



Laura Navarro Casado.

Descripción de la población de pacientes infectados por el virus de la hepatitis C, características de los pacientes tratados y estudio de costes sanitarios en el Área de Gestión Funcional de Albacete. Evaluación económica de la introducción del estudio de polimorfismo IL28-B

Navarro Casado L

Hospital de Albacete

Dirección para correspondencia: lauranc@hotmail.com

Resumen

Introducción: La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) supone un importante coste sanitario. EL objetivo de este trabajo es, en primer lugar, analizar las características de la población con infección por VHC, los costes del laboratorio, los costes de tratamiento farmacológico en nuestro centro desde enero de 2009 a marzo 2011 y los costes de hospitalización. En segundo lugar, realizar una evaluación económica sobre la incorporación de la determinación polimorfismos en rs12979860 (IL28-B) en los costes de la enfermedad desde una perspectiva sanitaria partiendo del marco teórico de que esto permitiera el acortamiento del tratamiento a 24 semanas en aquellos pacientes que presenten el polimorfismo CC.

Métodos: Se han utilizado los datos del SIL para seleccionar las cargas virales del VHC y los resultados de la determinación genotipo de VHC y de los polimorfismos IL28-B, también se han obtenido los datos de los tratamientos aplicados a dichos pacientes y los costes por ingresos por causas relacionadas con la enfermedad obtenidos del CMBD. Con estos datos y los proporcionados por la bibliografía se ha construido un modelo de decisión sobre una cohorte hipotética de pacientes seguidos durante 25 años.

Resultados: Se han realizado 2062 dosificaciones de carga viral de VHC, 1070 fueron negativas. El número de pacientes fue de 940 37% mujeres. De los 115 resultados de genotipo el 67% fueron del genotipo 1. La frecuencia del polimorfismo del gen IL28-B CC ha sido del 36,7% en un estudio preliminar. Los costes de Laboratorio han sido de 99 820 € para los pacientes en tratamiento, de 277 222,6 € para los que tenían ARN positivo y 516 254,5 € en los pacientes con solicitud de carga viral. El gasto en farmacia ha sido de 40 455,65 € en ribavirina y 501 363,31 € en interferón pegilado. 53 pacientes con carga viral han sufrido ingresos por enfermedades relacionadas el GRD mas frecuente ha sido el 206 que se refiere a Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica sin complicaciones. Los costes de ingreso de los 53 pacientes fueron

de 266 413,09 €. Es necesario que se realicen ensayos clínicos que permitan verificar la utilidad real de esta prueba. Ensayos que analicen la repercusión de acortar el tratamiento en los pacientes portadores del polimorfismo favorable (CC), o si aquellos que presentan los polimorfismos desfavorables se verían beneficiados de un posible alargamiento.

Palabras clave: Infección por virus de la hepatitis C, Costes sanitarios, Polimorfismos rs12979860 IL28-B, Evaluación económica.

Infection with hepatitis C virus: health costs and economic evaluation of the incorporation of polymorphism IL28-B in the Health Area of Albacete

Abstract

Introduction: Infection by hepatitis C virus (HCV) is a major cause of healthcare costs. The aim of this paper is, first, to analyze the characteristics of the population with HCV infection, laboratory costs, costs of drug treatment and hospitalization costs in our hospital from January 2009 to March 2011 and second, to evaluate the economic impact of incorporating rs12979860 polymorphisms from a health perspective based on the theoretical framework that this determination would permit shortening the treatment to 24 weeks for patients presenting the CC polymorphism.

Methods: Data from SIL were used to select the HCV viral loads and the results of the determinations of HCV genotype and polymorphisms IL28-B; data from the treatments applied to these patients were also obtained. Costs of hospital admissions related to HCV were obtained from MBDS. Combining these data as well as data of the literature we have built a decision model on a hypothetical cohort of patients monitored for 25 years.

Results: There have been 2062 dosages of HCV viral load, 1070 of which were negative. The number of patients was 940, 37% female. Of the 115 genotype results 67% were of genotype 1. The frequency of the IL28 gene polymorphism CC-B was 36.7% in a preliminary study. Laboratory costs were 99,820 € for patients in treatment, 277,222.60 € for those with positive RNA and 516,254.50 € for patients with viral load request. Pharmacy spending was 40,455.65 € in ribavirin and 501,363.31 in pegylated interferon. 53 patients with viral load had hospital admissions for associated diseases. The most frequent DRG was 206, which refers to liver disorders except malignancies, cirrhosis and uncomplicated alcoholic hepatitis. Admission costs of these 53 patients were 266,413.09 €. It is necessary to conduct clinical trials to verify the actual usefulness of this test. Further tests are needed to analyze the impact of shortening the treatment in patients carrying the favorable polymorphism (CC), as well as of extending the treatment for those with unfavorable polymorphisms.

Key words: Infection by hepatitis C virus, Health costs, rs12979860 Polymorphisms IL28-B, Economic evaluation.

Introducción¹⁻³

El virus de la hepatitis C (VHC) puede causar hepatitis aguda y crónica. La infección aguda suele ser autolimitada, no suele provocar fallo hepático y frecuentemente conduce a infección crónica. La hepatitis crónica causada por VHC progresa a lo largo de los años y puede producir cirrosis, hepatocarcinoma, y la necesidad de trasplante hepático.

La asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas ha publicado una guía terapéutica para hepatitis VHC en el año 2009. La terapia antiviral es la base para el tratamiento. Otras medidas que se incluyen para el manejo son: asesoramiento psicológico, tratamiento sintomático, ajuste de la dosis de los medicamentos y cribado de las posibles complicaciones relacionadas con la cirrosis.

El objetivo de la terapia antiviral en pacientes con hepatitis por VHC es erradicar el ARN viral, lo cual está relacionado con una **respuesta viral sostenida** (SVR). La SVR se asocia a una probabilidad del 99% de ser ARN negativo durante largos periodos de seguimiento acompañándose de una disminución de mortalidad asociada a enfermedad hepática.

El paciente a tratar depende de varios factores como: la evolución natural de la enfermedad, el estadio de fibrosis, la eficacia y los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Se considera que es apropiado el tratamiento en las siguientes circunstancias: adulto con ARN viral detectable en el suero que presenta una biopsia con signos de hepatitis crónica y fibrosis, cuya enfermedad hepática está compensada con parámetros hematológicos y bioquímicos aceptables que acepta el tratamiento y no tiene contraindicaciones.

Aparte de la biopsia hepática que es el *gold estándar* para medir el grado de fibrosis, detectar si hay hepatitis crónica, crónica activa, o cirrosis, se puede explorar el grado de fibrosis con unos índices basados en pruebas bioquímicas: son el APRI y Forns (IF) que se basan en datos bioquímicos y hematológicos como: recuento de plaquetas, colesterol, gammaglobulinas, actividad de protrombina, AST, ALT y GGT. En concreto el IF se calcula según la fórmula $[7,811 - 3,131 \times \ln(\text{número de plaquetas}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{edad}) - 0,014 \times (\text{colesterol})]$ y el APRI se calcula [número de veces el valor normal de AST/plaquetas $\times 10^9 \times 100$].

Los pacientes se clasifican según el resultado de acuerdo con los puntos de corte propuestos por Wai y Forns^{15,16}:

- APRI <0,5 o IF <4,2 (fibrosis leve).
- APRI >1,5 o IF >6,9 (fibrosis severa).

Para medir la fibrosis del hígado también se utiliza la Elastografía impulsional que mide la elasticidad de los tejidos mediante ultrasonidos y que se denomina fibroscan. El dispositivo se compone por una placa de ultrasonidos acoplada a un sistema de elastometría. Funciona mediante un impulso mecánico que se aplica a la superficie cutánea que inicia la propagación de una onda elástica, cuya velocidad se mide mediante ondas ultrasónicas. El examen consiste en diez medidas, es simple y rápido. Cada medida, inequívoca, se expresa con una cifra en kPa. El paciente debe estar en posición decúbito dorsal con el brazo en abducción máxima. La velocidad de las ondas depende de la dureza de los tejidos que atraviesa, y la dureza del hígado se relaciona con el grado de fibrosis.

El tratamiento estándar de la hepatitis por VHC es interferón pegilado con ribavirina. Otros tratamientos que han sido ensayados incluyen: interferón estándar con o sin ribavirina, interferón pegilado en monoterapia y tratamientos nuevos que actúan directamente frente a VHC.

La combinación de interferón pegilado y ribavirina se ha mostrado superior al interferón en monoterapia y a la combinación de interferón estándar con ribavirina. La duración del tratamiento depende del genotipo. Genotipos 1 y 4 tienen un índice de respuesta menor y requieren tratamientos más largos (48 semanas) que los pacientes con genotipos 2 y 3.

Recientemente se han propuesto nuevos tratamientos como el telaprevir que es un péptido mimético (HCV NS3/4A) inhibidor de una serinproteasa que, asociado a interferón pegilado y ribavirina puede aumentar el número de pacientes que alcancen SVR hasta un 67 o 73% (dependiendo la pauta empleada) disminuyendo también las recidivas hasta alrededor del 10%⁴. Comparado frente al tratamiento convencional donde el porcentaje de pacientes que alcanzan SVR es de aproximadamente un 44% aunque se puede producir hasta un 28% de recidivas.

Seguimiento de la respuesta al tratamiento

Durante el tratamiento se usa la carga viral para determinar si el paciente está respondiendo al tratamiento y la probabilidad de erradicar el virus. En general cuanto más pronto el ARN se vuelva indetectable con el tratamiento, es más probable erradicar el virus.

Se usan diferentes términos para describir la respuesta a la terapia antiviral en pacientes con infección crónica por VHC.

- **Respuesta virológica rápida (RVR)** cuando el ARN de VHC se hace negativo después de 4 semanas de tratamiento y si se mantiene negativo hasta 12 semanas se conoce como respuesta virológica rápida extendida (eRVR).
- **Respuesta virológica precoz (early) (EVR)** que consiste en la reducción de al menos 2 log₁₀ en ARN, cuando es parcial, o negatividad, completa, en 12 semanas de tratamiento.
- **Respuesta virológica retrasada** "respondedores lentos" el ARN se negativiza a las 24 semanas en pacientes que no alcanzan una completa EVR.
- **Respuesta a final del tratamiento (EOT):** ARN negativo al final del tratamiento.
- **Respuesta virológica sostenida (SVR)** ausencia de ARN detectable por PCR a los seis meses de finalizar el tratamiento.

Como casi cualquier fármaco el tratamiento antiviral no es inocuo, existen **efectos colaterales del tratamiento**. Se observan en al menos el 80% de los pacientes que reciben la terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina e incluyen: síntomas gripales, anemia, neutropenia, trombocitopenia, rash, pérdida de cabello, alteración en el tiroides, depresión, fatiga, irritabilidad, tos no productiva, disnea, hemorragias retinianas, teratogenia y exacerbación de enfermedades autoinmunes.

La obtención de SVR depende del grado de cumplimiento del tratamiento. La reducción de la dosis de los medicamentos antivirales o su interrupción debido a los efectos colaterales puede comprometer el resultado final.

La investigación de nuevas terapias está orientada a aumentar el porcentaje de pacientes en SVR y disminuir la incidencia de los efectos colaterales. Las principales dianas de la mayoría de los nuevos tratamientos son proteínas que intervienen en el ciclo vital de replicación del virus (NS2/3 autoproteasa, NS3/4 serinaproteasa, NS3 ARN helicasa...). Otra línea de trabajo es frente a proteínas del huésped esenciales para la replicación viral.

Factores predictores de la respuesta al tratamiento

Existen factores virales, del paciente y del tratamiento que influyen sobre la probabilidad de erradicar el virus:

- Genotipo del VHC (los genotipos 2 y 3 son mejor respondedores que el 1 y 4).
- Carga viral al inicio (<600 000-800 000).
- Raza (los blancos americanos tienen mejor respuesta que los negros y latinos).
- Factores genéticos del huésped (polimorfismos en IL28B).
- La combinación de interferón pegilado y ribavirina mejor resultado.
- Adherencia al tratamiento.

Respecto a los factores genéticos del huésped anteriormente citados el polimorfismo en la región del gen de la interleuquina localizado en el cromosoma 19 está implicado en la resistencia a virus y es regulado por interferón. Es un potente predictor independiente de la respuesta a virus.

Se ha comprobado que la frecuencia del polimorfismo CC en pacientes con VHC de genotipo 1 es de aproximada-

mente 37% el CT es de un 50% y el TT de un 12%. Numerosos estudios han mostrado que pacientes portadores del polimorfismo CC en rs12979860 tienen una SVR mayor que pacientes portadores de CT o TT, se ha asociado con el aclaramiento del virus VHC por efecto del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina⁵. Comparado con otros factores genéticos como la raza se ha comprobado que la *odds ratio* para alcanzar SVR de polimorfismo IL28B (CC frente al resto) era mayor que la comparación raza caucásica frente a africana o hispana frente a africana⁶. Se ha probado la efectividad de tratamientos acortados (16 semanas [genotipos 2 y 3] o 24 semanas [genotipo 1]) observándose que en pacientes con carga viral inicial de <400 000 UI/ml⁷ y cuando se producía RVR⁸, la efectividad era comparable. Se ha propuesto que el polimorfismo de la IL28B podría ser una guía para personalizar el tratamiento en casos de infección con VCH de genotipo 2 y 3 que no alcanzan RVR alargando la duración del mismo⁹. De igual forma se podrían hacer tratamientos más cortos cuya efectividad sería necesario determinar, esto reduciría el coste y la incidencia de efectos adversos asociados al tratamiento⁶.

También se ha relacionado con la presentación clínica, es más probable el aclaramiento del virus en pacientes con hepatitis aguda por VHC sintomática y con el polimorfismo CC¹⁰.

De lo anteriormente expuesto se deduce la importancia que tendría poder disponer de herramientas que permitieran hacer un tratamiento personalizado. Una de las herramientas podría ser el conocer el polimorfismo rs12979860 siempre y cuando se realicen ensayos clínicos que demuestren una efectividad comparable del tratamiento corto a la pauta clásica o convencional.

En los últimos años se han desarrollado métodos que permiten analizar los efectos de la aplicación de nuevas tecnologías. La evaluación económica de tecnologías sanitarias es el conjunto de herramientas que tienen como finalidad examinar las consecuencias que tiene la utilización de una determinada tecnología sobre el individuo y la sociedad en su conjunto. Puede ayudar en la toma de decisiones a nivel de Gestión Sanitaria. Permite comparar una nueva tecnología, en principio más efectiva, frente a la tecnología de referencia o de uso habitual, teniendo en cuenta el aumento de la efectividad y la repercusión en los costes.

Agencias oficiales como la National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) que evalúan las nuevas tecnologías utilizan como herramienta de valoración el cálculo de la **razón coste efectividad incremental (RCEI)**. Aunque no es un dato oficial, es conocido el umbral de C/E utilizado por NICE (£20K – £30K por AVAC), de esta forma aquellas tecnologías cuyo coste es inferior al umbral son recomendadas para su financiación, como tecnologías coste/efectivas. Se define el RCEI como el coste adicional de la intervención más cara (generalmente la nueva) al compararse con la intervención menos cara (la de uso), dividido por la diferencia en los efectos o resultados de los pacientes entre las intervenciones. Expresado mediante fórmula sería: $RCEI = C(s) - C(e) / E(s) - E(e)$.

Este estudio se ha planteado asumiendo que se confirmara en ensayos clínicos la efectividad del tratamiento corto en los pacientes con el genotipo CC en el polimorfismo rs12979860.

Objetivos

EL objetivo de este trabajo es analizar la posible repercusión de la incorpora-

ción de la prueba para detectar los polimorfismos en rs12979860 en el marco teórico de que la identificación de los pacientes con hepatitis C con el genotipo CC permitiría que estos realizaran el tratamiento durante 24 semanas en vez de 48 de la pauta convencional.

Para ello, primero se analizarán las características de la población infectada por VHC de nuestra área. Los pacientes se localizarán porque se les haya dosificado la carga viral del VHC, o porque hayan sido tratados de hepatitis VHC en nuestro centro (desde enero de 2009 a marzo de 2011). Se evaluarán los costes ocasionados por la enfermedad desde una perspectiva sanitaria.

Material y métodos

El polimorfismo rs12979860 en la IL28b se ha analizado mediante el método descrito por Galmozi *et al.* en 2010 modificado¹¹. Brevemente, se han amplificado mediante técnica de PCR en dos tubos los dos alelos utilizando un cebador en la zona flanqueante a la zona de interés y otro cebador específico de alelo diseñado en dirección opuesta y en combinación con el cebador común. La especificidad de la unión la da un error introducido deliberadamente cerca del extremo 3' del cebador específico. La separación de los alelos (CC, CT o TT) se ha realizado por electroforesis.

Para el estudio descriptivo de la población se han obtenido los datos de las cargas virales y genotipo del virus de la hepatitis C procesados durante el periodo desde enero de 2009 hasta marzo de 2011 del SIL Omega 3000 y del Centrix®. La determinación de carga viral se ha realizado por PCR tiempo real (Taqman) de Roche Diagnostics. El genotipado del VHC se ha

realizado en el laboratorio externo concertado mediante técnica de RT-PCR con Hibridación inversa (CIC hasta 2003 y Balagué Center después).

Se ha calculado la incidencia a partir de los pacientes nuevos con ARN positivo cada año. Se ha estimado la prevalencia a partir de los datos de todo el periodo considerando que los pacientes con infección conocida se habrán hecho al menos un control en este periodo.

Farmacia Hospitalaria ha proporcionado una relación con todos los pacientes tratados por infección por VHC, especificando el preparado farmacológico, la dosis administrada y el intervalo temporal.

Estos datos han sido cruzados con el SIL, se han seleccionado los datos del primer valor de carga de ARN positivo de VHC (fecha y dosificación) lo que ha permitido obtener, de forma aproximada, la fecha del diagnóstico.

Todas las dosificaciones previas a 2008 se han realizado en un laboratorio concertado mediante PCR cuantitativa, algunas dosificaciones son de 1998.

Además, para ver la respuesta al tratamiento, se han seleccionado las cargas virales realizadas durante el periodo desde enero de 2009 hasta marzo de 2011 en nuestro centro.

Para el estudio de Costes se han analizado los datos de consumos de fármacos para tratamiento de hepatitis C durante el mismo periodo, por fármaco y costes por año.

También se han recogido todos los ingresos relacionados con la hepatitis: días de ingreso, las pruebas realizadas y precios de los GRD's.

Para la evaluación económica de la prueba "polimorfismos IL28B" se ha construido un modelo de decisión sobre una cohorte hipotética de 10 000 pacientes seguidos durante 25 años utilizando datos de la literatura sobre probabilidades de transición, costes de estado y utilidades de los diferentes estados de salud relacionados con la infección del VHC¹². Estos datos se presentan en la tabla 1. Los estados analizados han sido: paciente en remisión, hepatitis crónica leve, hepatitis crónica moderada, cirrosis, ascitis, ascitis refractaria, hemorragia por varices, encefalopatía, hepatocarcinoma, trasplante y muerte.

La efectividad del tratamiento de referencia ha sido tomada de la bibliografía asumiendo que la alternativa 2 tendría la misma⁴.

El **coste del tratamiento** convencional se ha calculado a partir de los datos de nuestro centro (48 semanas de tratamiento para un paciente de 80 Kg de peso 12 319 €). El coste de la alternativa 2, a partir de la prevalencia del polimorfismo CC (37%), que recibiría un tratamiento de la mitad de coste al que hay que añadir el coste de la prueba genética (39 €/u). Como en principio se parte de una hipótesis en la que la efectividad de ambos tratamientos es el mismo (incremento de efectividad 0) no se necesitaría calcular la razón coste efectividad, bastaría con el coste.

Para poder calcular RCEI hemos sustituido la efectividad media bibliográfica por los valores extremos del intervalo de confianza de un estudio publicado recientemente (38,7-48,9%)⁴ y se han calculado dos RCEI. Una en la que la alternativa 1 tiene la efectividad de 38,7% y la alternativa 2 el 48,9%; y otra en la que la alternativa 1 tiene la efectividad del 48,9% y la alternativa 2 el 38,7%.

Tabla 1. Probabilidades de transición, costes de estado y utilidades de los diferentes estados de salud relacionados con la infección del VHC bibliográficos¹²

Alternativa 1		Alternativa 2		Parámetros comunes	
Probabilidades		Probabilidades		Descuento	0,03
Premision1	0,48	Premision2	0,48		
PsanHepCronLev1	0,52	PsanHepCronLev2	0,52	Costes estado	
PHepLevLev1	0,957	PHepLevLev2	0,957	Csano	0
PHepLevMod1	0,041	PHepLevMod2	0,041	CHepCronLev	350,4
PHepLevRem1	0,002	PHepLevRem2	0,002	CHepCronMod	418,3
PHepModMod1	0,926	PHepModMod2	0,926	CCirrosisComp	498,8
PHepModCirr1	0,073	PHepModCirr2	0,073	CCirrosisRef	
PHepModHepatoCa1	0,001	PHepModHepatoCa2	0,001	Cascitis	5220,1
PCirrCirr1	0,945	PCirrCirr2	0,945	Cascitisref	10276,6
PCirrAsc1	0,025	PCirrAsc2	0,025	CHemoVar	7020,7
PCirrHemVari1	0,011	PCirrHemVari2	0,011	Cencefalo	35033,4
PCirrEncef1	0,004	PCirrEncef2	0,004	CHepatoCa	6842,8
PCirroHepatoCa1	0,015	PCirroHepatoCa2	0,015	Ctrasplante	44855,8
PAscAsc1	0,82	PAscAsc2	0,82	Cdepen	200
PAscAscRef1	0,07	PAscAscRef2	0,07	Cmuerto	0
PAscMue1	0,11	PAscMue2	0,11	Utilidades	
PAscRefAscRef1	0,67	PAscRefAscRef2	0,67	Usano	1
PAscRefMue1	0,33	PAscRefMue2	0,33	UHepCronLev	0,98
PHemoVarHemoVar1	0,6	PHemoVarHemoVar2	0,6	UHepCronMod	0,92
PHemoVarMue1	0,4	PHemoVarMue2	0,4	UCirrosisComp	0,82
PEncefaEncefa1	0,32	PEncefaEncefa2	0,32	Uascitis	0,75
PEncefaMue1	0,68	PEncefaMue2	0,68	Uascitisref	0,52
PHepatoCaHepatoCa1	0,13	PHepatoCaHepatoCa2	0,13	UHemoVar	0,55
PHepatoCaTrasp1	0,01	PHepatoCaTrasp2	0,01	Uencefalo	0,53
PHepatoCaMue1	0,86	PHepatoCaMue2	0,86	UHepatoCa	0,55
PTraspTras1	0,79	PTraspTras2	0,79	Utrasplante	0,5
PTraspMue1	0,21	PTraspMue2	0,21		

También utilizamos el modelo para calcular el coste máximo de un nuevo tratamiento con efectividad del 70% (telaprevir) para no sobrepasar el umbral establecido por NICE.

Resultados

Características de la población

Durante el periodo de estudio se han dosificado 2062 ARN del VHC. 1070 muestras fueron negativas, 52 obtuvieron un resultado inferior a 15 UI/mL y

el resto presentaron valores en un rango de 16 a 69 000 000 UI/mL (mediana 1 250 000).

Las 2062 muestras correspondieron a 940 pacientes, 37% mujeres con media de 52 años de edad (DE 18,9), 63% varones con una media de edad de 48 años (DE 14,7). 430 pacientes tuvieron ARN viral detectable en suero en algún momento del estudio.

Estos datos nos permiten estimar una prevalencia aproximada en nuestra población de infección diagnosticada

por VHC entre 0,27-0,12%, según nos refiramos a todos los pacientes a los que se les ha solicitado el estudio o solo aquellos que han sido positivos al VHC.

En cuanto a la frecuencia en el seguimiento, a estos pacientes se les ha realizado desde una dosificación hasta 17 en el periodo analizado. 51 pacientes han mantenido valores indetectables durante todo el periodo de estudio en tres o más análisis. El máximo de dosificaciones con resultado indetectable en un mismo paciente ha sido de nueve.

En cuanto a los casos nuevos durante 2010 se procesaron peticiones de VHC con resultado positivo a 137 pacientes nuevos y en los tres primeros meses de 2011 a otros 29. Por lo que podemos estimar de forma aproximada que la incidencia fue de 39 y 33 casos nuevos por 100 000 habitantes año en 2009 y 2010, respectivamente.

Respecto al genotipo del virus se han procesado 115 muestras de pacientes, el 72% han sido varones, obteniéndose los resultado presentados en la tabla 2 (en 17 pacientes no fue posible por ser indetectable y en otros dos no hemos tenido acceso al mismo).

La frecuencia del polimorfismo IL28B en los estudios preliminares de nuestra población se presenta en la tabla 3.

Características de los pacientes tratados por infección con VHC

Han sido tratados 104 pacientes, 52 procedentes del servicio de digestivo y otros 52 de la unidad de infecciosas. En cuanto al sexo, 74 pacientes tratados fueron varones con media de edad de 47 años y el resto mujeres con edad media de 51 años. 15 pacientes estaban coinfectados por VIH (14,4% IC 95% 8,8-22,8).

Los pacientes tratados fueron diagnosticados entre octubre de 1998 hasta febrero del 2011 (mediana mayo de 2006). En cuanto a las dosificaciones de ARN de VHC en el diagnóstico, no hemos tenido acceso a los datos de 21 pacientes. En el resto la dosificación inicial varió desde 217 UI/mL a 11 200 000 (mediana 963 000).

Respecto al genotipo del virus en 28 pacientes no consta solicitud, los resultados del resto se encuentran reflejados en tabla 4.

De los 102 pacientes tratados 28 han tenido desaparición del ARN viral. El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la desaparición del virus ha sido entre uno y seis meses. Diez pacientes tratados tuvieron ARN indetectable desde el primer control, lo que induce a pensar que ya estuvieran en tratamiento con anterioridad a la fecha de inicio del estudio.

Tabla 2. Genotipo del virus

Genotipo	Frecuencia abs	Frecuencia (%)	Ic 95%
1	66	67	57,0-76,3
2	1	1	0,05-6,36
3	21	21,4	14,04-31,1
4	7	7,1	3,16-14,65
5	1	1	0,05-6,36

Tabla 3. Frecuencia del polimorfismo IL28B en los estudios preliminares de nuestra población

IL-28B	Frecuencia	Frecuencia (%)	IC 95%
C/C	15	36,7	23,0-52,0
C/T	21	51,2	36,1-66,2
T/T	5	12,2	25,0

Resultado del estudio de costes

Respecto a los **costes de Laboratorio** para el seguimiento de pacientes con ARN VHC solicitado se describen en la tabla 5.

En cuanto al coste de laboratorio por paciente se reflejan en la tabla 6 y 7 la distribución de costes por paciente que son muy diferentes de unos pacientes a otros, no solo de los pacientes infectados (tabla 6) como tratados (tabla 7).

El gasto en **Farmacia** durante este periodo ha supuesto un coste de ribavirina de 40 455,65 €, y en las diferentes presentaciones de interferón alfa pegilado de 501 263,31 €. Se ha repartido el coste por año de la siguiente forma: 250 029,69 año 2009; 243 220,20

año 2010 y 48 594,59 hasta marzo de 2011.

En cuanto al coste de fármacos por paciente tratado, se ha distribuido como en la tabla 8. El gasto total por presentación farmacéutica se muestra en la tabla 9.

Consultado con el Servicio de Farmacia Hospitalaria el coste del tratamiento habitual sería 12 319 € (fármacos necesarios para pauta convencional durante 48 semanas en un paciente de 80 kg). Este sería el coste de la alternativa 1 o tratamiento convencional.

El coste de la alternativa 2 sería el precio de la prueba polimorfismos IL28B (300 URVs) 39 € más el coste del tratamiento, teniendo en cuenta que a un 37% de los pacientes (los de genotipo

Tabla 4. Genotipo del virus en los pacientes estudiados

GENOTIPO	Frecuencia	Frecuencia (%)	IC 95%
1	48 (dos coinfectados 1+ 4e y 1+3)	68,6	56,2-70,8
2	1	1,4	0,1-6,0
3	13	18,6	10,6-30
4	7	10	4,4-20,2
5	1	1,4	0,1-6,0

Tabla 5. Costes de Laboratorio para el seguimiento de pacientes con ARN VHC

Pacientes	Pruebas	Coste €
Con solicitud de ARN (937)	207 280	516 254,5
Con ARN positivo (430)	93 137	277 222,6
Con tratamiento (102)	28 813	99 820,1

Tabla 6. Coste de laboratorio por paciente infectado

Percentil 2,5	Percentil 50	Percentil 97,5
71,5 €	372 €	2134,8 €

Tabla 7. Coste de laboratorio por paciente tratado

Percentil 2,5	Percentil 50	Percentil 97,5
276,9 €	990,9 €	2461,7 €

Tabla 8. Coste de fármacos por paciente

Percentil 2,5	Percentil 50	Percentil 97,5
102,125 €	4391,14 €	13 011,66 €

CC) se les haría un tratamiento de 24 semanas, y al resto la duración normal el coste medio sería 10 038,32 €.

Análisis de costes de hospitalización

Hemos cruzado los datos de los pacientes a los que se les ha dosificado el ARN del VHC con los de ingresos de CMBD. 53 pacientes a los que se les ha dosificado ARN de VHC han ingresado durante este periodo, por causas relacionadas con enfermedad hepática. Los ingresos han durado desde 0 días (para realización de una endoscopia que requirió ingreso) hasta 75 días. En

la tabla 10 se recogen los diagnósticos principales al alta de los 53 pacientes. Respecto a los días de ingreso han sido con la distribución que se muestra en la tabla 11.

Las causas de ingreso se describen por GRDs su frecuencia y tarifa (tabla 12).

Los costes originados por los ingresos de pacientes a los que se les había solicitado dosificación de VHC ascendieron a 266 413,09 €. Solo 33 ingresos correspondieron a pacientes con ARN positivo durante el estudio, los diagnósticos se describen en la tabla adjunta y cuyo coste alcanzó 136 123,68 € (tabla 13).

No se reflejan los costes de consultas por no estar en la contabilidad analítica.

Evaluación económica de la incorporación de la prueba polimorfismo IL28B

Resultados de la evaluación económica

En primer lugar presentamos los datos de la matriz del árbol de decisión del

Tabla 9. Gasto total por presentación farmacéutica

Fármaco	Importe total
NEUPOGEN 30 MU JER PREC 0,5 ML E/1	125,5
PEGASYS 135 MCG JERINGA PRECARGADA ENVASE 4	20 721,4
PEGASYS 180 MCG JERINGA PRECARGADA ENVASE 4	420 264,9
PEGINTRON 100 MCG PLUMA PRECARGADA ENVASE 1	10 742,4
PEGINTRON 120 MCG PLUMA PRECARGADA ENVASE 1	25 277,9
PEGINTRON 150 MCG PLUMA PRECARGADA ENVASE 1	11 622,7
PEGINTRON 50 MCG PLUMA PRECARGADA ENVASE 1	494,7
PEGINTRON 80 MCG PLUMA PRECARGADA ENVASE 1	12 139,2
REBETOL 200 MG CAPS E/140	940,5
REBETOL 200 MG CAPS E/168	39 080,7
RIBAVIRINA 200 MG CAPS E/168	434,5

Tabla 10. Diagnósticos principales al alta por causas relacionadas con enfermedad hepática

Diagnóstico Inicial (CIE9)	Número de pacientes
Coma hepático	10
Cirrosis hepática no alcohólica	10
Cirrosis hepática alcohólica	6
Hipertensión portal	5
Hepatitis crónica no especificada	5
Otras alteraciones hepáticas especificadas	4
Necrosis hepática aguda y subaguda	4
Hepatitis sin especificar	3
Hepatitis alcohólica aguda	3
Enferm. hepática crónica neom no alcohólica	2
Alteración hepática no especificada	1

tratamiento convencional (figura 1). Como en este estudio se ha asumido que la efectividad sería la misma, el árbol para la alternativa 2 tendría las mismas probabilidades de transición.

Como se ha asumido que la efectividad de ambas alternativas es la misma no se puede calcular la RCEI porque $E(s)-E(e)$ sería igual a 0. Solo habría que comparar los costes y la tecnología recomendable sería, como no, la más barata.

Para poder calcular el RCEI nos hemos apoyado en que en cualquier ensayo clínico la efectividad medida no sería la misma si se volviera a repetir el mismo sino que variaría en un rango que podemos estimar a través de IC 95%.

Tabla 11. Duración del ingreso por Servicio

Días ingreso	Servicio
1	Cirugía General
452	Digestivo
18	Infeciosas
7	Geriatría
18	Medicina Interna
97	Nefrología
66	UCI Polivalente

Si sustituimos la efectividad media por los valores del intervalo de confianza y aplicamos los datos expuestos en la tabla 14, el RCEI del supuesto 1 quedaría como aparece en la tabla 15.

La alternativa 2 sería dominante, menos coste y más efectividad.

Tomando los valores de efectividad del tratamiento contrarios (tabla 16), Los cálculos de la RCEI se presentan en la tabla 17.

La alternativa 2 sería igualmente de menos coste aunque también sería menos efectiva. Elegir el tratamiento convencional (más caro) costaría 55 949 € por año de vida ganado. Este valor supera el valor de aceptabilidad establecido por NICE.

Con este modelo hemos evaluado otro tratamiento con diferente efectividad, el Telaprevir¹, que tiene una efectividad del 70%⁴ (tabla 18).

Para su aceptabilidad, según umbral establecido por NICE (<30 000 €), en este supuesto no debería superar los 6400 € (a añadir a 12 319 € del tratamiento convencional).

Tabla 12. Principales GRD's como causa de ingreso en pacientes con dosificación de ARN de VHC.

GRD	Descripción	Tarifa	Peso	Número
200	Procedimiento diagnóstico hepatobiliar excepto por neoplasia maligna	6.730,82 €	1,6181	1
201	Otros procedimientos quirúrgicos hepatobiliares o de páncreas	9.769,33 €	2,3486	1
202	Cirrosis y hepatitis alcohólica	3.624,43 €	0,8713	13
205	Trastornos de hígado exc. N. maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica con cc	3.413,76 v	0,8207	13
206	Trastornos de hígado exc. N. maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica sin cc	2.293,99 €	0,5515	14
557	Trastornos hepatobiliares y de páncreas con cc mayor	7.383,43 €	1,7750	11
468	Procedimiento quirúrgico extensivo sin relación con diagnóstico principal	12.666,13 €	3,0450	1
714	HIV con diagnóstico relacionado significativo	4.442,01 €	1,0679	1

Discusión

En este trabajo se ha puesto en práctica una herramienta que se ha hecho fundamental en el mundo sanitario actual, la **evaluación económica**. No se ha pretendido diseñar un modelo perfecto, pero ha servido para constatar la dificultad que representa su elaboración. La parte más sencilla, el análisis de costes entraña serias dificultades porque hoy en día en los centros sanitarios se registran todos los procedimientos pero todavía esa información no se explota lo suficiente para poder

estimar los costes totales de la enfermedad desde la perspectiva Sanitaria y menos aún si se quiere diferenciar los diferentes estadios de la enfermedad. La valoración de las utilidades es aún más compleja y en muchos estudios de coste efectividad no las describen con suficiente detalle.

Respecto a los resultados que hemos obtenido de prevalencia son similares a las tasas de seroprevalencia encontradas por otros autores del 0,6% en Alemania, 0,8% en Canadá, 1,1% en Francia y Australia, 1,8% en los EE.

Tabla 13. Diagnósticos principales (CIE9) como causa de ingreso en pacientes con ARN de VHC detectable

Pacientes (n)	D. principal	Título
6	070.54	Hepatitis C crónica sin mención de coma hepático
3	571.2	Cirrosis hepática alcohólica
5	571.40	Hepatitis crónica no especificada
7	571.5	Cirrosis hepática no alcohólica
1	571.9	Enferm. hepática crónica neom no alcohólica
7	572.2	Coma hepático
2	572.3	Hipertensión portal
1	573.8	Otras alteraciones hepáticas especificadas

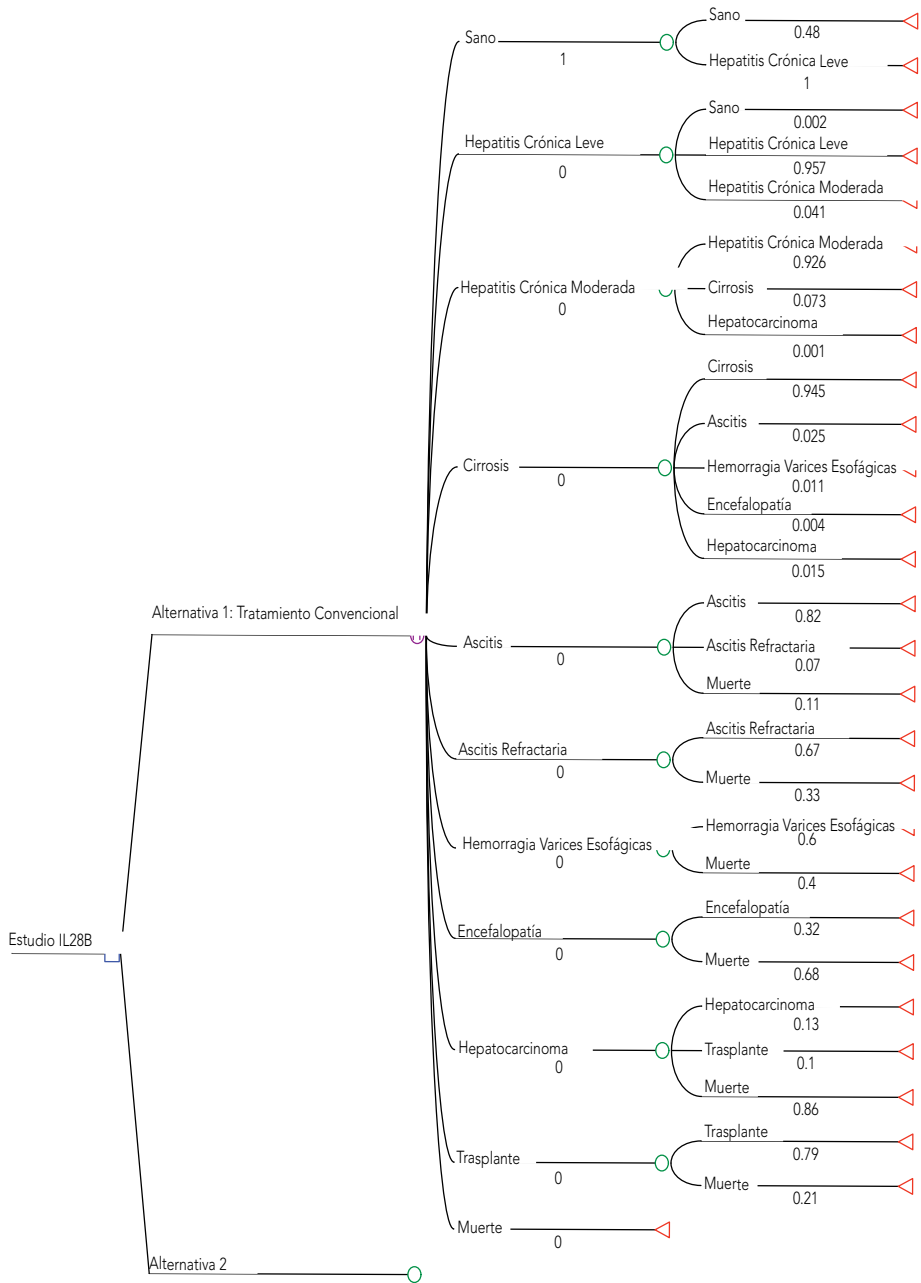


Figura 1.

Tabla 14.

Alternativa 1 Convencional		Alternativa 2 Evaluada	
Probabilidades		Probabilidades	
PRemisión1	0,387	PRemisión2	0,489
PsanHepCronLev1	0,613	PsanHepCronLev2	0,511

UU., y 1,5% a 2,3% en Japón¹³. Aunque son muy inferiores a la publicadas en EE. UU.¹⁴ que presentan cifras de 0,3 casos por 100 000 habitantes. Las diferencias podrían ser atribuidas a la forma en que se han estimado a partir de la premisa de que los pacientes diagnosticados se someten a controles periódicos para evaluar la actividad de la infección.

Debido a que la medición directa de la incidencia de la infección por VHC es poco práctica, los investigadores han recurrido a modelos matemáticos para inferir tendencias acerca de la incidencia. Los cálculos para los EE. UU. revelaron un periodo de baja incidencia (0,44 por 100 000) antes de 1965, un periodo de incidencia en aumento entre 1965 y 1980 y otro de elevada incidencia en los años ochenta (100-200 por 100 000)¹³ Como se puede observar nuestros resultados estimados a partir de los casos de nuevos seropositivos están en consonancia con los observados en los años 80 y contrastan con los que han obtenido en EE. UU. actualmente donde la incidencia es 100 veces menor. Esto puede deberse por un lado, al método de detección (algún paciente diagnosticado puede haber pasado más de un año sin hacer seguimiento) o por movi-

mientos de población con la llegada de sujetos desde zonas de mayor prevalencia de infección.

Tanto los pacientes seropositivos como los tratados presentaron una mayor frecuencia de varones con una edad ligeramente inferior a las mujeres y el virus de genotipo 1 de forma predominante, lo que refleja las características habituales del virus en nuestro área. Las frecuencias de los polimorfismos CC CT y TT en nuestra población es muy similar a los datos encontrados en la bibliografía⁶.

Respecto a la coinfección con VIH nuestros resultados son similares a los de otros autores que lo encuentran en el 16 al 33% de los casos¹³.

Aparentemente los pacientes con virus del genotipo 1 son los que con más frecuencia han presentado negativización del ARN, lo que en principio parece que no concuerda con el hecho de que suele ser de peor pronóstico. Este hecho puede deberse a que los pacientes con genotipo 3 iniciaron el tratamiento en 2010, por lo que es lógico pensar que al menos en el 2009 tendrían resultados positivos. Además, hay que tener en cuenta que como en el estudio hemos analizado

Tabla 15. Cálculo de RCEI 1

Alternativa 1		Alternativa 2				
Coste	Efectividad	Coste	Efectividad	Coste increm.	Efect. increm.	RCEI 1
20 239 €	16,715 AVACs	17 787 €	16,752 AVACs	-2452 €	0,037 AVACs	-65 218 €/AVAC

Tabla 16.

Alternativa 1		Alternativa 2	
Convencional		Evaluada	
Probabilidades		Probabilidades	
PRemisión1	0,489	PRemisión2	0,387
PsanHepCronLev1	0,511	PsanHepCronLev2	0,613

Tabla 17. Cálculo de RCEI 2

Alternativa 1		Alternativa 2				
Coste	Efectividad	Coste	Efectividad	Coste increm.	Efect. increm.	RCEI 2
20 068 €	16,752 AVACs	17 958 €	16,715 AVACs	-2110 €	-0,037 AVACs	55 949 €/AVAC

datos de pacientes en diferentes fases de tratamiento el hecho de que solo hayamos encontrado un 28% de desaparición del ARN viral se debe a que son pacientes que no han terminado su tratamiento.

Respecto al estudio de costes solo se han reflejado los sanitarios, y no todos, ya que por ejemplo respecto a los tratamientos solo se han tenido en cuenta los costes variables debido a los fármacos y no los fijos. Tampoco se ha conseguido conocer los costes de las consultas que se registran pero no se contabilizan. Con los datos obtenidos no se puede calcular de forma independiente los costes de los diferentes estados de la enfermedad. Por otro lado tampoco se han tenido en cuenta costes no sanitarios otros como pérdidas laborales etc.

Respecto a la evaluación económica de la incorporación de la prueba polimorfismos de IL28B hay que tener en

cuenta que es un ejercicio teórico puesto que los datos de costes, probabilidades y utilidades han sido obtenidos de la bibliografía y sería necesario validarlos en nuestro medio. Por otro lado hemos solventado la igualdad teórica de efectividad en ambas alternativas con una argucia de tanteo con valores extremos del intervalo de confianza de un estudio sobre efectividad de un medicamento nuevo el telaprevir⁴. Está claro que ante efectividades idénticas lo eficiente y ético es seleccionar la más barata, sin necesidad de aplicar ningún modelo matemático. Por otro lado el modelo no incorpora hechos como la recidiva que puede ocurrir hasta en el 28% de los pacientes⁴.

Conclusiones

Es necesario que se realicen ensayos clínicos que permitan verificar la utilidad real de esta prueba en relación a

Tabla 18.

Alternativa 1		Alternativa 2	
Convencional		Telaprevir	
Probabilidades		Probabilidades	
PRemisión1	0,489	PRemisión2	0,70
PsanHepCronLev1	0,511	PsanHepCronLev2	0,30

la posible personalización del que analicen la repercusión de acortar el tratamiento en pacientes portadores del polimorfismo favorable (CC) o si aquellos que presentan los polimorfismos desfavorables se verían beneficiados de un posible alargamiento.

Agradecimientos

Mi gratitud para los profesores del curso "Diploma en Evaluación Económica de Pruebas de Laboratorio" especialmente a Javier Barreiro y a Javier Mar. También quiero dar las gracias a Fernando Mateos por su ayuda en la revisión del tema de la hepatitis C, a María Rosa Ortiz por la información de la farmacia, a Adelaida González por la facilitación de los datos de CMBD y a María Hoyos por su ayuda con los datos de costes de pruebas y GRD's.

Bibliografía

1. Chopra S. Overview of the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Editor Adrian M Di Bisceglie, MD. Deputy Editor: Anne C Travis, MD, MSc, FACG. En UpToDate: Last literature review version 19.1: enero 2011 | This topic last updated: mayo 24, 2011 . Consultado en junio de 2011.
2. Chopra S. Patient selection for antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection. Section Editor: Adrian M Di Bisceglie, MD. Deputy Editor Anne C Travis, MD, MSc, FACG. Last literature review version 19.1: enero 2011 | This topic last updated: mayo 24, 2011 En UpToDate. Consultado en junio de 2011.
3. Di Bisceglie AM. Predictors of a sustained virologic response following treatment with peginterferon and ribavirin for chronic hepati-

tis C virus infection. Section Editor: Sanjiv Chopra Deputy Editor: Anne C Travis, MD, MSc, FACG. Last literature review version 19.1: enero 2011 | This topic last updated: mayo 24, 2011. En UpToDate. Consultado en junio de 2011.

4. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2011 Jun 23;364(25):2405-16.
5. Lin CY, Chen JY, Lin TN, Jeng WJ, Huang CH, Huang CW, Chang SW, Sheen IS. IL28B SNP rs12979860 is a critical predictor for on-treatment and sustained virologic response in patients with hepatitis C virus genotype-1 infection. *PLoS One.* 2011 Mar 30;6(3):e18322.
6. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010; 139:120.
7. Hartwell D, Jones J, Baxter L, Shepherd J. Peginterferon alfa and ri-

- bavirin for chronic hepatitis C in patients eligible for shortened treatment, re-treatment or in HCV/HIV co-infection: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011 Apr; 5(17):i-xii, 1-210.
8. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Staufer K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008 Aug;135(2):451-8. Epub 2008 May 27.
 9. Mangia A, Thompson AJ, Santoro R, Piazzolla V, Tillmann HL, Patel K, Shianna KV, Mottola L, Petruzzellis D, Bacca D, Carretta V, Minerva N, Goldstein DB, McHutchison JG. An IL28B polymorphism determines treatment response of hepatitis C virus genotype 2 or 3 patients who do not achieve a rapid virologic response. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):821-7, 827.e1.
 10. Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, Lokhnygina Y, Kullig U, Göbel U, Capka E, Wiegand J, Schiefke I, Güthoff W, Grüngreif K, König I, Spengler U, McCarthy J, Shianna KV, Goldstein DB, McHutchison JG, Timm J, Nattermann J; German Anti-D Study Group. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology*. 2010 Nov;139(5):1586-92, 1592.e1. Epub 2010 Jul 14.
 11. E. Galmozzi, B. Del Menico, R. Rametta, P. Dongiovanni, A. L. Fracanzani, L. Benedan, V. Borroni, P. Maggioni, S. Fargion, L. Valenti Department of Internal Medicine, Università degli Studi, Ospedale Maggiore A tetra-primer amplification refractory mutation system polymerase chain reaction for the evaluation of rs12979860 IL28B genotype. *Journal of Viral Hepatitis*, 2010 doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01349.
 12. Fonseca MC, Araújo GT, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2009 Jun;13(3):191-9.
 13. Shepard CW, Finelli L y Alter MJ. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection. *Lancet Infectious Diseases* 5(9):558-567, Sep 2005.
 14. Wasley A, Grytdal S, Gallagher K, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57(2):1.