un punto de corte de TE de 9,1 kPa proporcionó la mejor precisión para el diagnóstico de fibrosis significativa (F2) en entornos de población general. El tamizaje con ET fue rentable, con una costo-efectividad que oscilaron entre € 6.217/AVAC (IC95%: 5.832-6.601) en la población general. Los autores concluyen que el uso de ET para la evaluación de la fibrosis hepática

en atención primaria es una intervención costo-efectiva para las poblaciones europeas y asiáticas y puede incluso ahorrar costos.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EALS, del inglés *European Association for the Study of the Liver*), en su guía de práctica clínica de test no invasivos para la evaluación de la severidad y pronóstico de las enfermedades hepáticas¹⁸ publicadas en 2021, consideran que los test no invasivos para diagnosticar/estadificar la fibrosis deben realizarse preferentemente en pacientes con riesgo de fibrosis hepática avanzada (pacientes con factores de riesgo metabólico y/o abuso del alcohol) y no en población general. Aconsejan que los test no invasivos se realicen de forma repetida. Los autores aclaran que, además, si la sospecha de enfermedad hepática es alta, incluso después de un valor de normal de estas pruebas, los pacientes deben realizarse pruebas más precisas. En el caso de que se sospeche EHNA, consideran que la biopsia continua siendo la prueba recomendada para el diagnóstico, ya que ninguno de los test no invasivos presentan una aceptable precisión. En el caso de pacientes con sospecha de EHGNA aconsejan el uso de ET (<8kPa) para descartar fibrosis.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, del inglés *American Gastroenterological Association*), publicó en 2017 en sus guías para el rol de la ET en la evaluación de la fibrosis hepática.¹⁹ Recomiendan el uso de ET por sobre otros test no invasivos en pacientes con HCV, HBV, con un punto de corte de 12,5 kPa y 11 kPa para el diagnóstico de cirrosis respectivamente. Con respecto a los pacientes con EHNA, los autores no concluyen con una recomendación ya que consideran que los estudios han excluido a pacientes con IMC > 30 kg/m², mediciones de rigidez hepática fallidas o inadecuadas, que son más comunes entre los pacientes con EHGNA; y el uso de análisis por protocolo en lugar de por intención de diagnóstico.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés National Institute for Health and Clinical Excellence)) publicó una revisión de expertos en 2020 sobre el uso de FibroScan® para la evaluación de la fibrosis hepática y cirrosis en atención primaria²⁰. Concluyeron que ese trata de una tecnología que podría mejorar el diagnóstico de las personas con riesgo de enfermedad hepática y podrían ser tratadas en la atención primaria, evitando endoscopias, e iniciar tratamientos precozmente y cambios en los estilos de vida, permitirá mejorar la estratificación del riesgo de enfermedad hepática para garantizar que las personas sean derivadas a la atención más adecuada y reducir las derivaciones a los centros especializados.

Hígado graso no alcohólico:

La Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH), en sus guías de 2020 para el diagnóstico y tratamiento de HGNA, consideran a la biopsia como el test patrón oro para el diagnóstico. Los autores no recomiendan el tamizaje de HGNA en la población general, pero si en aquellos pacientes con alteraciones repetidas de las enzimas hepáticas, síndrome metabólico u obesidad (IMC > 30), diabéticos tipo II con síndrome metabólico y mayores de 50 años. De los estudios no invasivos consideran que la ERM es el método que evalúa con precisión los detalles morfológicos y la rigidez del hígado simultáneamente para pacientes con cirrosis; sin embargo, no está ampliamente

disponible y es costoso. Los autores recomiendan que para el tamizaje inicial en la práctica clínica se debe realizar con la ecografía abdominal, mientras que los scores NFS y FIB-4 son herramientas útiles. Cuando la puntuación NFS y la puntuación FIB-4 no pueden excluir la fibrosis avanzada, se sugiere un método basado en la elastografía en el algoritmo de estratificación del riesgo, siendo la ET es la herramienta mejor validada y disponible.

La Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEHH), en 2019 publicó la primera guía para el Diagnóstico y Tratamiento del Hígado Graso no Alcohólico.³ Los autores consideran que para establecer el diagnóstico y el pronóstico de la EHNA, la biopsia hepática continua siendo el patrón oro. Menciona que la SWE y la ERM tendrían buena eficacia diagnóstica para la detección de fibrosis avanzada, pero estas tecnologías sólo están disponibles en algunos centros de la Argentina. En relación a la ET consideran que la capacidad diagnóstica es insuficiente para asistir el proceso de toma de decisiones clínicas sin embargo, algunos autores sugieren que la combinación de ET con otros métodos bioquímicos y las características clínicas del paciente proporcionaría mejores resultados que cualquier método por separado, permitiendo diferenciar pacientes con bajo riesgo de fibrosis, que sólo requerirían seguimiento, de los de intermedio a alto de fibrosis, en quienes la biopsia hepática o estudios confirmatorios de cirrosis estarían indicados.

La EALS, publicó en 2016, la guía de práctica clínica para el tratamiento de la EHNA²¹, en conjunto con la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes y la Asociación Europea para el estudio de la Obesidad, en la que consideran los biomarcadores y la ET, son métodos no invasivos aceptables para la identificación de los casos de bajo riesgo de fibrosis avanzada/cirrosis. Así como también, la combinación de biomarcadores/puntuaciones con la ET podría aportar una exactitud diagnóstica adicional y podría evitar la realización de biopsias hepáticas. Consideran que la vigilancia de la progresión de la fibrosis en la práctica clínica puede basarse en una combinación de biomarcadores y ET, aunque esta estrategia está pendiente de validación. Para la identificación de la fibrosis avanzada o la cirrosis mediante biomarcadores y/o ET es menos exacta y requiere una confirmación mediante biopsia hepática según el contexto clínico.

El NICE, en su guía de 2016 para la evaluación y el manejo del HGNA²², consideran que el patrón oro para el diagnóstico de HGNA es la biopsia hepática, sin embargo no es factible realizar una biopsia hepática en un gran número de pacientes, por lo que consideran que la ERM es el test más utilizado en comparación en los estudios que evalúan las pruebas no invasivas para la HGNA, ya que presenta una gran precisión diagnóstica, sin embargo menciona que son poco prácticas o demasiado caras para la búsqueda de casos a gran escala. Dado que entre el 20 y el 30% de la población padece HGNA, es importante que dispongamos de un método sencillo y no invasivo para determinar qué personas tienen EHNA. Así podrán iniciar un tratamiento para reducir el riesgo de desarrollar fibrosis y complicaciones de la enfermedad hepática en fase terminal.

De las aseguradoras privadas relevadas de los Estados Unidos de Norteamérica, Aetna²³ da cobertura al uso de ET, ya que la considera necesaria para distinguir los pacientes cirróticos de los no cirróticos en pacientes con hepatitis C u otras enfermedades hepáticas crónicas (hemocromatosis hereditaria, enfermedad del hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica).

En los países de Latinoamérica, Brasil²⁴ brinda cobertura a la ET, el resto de países no se encuentra cubierto por los sistemas de salud pública. En Argentina no se encuentra incorporado al Programa Médico Obligatorio (PMO)²⁵, ni en el reintegro por el Sistema Único de Reintegro (SUR)²⁶ de la Superintendencia de Servicios de Salud.

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

	Financiador o Institución	País	Año	ET en EHGNA
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) ^{25,26}	Argentina	2002/2021	No/No
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ²⁴	Brasil	2021	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ²⁷	Brasil	2021	Si
	Garantías Explícitas en Salud (#) ²⁸	Chile	2022	NM*
	POS (#) ²⁹	Colombia	2022	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ³⁰	Uruguay	2022	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Department of Health ³¹	Australia	2022	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ³²	Canadá	2017	NM
	Haute Autorité de Santé (HAS) ³³	Francia	2022	NM
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ³⁴	EE.UU.	2022	NM
	Aetna ²³	EE.UU.	2004	Si
	Anthem ³⁵	EE.UU.	2022	NM
Cigna ³⁶	EE.UU.	2022	NM	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ^{20,22}	Reino Unido	2016/2020	No/Si*	
Guías de práctica	Asociación Europea para el Estudio del Hígado (GPC para test no invasivos) ¹⁸	Europa	2021	Si
	Asociación Americana de Gastroenterología ¹⁹	EE.UU.	2017	No
	Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado ⁸	Latinoamérica	2020	Si
	Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado ³	Argentina	2019	Si
	Asociación Europea para el Estudio del Hígado (GPC para EHGNA) ²¹	Europa	2016	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. *Si: Recomendación de expertos

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 las 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.

Proceso de Consulta Pública: Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos. 2) Segunda instancia: los actores involucrados tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión borrador preliminar durante un período de embargo de cinco días hábiles. Estos comentarios pueden ser publicados junto a la versión preliminar en un anexo. 3) Tercera instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días corridos, para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Para este documento se identificaron las siguientes organizaciones relacionadas a la tecnología: Capítulo Argentino de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association CA-HIPBA, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH). Los aportes recibidos son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. El documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo.

Informe de Respuesta Rápida

Elastografía de transición en hígado graso no alcohólico.

Actualización del documento N° 375

Fecha de realización: Junio del 2022

ISSN 1668-2793

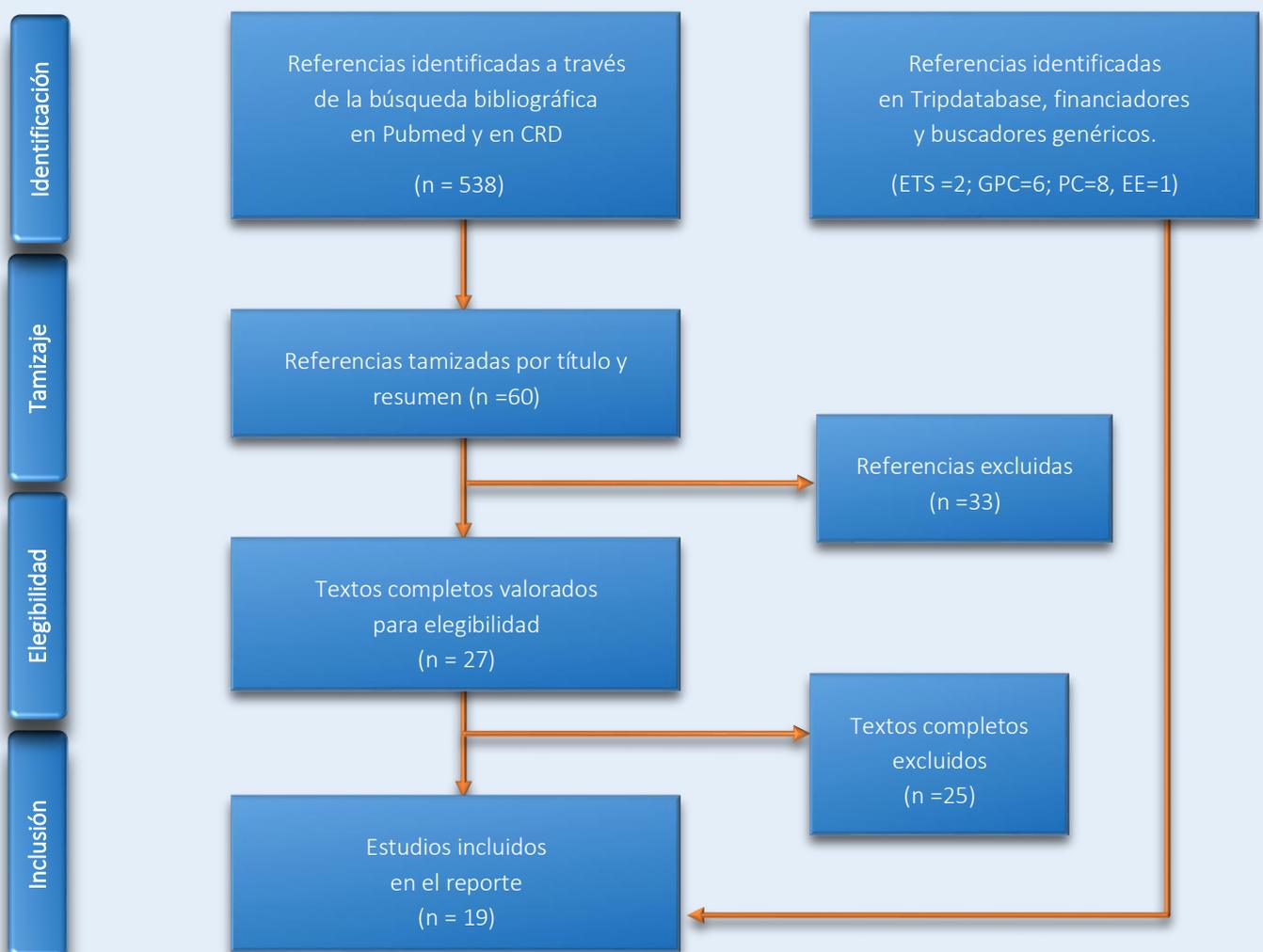
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 07 de junio 2022. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Elasticity Imaging Techniques[Mesh] OR Elastogra*[tiab] OR Vibro-Acoustograph*[tiab] OR Elasticity Imag*[tiab] OR Sonoelastograph*[tiab] OR Shear Wave[tiab] OR SWE[tiab] OR ARFI[tiab] OR "Radiation Force Impulse"[tiab] OR Fibroscan[tiab] OR Resonance Elastograph*[tiab]) AND (Liver Diseases [Mesh] OR Hepatic*[tiab] OR Hepatitis[tiab] OR non-alcoholic[tiab] OR Nonalcoholic[tiab] OR fatty liver[tiab] OR steatohepatitis [tiab] OR steatohep* [tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



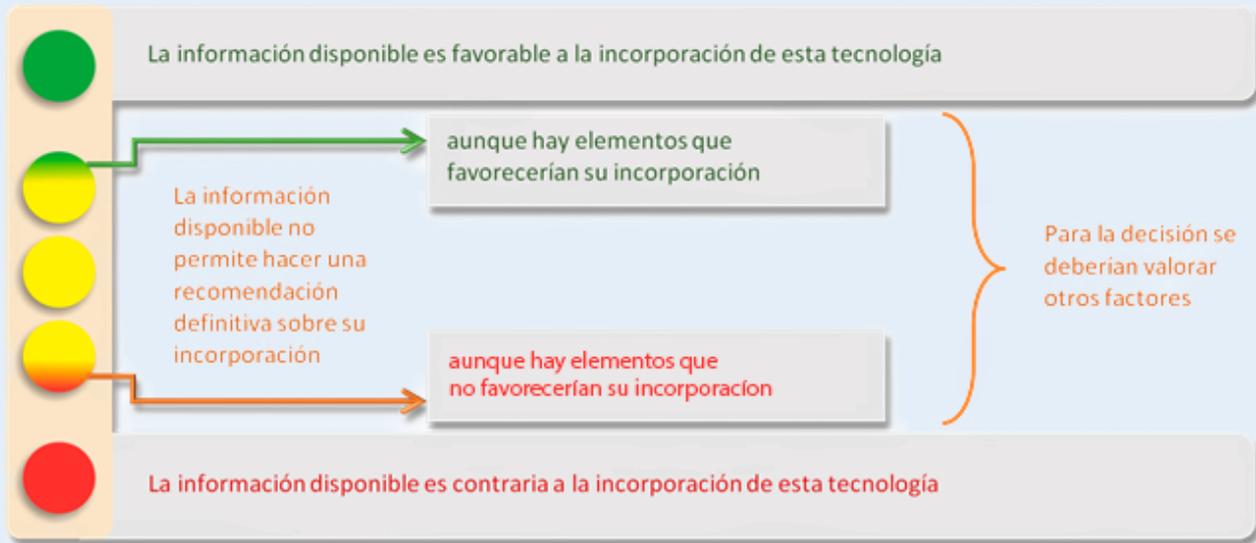
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso que puede consultarse en <https://www.iecs.org.ar/metodosets2>. La interpretación de cada color se presenta en la siguiente figura:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

En el caso de enfermedades poco frecuentes (prevalencia menor o igual a 1 persona cada 2000) o enfermedades huérfanas (aquellas para las que no existe ningún tratamiento disponible) se incluye para el análisis evidencia observacional -principalmente registros- así como evidencia indirecta. El dominio económico en estos casos considera umbrales de costo-efectividad más elevados.

El color final de la recomendación puede variar un nivel hacia arriba o hacia abajo por consenso del equipo ampliado de investigadores, teniendo en cuenta todos los factores anteriormente mencionados.

Tabla 3 Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (*Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. BMJ: British Medical Journal. 2008;336(7650):924-926*). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (*IQWiG Methods Resources. IQWiG General Methods. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>*). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC (2 PIB en caso de enfermedades poco frecuentes)

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 07/2021. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Elastografía de transición para hígado graso no alcohólico.

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Paciente con hígado graso no alcohólico y alto riesgo de fibrosis:

- Alteraciones repetidas de las enzimas hepáticas
- Síndrome metabólico
- Obesidad (IMC > 30),
- Diabéticos tipo II
- Mayores de 50 años



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

Paciente en ayuno, sin ascitis.

Alteración del hepatograma, pero no estar cursando una hepatitis aguda.

Buen espacio intercostal.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Ej: Para la cobertura de la elastografía de transición, el paciente de tener diagnóstico de hígado graso no alcohólico (después de haber descartado otras causas de hepatopatía crónica y consumo de alcohol), con perfil clínico de alto riesgo y biomarcadores positivos (principalmente el FIB-4 con un punto de corte mayor o igual a 1,3).

Anexo III. Escalas

Tabla 4. Hallazgos histológicos de las entidades del HGNA

	ES	EHNA	Cirrosis
Esteatosis hepática	>5%	>5%	Actual o previa
Inflamación lobular o portal	+/-	Si	Si
Injuria hepatocelular (balonización)	No	Si	Si
Fibrosis	No	F0-F3	F4

Tabla 5. Clasificación histológica según grado de fibrosis. Escala METAVIR

Escala	Característica de la anatomía patológica
F0 (sin fibrosis)	Ausencia de fibrosis
F1 (fibrosis mínima)	Fibrosis con expansión de la zona portal, sin formación de septos
F2 (fibrosis moderada)	Fibrosis con expansión de la zona portal con formación de algunos septos
F3 (fibrosis avanzada)	Septos fibróticos en la mayoría de los espacios porta. Formación de puentes fibróticos con nódulos incompletos
F4 (cirrosis)	Cirrosis. Nódulos completos

Tabla 6. Scores clínico-bioquímicos y elastografías

Prueba	Componente	Punto de corte para descartar fibrosis	Punto de corte para diagnosticar fibrosis
FIB-4	Edad, AST, ALT, Plaquetas	<1.3	>2,67
NFS	Edad, glucemia/diabetes, IMC, plaquetas, albumina, razón AST/ALT	<-1,455	>0,675
Elastografía de transición (FibroScan®)	Mecanismo de fuerza: Vibración	<8 kPa	>12-15 kPa
Elastografía por corte (SWE)	Mecanismo de fuerza: Acústica		
Elastografía por RM	Mecanismo de fuerza: Vibratoria	<3,4 kPa	>3,62 kPa

Adaptación de la guía de práctica clínica de ALEH⁸ y EASL¹⁸

Tabla 7. Diferentes sondas del FibroScan®

Sondas FibroScan®	Pacientes	Profundidad de medición	Criterios de selección
S+	Delgados	15 a 50 mm	Mayores de 18 años Perímetro torácico <75 cm
M+	Morfotipo normal	25 a 65 mm	Mayores de 18 años Perímetro torácico > 75 cm
XL+	Sobrepeso	35 a 75 mm	Mayores de 18 años

Adaptado de cuadro del fabricante¹⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019;70(1):151-171.
2. Campos-Murguía A, Ruiz-Margáin A, González-Regueiro JA, Macías-Rodríguez RU. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(39):5919-5943.
3. Eduardo Fassio, Melisa Dirchwolf, Fernando J Barreyro. *Primer Guía de Diagnóstico y Tratamiento Del Hígado Graso No Alcohólico.* Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado; 2019.
4. Ballerga EG, Curia A, Cusi K. Hígado graso no alcohólico: certezas e incertidumbres de una epidemia silenciosa.
5. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-1329.
6. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut.* 2020;69(7):1343-1352.
7. Ginès P, Castera L, Lammert F, et al. Population screening for liver fibrosis: Toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology.* 2022;75(1):219-228.
8. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the study of the liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020;19(6):674-690.
9. European Association for the Study of the Liver*, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EASL-ALEH: Pruebas no invasivas para la evaluación del pronóstico y severidad de la enfermedad hepática. *J Hepatol.* 9 de abril de 2015;63:237-264.
10. Echosens. Sondas FibroScan. Accessed June 2, 2022. <https://www.echosens.com/es/products/sondas/>
11. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). Disposición 7172. Elastografía (Fibroscan). Published October 17, 2014. Accessed May 20, 2022. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Octubre_2014/Dispo_7172-14.pdf
12. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(5):1006-1019.
13. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2021;75(4):770-785.
14. Dra. Baron M. Gabriela, Dr. Gaite, Luis. Elastografía de transición (Fibroscan): Su aplicación en hepatopatías crónicas. Published December 2020. Accessed June 3, 2022. http://200.58.103.240/publicaciones/index.php/revista_02_04/article/view/72/9
15. Maria Calderon, Ariel Bardach, Andres Pichon Rivere, Federico Augustovski, Sebastian Garcia Marti, Andrea Alcaraz, Agustin Ciapponi, Analia Lopez, Lucia Rey Ares. *Elastografía de Transición (Fibroscan) En El Manejo de Hepatopatías Que Producen Fibrosis.* IECS; 2014.
16. Banco de la Nación Argentina. Accessed May 27, 2022. <https://www.bna.com.ar/Personas>
17. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, et al. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol.* 2019;71(6):1141-1151.
18. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel, Chair:, EASL Governing Board representative:, Panel

- members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-689.
19. Lim JK, Flamm SL, Singh S, Falck-Ytter YT, Clinical Guidelines Committee of the American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology.* 2017;152(6):1536-1543.
 20. FibroScan for assessing liver fibrosis and cirrhosis in primary care. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Published June 16, 2020. Accessed June 1, 2022. <https://www.nice.org.uk/advice/mib216/resources/fibroscan-for-assessing-liver-fibrosis-and-cirrhosis-in-primary-care-pdf-2285965454907589>
 21. Marchesini G, Christopher P. Day, Jean-François Dufour, Ali Canbay, Valerio Nobili, Vlad Ratziu, Herbert Tilg, Roden M, Amalia Gastalde- Ili, Hannele Yki-Järvinen, Fritz Schick, Roberto Vettor, miembros del panel: Gema Frühbeck, Lisbeth Mathus-Vliegen. Guía de práctica clínica de la EASL-EASD-EASO para el tratamiento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico☆. *J Hepatol.* 2016;64:1388-1402.
 22. Guideline N. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management.
 23. Aetna. Noninvasive Tests for Hepatic Fibrosis. Policy Number: 0690. Published December 16, 2021. Accessed May 17, 2022. https://www.aetna.com/cpb/medical/data/600_699/0690.html
 24. Elastografia. Esteatose Hepática Não Alcoólica Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC. Brazil. Accessed June 6, 2022. <http://conitec.gov.br/busca?searchword=Esteatose%20Hepática&ordering=newest&searchphrase=all>
 25. PMO. Programa Medico Obligatorio. Ministerio de Salud. República Argentina. Published 2002. Accessed June 2, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sss/programa-medico-obligatorio>
 26. Anexo III. Superintendencia de Servicios de Salud. Boletín Oficial. Ministerio de Salud. República Argentina. Published 2021. Accessed June 2, 2022. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/241408/20210303>
 27. Esteatose hepática. Ministério da Saúde. Brazil. Published September 16, 2020. Accessed June 6, 2022. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esteatose-hepatica-1>
 28. Hígado graso no alcohólico. Elastografia. Superintendencia de Salud. Chile. Accessed June 6, 2022. <http://www.supersalud.gob.cl/664/w3-search.html>
 29. Plan Obligatorio de Salud. Ministerio de Salud y Protección. Colombia. Hígado Graso no Alcohólico. Accessed June 6, 2022. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=&k=higado%20graso%20no%20alcoholico>
 30. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. Hígado graso no alcohólico. Accessed June 6, 2022. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/h%C3%ADgado%20graso%20no%20alcoholico>
 31. Australian Government Department of Health. Non alcoholic fatty liver disease. Accessed June 6, 2022. <https://www.health.gov.au/funnelback/search?query=non%20alcoholic%20fatty%20liver%20disease>
 32. Non-invasive imaging modalities for the diagnosis and monitoring of liver fibrosis. CADTH. Canada Drug and Health Technology Agency. Non alcoholic fatty liver disease. Published August 8, 2017. Accessed June 6, 2022. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RA0923%20-%20Diagnosis%20and%20Monitoring%20for%20Liver%20Fibrosis%20Final.pdf>

33. Haute Autorité de Santé (HAS). Accessed June 6, 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche?text=Noninvasive+Tests+for+Hepatic+Fibrosis&tmpParam=&opSearch=
34. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), Nonalcoholic fatty liver disease. Accessed June 6, 2022. https://www.cms.gov/search/cms?keys=nonalcoholic+fatty+liver+disease&domain=cms&domain_url=https%3A%2F%2Fwww.innovation.cms.gov%2Fsearch%2Finnovation%3Fkeys%3Dliver+diseases&op=Search&form_build_id=form-3rbLrLFjjGCcm36NLxlXhBOPj9hl9eapb14Kowc3_0&form_id=google_cse_search_box_form
35. Anthem. Noninvasive Tests for Hepatic Fibrosis. Accessed June 6, 2022. <https://www.anthem.com/search/?q=Noninvasive%20Tests%20for%20Hepatic%20Fibrosis>
36. Cigna. Non alcoholic steatohepatitis. Accessed June 6, 2022. <https://www.cigna.com/individuals-families/health-wellness/hw/medical-topics/nonalcoholic-steatohepatitis-ut1396spec>