



Marisa Graells Ferrer.

## Hepatitis C e interleukina 28B (IL28B). Estudio de coste/beneficio de su determinación y frecuencia de polimorfismos en nuestro entorno

Graells Ferrer M

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Universitario  
de Alicante. Alicante. España.

Dirección para correspondencia: graells\_mar@gva.es

### Resumen

**Introducción:** La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) representa un grave problema de salud global que afecta aproximadamente a 180 millones de personas en todo el mundo, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es un virus de gran diversidad genética, con 6 genotipos y más de 100 subtipos.

El Tratamiento Standard según (NIH) es una combinación de Interferón (INF)- (A o B) pegilado y Ribavirina<sup>8,9</sup>.

La complicación más frecuente de la enfermedad es la fibrosis hepática progresiva que desembocará en cirrosis y carcinoma hepatocelular, y la causa más frecuente de trasplante hepático.

Estas complicaciones suponen un gran número de ingresos hospitalarios y un importante coste económico. Se han hecho numerosos estudios sobre esto, de coste/efectividad, basándose en modelos de Markov y en estudios de los GRDs que provocan estos ingresos. Se intenta, también, encontrar factores modificadores de la enfermedad y del tratamiento, entre ellos están los relacionados con el interferón lambda (Interleukina 28B) (IL28B, OMIM 607402), que junto con otras interleukinas, juegan un papel importante en la modulación y resolución de los procesos víricos.

**Objetivos:** Incorporación de la determinación del polimorfismo rs12979860 IL28B a la cartera de Servicios del Hospital General de Alicante (HGUA) y costes de su determinación. Análisis de las frecuencias genotípicas en nuestra población. Análisis de costes de tratamiento de la Hepatitis C e implicación en la práctica clínica. Análisis de coste-efectividad mediante GRDs de ingresos hospitalarios por complicaciones.

**Resultados y discusión:** El polimorfismo de IL28 B más frecuente encontrado ha sido heterocigoto C/T (no respondedores), en un 55% de la población. De homocigoto C/C (individuos respondedores) el 26%. Homocigoto T/T (también no respondedores) el 18%.

Podemos calcular empíricamente el ahorro que supondría para el Hospital tener en cuenta este polimorfismo en cuanto a clasificar los individuos en “respondedores” y “no respondedores” y así modificar el tratamiento.

Teniendo en cuenta la proporción de los distintos genotipos encontrados en nuestra población, 1 73% serían “no respondedores” (55% C/T y 18% T/T, de la tabla 9). Es decir, 324 pacientes. Siguiendo las recomendaciones de las Sociedades Científicas y las guías de las consejerías de Sanidad de nuestro país, los pacientes del genotipo 1 han de tratarse, como mínimo, durante 48 semanas (1 año). Pero estos pacientes sabemos que son “no respondedores”, luego se debería plantear el no tratar con tratamiento estándar sino derivarlos hacia nuevas terapias, con las que ya se han encontrado resultados prometedores, y así aumentaríamos el% de éxito en la respuesta viral sostenida.

Coste medio tratamiento/año es de 9000 €. El ahorro total sería de 2 916 000 € por año.

Se ha hecho un análisis de los 20 GRDs más frecuentes en el grupo de pacientes con infección crónica de VHC. Los GRDs más frecuentes dentro de esos 20, corresponden a complicaciones de la Hepatitis C, cirrosis, neoplasias malignas del sistema hepatocelular o pancreático y enfermedades hepatobiliares.

En cuanto coste de estos ingresos, podemos ver que el GRD de mayor impacto económico resultó el 557 (trastornos hepatobiliares y de páncreas), aproximadamente 265 000 €, seguido del GRD 202 (cirrosis y hepatitis alcohólica), que fue de 157 000 €.

*Conclusión:* Podemos decir que es necesario incorporar el estudio del polimorfismo de IL28B en los pacientes infectados por VHC, con genotipo 1, con objeto de diferenciar claramente la posible eficacia del tratamiento. Así se evitarían ingresos correspondientes a complicaciones de la infección, con el gasto que supone para el Hospital. El tratamiento es necesario ajustarlo a los requerimientos individuales de cada uno, prolongándolo en el caso de individuos con genotipo C/C y desviando los del tipo C/T o T/T a nuevas terapias.

*Palabras clave:* Hepatitis C, Genotipos, Polimorfismos, Interleukina 28B, Coste-efectividad.

### **Hepatitis C and interleukin 28B (IL28B): Cost-benefit study of its determination and frequencies of polymorphisms in our environment**

#### **Abstract**

*Introduction:* Infection with hepatitis C virus is a serious global health problem affecting approximately 180 million people worldwide, according to estimates by the WHO. Virus is a large genetic diversity, with 6 genotypes and more than 100 subtypes.

According to NIH standard treatment is a combination of peg-interferon-alfa and ribavirin<sup>8,9</sup>.

The most common complication of the disease is progressive liver fibrosis that led to cirrhosis and hepatocellular carcinoma and the most common cause of liver transplantation.

These complications are a great number of hospital admissions and a significant cost. There have been numerous studies on this, cost-effectiveness, based on Markov models and studies of DRGs that cause these revenues. Trying to also find disease-modifying factors and treatment, among them are those related to the lambda interferon (IL28B, OMIM 607402), which, along with other interleukins, play an important role in modulation and resolution processes viral.

*Objectives:* Incorporation to General Hospital of Alicante of the determination of the polymorphism rs12979860 IL28B and assess its cost. Analysis of genotype frequencies in our population. Analysis of the cost of treating hepatitis C and involvement in clinical practice. Cost-effectiveness through DRGs of hospital admission for complications.

*Results and discussion:* The most common IL28B polymorphism was found heterozygous C/T (non-responders) in 55% of the population. Homozygous C/C (individual responders) 26%. Homozygous T/T (also nonresponders) 18%.

We can estimate empirically the savings for the Hospital would take account of this polymorphism in terms of classifying individuals into "responders" and "non-responders" to modify the treatment so.

Given the proportion of different genotypes in our population, 73% would be "nonresponders", 324 patients. Following the recommendations of scientific societies and guidelines of the Ministry of Health of our country, patients with genotype 1 must be at least 48 weeks (1 year). But these patients know that they are "nonresponders", then you should not try to raise the standard treatment but refer them to new therapies that have been found promising results, and thus, increase the% of success in sustained viral response.

Average cost/year is € 9,000 €. The total savings would be € 2,916,000 for year.

It has been an analysis of the 20 most frequent DRGs in the group of patients with chronic HCV infection. The most frequent DRG, between these 20, are complications of hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular malignancies system or pancreatic and hepatobiliary diseases.

As for the cost of these revenues, we can see that the DRG was the greatest economic impact 557 (hepatobiliary and pancreatic disorders), approximately 265,000, followed by DRG 202 (alcoholic cirrhosis and hepatitis) which was of 157,000.

*Conclusion:* We can say that is necessary to incorporate the study of polymorphism of IL28B in patients infected with HCV genotype 1, in order to clearly differentiate the possible efficacy of treatment. This would prevent revenue from complications of infection, the expense for the Hospital. Treatment is necessary to fit the individual requirements of each, longer in the case of individuals with genotype C/C and diverting the Type C/T or T/T to new therapies.

*Key words:* Hepatitis C, Genotypes, Polymorphisms, Interleukin 28B, Cost-effectiveness.

## Introducción

### Hepatitis C

La Hepatitis C es una enfermedad hepática compleja de gran importancia médica y social. La infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) representa un grave problema de salud global que afecta aproximadamente a 180 millones de personas en todo el mundo, según las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), localizándose la mayoría en el continente asiático (92 millones) seguido de África (28 millones) y de América (12,5 millones). En Europa el número de individuos afectados que se calcula es de unos 9 millones. La infección por VHC presenta una prevalencia del orden del 2,5%, lo que significa, en términos de población global, entre tres y cuatro millones de nuevas infecciones anuales. El VHC es uno de los principales responsables de enfermedad hepática en el mundo occidental: es causa de hepatitis agudas y crónicas cuya evolución puede tener como desenlace final un daño hepático permanente y carcinoma hepatocelular. De todas las infecciones agudas, que en muchas ocasiones pueden pasar desapercibidas por su clínica leve e inespecífica, un 85% evolucionan a hepatitis crónica. El 70% de los pacientes con viremia crónica desarrolla enfermedad hepática crónica, de los cuales un 10-20% desarrollará cirrosis.

Cientos de miles de personas fallecen cada año por fallo hepático o carcinoma hepatocelular por infección por VHC<sup>1,2</sup>.

### Datos epidemiológicos de Hepatitis C en España

Según la Guía de Práctica Clínica de la Hepatitis C, elaborada por la Consejería de Sanidad de Galicia y de aceptación nacional<sup>3</sup>, basándose en estu-

dios epidemiológicos, la prevalencia global en España oscila entre el 1 y el 2,6%, lo que supondría un número de personas infectadas entre 480 000 y 760 000.

Se aprecian, también, amplias diferencias geográficas, con una mayor afectación en las comunidades más urbanizadas (2,5% en Madrid y 2,6% en Cataluña) y menor en las menos urbanizadas (1,6% en Asturias). En la Comunidad Valenciana se estima que existen entre 44 000 y 123 000 portadores de dicho virus. Y estas cifras pueden variar significativamente si tenemos en cuenta que la mayoría de pacientes con hepatitis C crónica son asintomáticos<sup>4</sup>.

La distribución por edad es heterogénea también. Se obtienen dos picos, uno entre 30-45 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral y otro a los mayores de 65 años, atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990 o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975 que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso. Las diferencias por sexo son más notables entre 25-45 años, donde prevalece más en varones.

La influencia de la inmigración en la prevalencia de la Hepatitis C en España es muy alta. Entre asiáticos es entre 11-15% y entre subsaharianos el 8-17%. Los norteafricanos tienen una prevalencia del 1,9% (similar a los españoles). Los latinos solo el 0,4%<sup>2</sup>.

### Factores de riesgo

Los factores de riesgo de contagio del VHC son bien conocidos<sup>3,4</sup>. La vía parenteral constituye la forma más frecuente de transmisión, aunque en muchos casos los mecanismos implicados sean inaparentes. Los principales factores de riesgo asociados a la transmisión parenteral del VHC son:

- Adictos a drogas por vía parenteral.
- Transfusiones de sangre antes de 1991.
- Promiscuidad en las relaciones sexuales.
- Transmisión yatrogénica, incluyendo diálisis.
- Trasplante de órganos antes de 1991.
- Inoculaciones accidentales en personal sanitario.
- *Piercing*, tatuajes, acupuntura, manicura, otros procedimientos cosméticos.
- Hospitalización.

Las vías de transmisión no parenteral en general suponen un bajo riesgo de contagio:

- La transmisión sexual del VHC es posible, pero en parejas heterosexuales estables el riesgo es muy bajo, menor del 5%. El riesgo se incrementa en caso de coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), promiscuidad y si se padecen enfermedades de transmisión sexual.
- El riesgo estimado de transmisión vertical o neonatal es de alrededor del 5%, elevándose hasta el 20% en caso de mujeres coinfectadas con el VIH. La lactancia materna no parece desempeñar ningún papel en la transmisión del VHC al recién nacido.
- La transmisión intrafamiliar entre contactos domésticos, al margen de la relación sexual o actividades en las que haya contacto sanguíneo, es inexistente.

Existe además una proporción de 15-30% de pacientes en los que no existen o no se han demostrado factores de riesgo.

## **Clínica e historia natural**

### ***Infección aguda***

La infección aguda por el VHC cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática, siendo el desarrollo de hepatitis fulminante extremadamente infrecuente. El intervalo de tiempo entre la infección y la aparición de anti-VHC es de unos 50 días, aunque la seroconversión puede llegar a ser mucho más tardía. La detección del antígeno del *core* del VHC permite un diagnóstico más precoz. También el ARN VHC puede ser detectado en el suero 1-2 semanas después de producirse la exposición al virus. La infección por VHC se diagnostica pocas veces durante su fase aguda debido a que solo el 25-30% de los pacientes presentan síntomas. Cuando ocurren, las manifestaciones clínicas son similares a las de hepatitis agudas de otra etiología y suelen aparecer alrededor de 6-8 semanas después de la exposición, aunque pueden hacerlo entre 2 y 26 semanas. Junto a ellas se produce una elevación de transaminasas, habitualmente por encima de 10 veces su valor normal. Si se diagnostica una hepatitis aguda C, el paciente debe ser remitido a un especialista para valorar la necesidad de tratamiento antiviral.

### ***Infección crónica***

Habitualmente los pacientes con hepatitis crónica C se encuentran asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, algunos de ellos con cierta alteración de la calidad de vida. Una vez establecida, la infección ocasiona en la mayoría de pacientes una lesión hepática, con diferentes grados de actividad inflamatoria y de fibrosis. Sin

embargo, la evolución y el espectro clínico de la infección crónica por VHC son muy variables, y en ello pueden influir diversos factores. Mientras que en unos pacientes la lesión puede progresar a cirrosis y hepatocarcinoma, en otros no llega a tener graves consecuencias.

El contagio a una edad superior a los 40 años, el sexo masculino, la ingesta de alcohol y la coinfección por el virus de la hepatitis B y el VIH aceleran la progresión. La infección durante la infancia y en mujeres jóvenes suelen asociarse a un curso mucho más lento.

Otros factores, entre los que destacan el sobrepeso, la esteatohepatitis no alcohólica y el acumulo hepático de hierro (hemocromatosis, porfiria cutánea tarda) también han sido asociados a un más rápido desarrollo de fibrosis hepática. La susceptibilidad genética de cada individuo puede desempeñar un papel importante en la evolución de la enfermedad.

Una vez que la cirrosis hepática se ha desarrollado, los pacientes pueden permanecer compensados durante mucho tiempo. La tasa anual de descompensaciones hepáticas (ascitis, hemorragia por rotura de varices esofágicas, encefalopatía hepática o ictericia) es aproximadamente del 4-5%, y la tasa anual de desarrollo de hepatocarcinoma es del 1,5-3%. La mortalidad por causas hepáticas es relativamente baja, al menos durante los primeros años de seguimiento, alrededor del 2-5% anual. El pronóstico de la cirrosis compensada es bueno, con una supervivencia del 83-91% a los cinco años del diagnóstico. Sin embargo, empeora de forma significativa tras la aparición de la primera descompensación, reduciéndose la supervivencia al 50% a los cinco años<sup>3-5</sup>.

En cuanto a la **recuperación de la enfermedad**, solo el 20-30% lo hacen es-

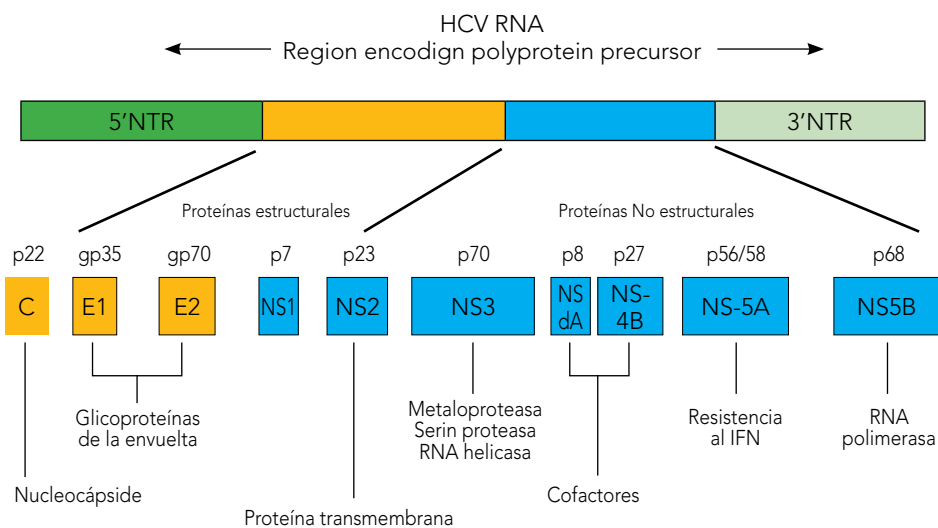
pontáneamente. El resto, 70-80%, van a desarrollar una infección crónica, con un riesgo significativo de *fibrosis hepática progresiva*, que desembocará en *cirrosis y carcinoma hepatocelular*. Este estadio final, como consecuencia de la infección, es la causa más común de **trasplante** de hígado en el mundo occidental. Y además, el trasplante de hígado de pacientes con cirrosis hepática relacionada con VHC, está asociado con un alto índice de recurrencia y fibrosis hepática progresiva postrasplante. Debido a que hay un intervalo amplio entre la infección y las complicaciones emergentes, encontrar tratamientos eficaces será un importante campo de investigación en los próximos años.

## Virus de la hepatitis C (VHC)

### Estructura y biología molecular

La relevancia médica de la hepatitis C y la necesidad de la identificación de nuevas soluciones terapéuticas ha generado numerosos estudios que han permitido conocer en profundidad el agente causal, el virus de la hepatitis C (VHC, HCV en inglés), descubierto en 1989. Es un virus de pequeño tamaño (55-65 nm), hepatotropo, con ARN monocatenario, lineal y positivo de 9600 nucleótidos como material genético y con envuelta glicoproteica. Taxonómicamente, es el único miembro del género *Hepacivirus* en la familia *Flaviviridae*, con el ser humano como único huésped.

Su estructura la podemos ver representada en la figura 1. El genoma contiene un marco abierto de lectura único de aproximadamente 3000 aminoácidos, flanqueado por regiones no traducidas altamente conservadas, denominadas 5' y 3' UTR. De las dos, la región 5' es la mejor conservada y cuya principal función es permitir la unión del ribosoma de las células hos-



C: core; E1, E2: glicoproteínas 1 y 2 de la envuelta; NS1-5: regiones no estructurales.

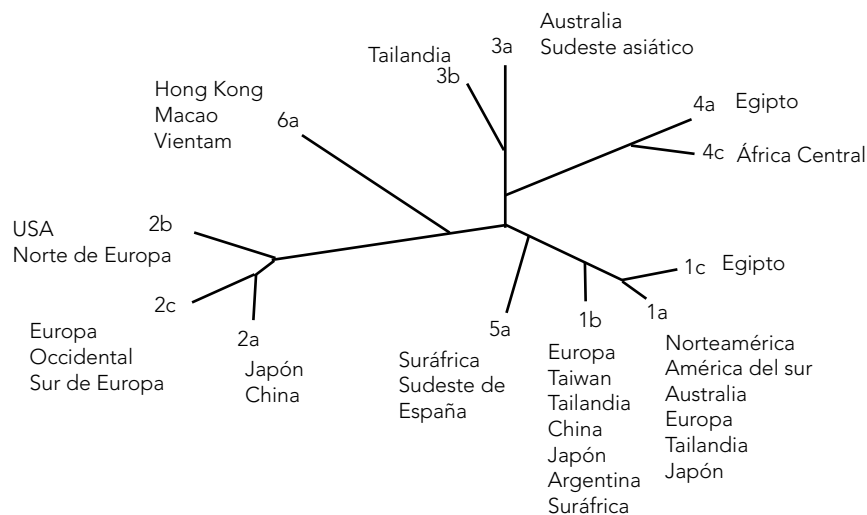
**Figura 1. Esquema de la estructura del virus de la hepatitis C6**

pedadoras al ARN vírico en la estructura conocida como *internal ribosome entry sites* (IRES). El marco de lectura presenta dos regiones: una estructural y otra no estructural. La primera es capaz de codificar las proteínas de la cápside (C) y las gp31 y gp70 (E1 y E2) de la envuelta. Entre las regiones E1 y E2 se encuentra la zona denominada HVR1 (hipervariable) que permite al virus su escape del sistema inmunitario y, por lo tanto, su capacidad de influencia en la aparición de infecciones persistentes y de fracasos terapéuticos. La segunda región, no estructural, codifica para toda una serie de enzimas con acción proteasa, helicasa, ARN-polimerasa dependiente de ARN, etc. Dentro de esa región, es importante reseñar el papel de NS3 y, sobre todo, NS5 por presentar esta el sitio de unión a la protein-quinasa (PKR) y la zona región determinante de la sensibilidad al interferón (ISDR), ambas implicadas en los fenómenos de variabilidad y resistencia al tratamiento<sup>6</sup>.

### Variabilidad genética del VHC. Genotipos del VHC

De entre los virus de interés en patología humana, el Virus de la Hepatitis C es uno de los virus con un mayor grado de diversidad genética que se han estudiado hasta el momento. La heterogeneidad genética es una de las características biológicas más relevantes del VHC. La heterogeneidad genética que presenta puede ser intragenoma, dando lugar a las cuasiespecies víricas, e intergenómica, que da lugar a los genotipos y subtipos. Hasta el momento se han identificado seis genotipos mayores principales denominados del 1-6 y más de 100 subtipos denominados con las letras a-k (figura 2)<sup>6</sup>.

La poliproteína de cepas correspondientes a diferentes genotipos puede variar hasta un 30%, llegando a ser las diferencias de hasta un 50% en zonas más variables como las proteínas de envuelta (E1 y E2). La variabilidad genética es especialmente elevada en la



**Figura 2. Filogenia y distribución de los genotipos del HCV**

porción aminoterminal de la proteína E2 o región hipervariable 1 (HVR1). En cada genotipo se ha identificado un número variable de subtipos, que se denominan 1a, 1b, 2a, 2b, etc. Algunos genotipos como el 1a, 2a y 2b están ampliamente distribuidos por todo el mundo mientras que otros, como 5a y 6a, están restringidos a determinadas áreas geográficas. En Estados Unidos, Japón y Europa Occidental los genotipos más frecuentes son el 1a, 1b, 2a y 3a, aunque la frecuencia relativa de cada uno de ellos es variable entre distintos países e incluso entre distintas regiones de un mismo país. El genotipo 1a predomina en Norteamérica y en el Norte de Europa, mientras que el 1b predomina en Japón y en el Sur y el Este de Europa. El genotipo más fre-

cuento en España es el 1 (tabla 1), en concreto el 1b<sup>4</sup>.

La elevada cinética de replicación viral y la baja fidelidad de la enzima responsable de la replicación son los dos principales factores que explican la elevada variabilidad genética de este virus. El virus tiene una vida media de 2,5 horas en sangre y existe una alta producción diaria de partículas virales ( $10^{12}$ ) en los pacientes con infección crónica; la cinética de replicación viral es, por lo tanto, superior incluso a la del VIH. En segundo lugar, la enzima que se encarga de la replicación tiene una tasa de error aproximada de  $10^{-4}$ . De este modo, es fácil comprender que la población que infecta a un individuo es una mezcla muy heterogénea

**Tabla 1. Prevalencia de los distintos genotipos en España<sup>2</sup> y Comunidad Valenciana**

Genotipo	España	Comunidad Valenciana
1	65,3%	81,1%
2	3,1%	1,6%
3	19,6%	12%
4	11,6%	5,1%
5	0,3%	0,3%



de genomas muy relacionados entre sí, con una homología superior al 98%, y que se denominan **cuasiespecies**, siendo responsables de la variabilidad intragenoma.

Esos genotipos pueden ser determinados por varios métodos:

- Análisis de secuenciación directa.
- Hibridación reversa.
- PCR a tiempo real específica de genotipo.

### Complicaciones de la infección por virus de la hepatitis C

La complicación más frecuente de la enfermedad es la fibrosis hepática progresiva, que desembocará en **cirrosis y carcinoma hepatocelular**, y la **causa más frecuente de trasplante hepático**.

En la tabla 2 se puede ver la relación entre trasplante de hígado en España e infección por virus C, según datos del Registro Español de Trasplante Hepático (Organización Nacional de Trasplantes en el periodo entre 1984-2007<sup>7</sup>). En el podemos ver el inmenso problema de salud que supone esta enfermedad y la necesidad de conse-

guir su curación para evitar el coste tan grande que originan sus complicaciones en cualquier sistema de salud.

### Tratamiento de la hepatitis C

Debido a la alta variabilidad de tratamiento, se tomarán como referencia los tratamientos estándar, ya que realmente influyen muchos factores a la hora de decidir fármaco, pauta y dosis<sup>8</sup>.

Al tratamiento con éxito se le conoce como "Respuesta viral sostenida" (SVR) y se define como la concentración de ARN del VHC que se hace indetectable seis meses después de cesar el tratamiento. En esto tiene influencia la raza (caucásicos mejor respondedores que afroamericanos), edad, sexo, genotipo del virus C, valor basal de ARN, localización geográfica etc.

El tratamiento estándar según NIH es una combinación de **interferón (INF)-α (A o B) pegilado y ribavirina**<sup>8,9</sup>.

El tratamiento, por sí solo, es caro y con potenciales efectos secundarios. Por esto, la identificación de determinantes de respuesta al tratamiento es un reto importante.

**Tabla 2. Relación entre trasplante de hígado en España y VHC**

Evento clínico postrasplante	Pacientes		Infección por VHC		
	Total	%	Positivo	Negativo	No consta
Cirrosis alcohólica	4004	30,6	289	3526	189
Cirrosis por VHC	3376	25,8	3299	0	77
Carcinoma hepatocelular	1900	14,6	1077	741	82
Fallo hepático agudo	650	5	27	562	61
Cirrosis por VHB	636	4,9	39	577	81
Cirrosis biliar primaria	484	3,6	15	446	23
Enf. biliares congénitas	427	3,3	1	327	99
Cirrosis criptogenética	392	3	0	342	50
Otras	1632	12,1	82	1296	112
<b>Total</b>	<b>13 501</b>	<b>-</b>	<b>4829</b>	<b>7817</b>	<b>774</b>

**Tabla 3. Efectos secundarios al tratamiento con interferón**

Efecto secundario	Frecuencia
Astenia	67%
Mialgias	50%
Insomnio	32%
Fiebre	53%
Pérdida de peso	28%
Anorexia	7%
Náuseas	14%
Cefalea	10%
Depresión	3%

Los efectos secundarios al tratamiento más frecuentes, según Santos<sup>9</sup> los podemos ver resumidos en la tabla 3.

El genotipo 1 requiere un año de tratamiento y SVR se consigue solo en el 40-50% de los casos.

Los genotipos 2 y 3 requieren seis meses de tratamiento y SVR se consigue en el 70-80% de los casos.

También la Ribavirina puede producir anemia hemolítica, hiperuricemia y dermatitis.

Todos estos riesgos se ven aumentados en el caso de pacientes coinfectados por VHC y VIH, presentan un riesgo aumentado de progresión de su enfermedad hepática, no solo por las posibles interacciones patogénicas entre ambos virus, sino también por el aumento de la supervivencia en la infección por VIH. Todo esto hay que tenerlo en cuenta a la hora de enfrentarnos a este tipo de pacientes y pensar en tratar de forma precoz la infec-

ción por VHC, como ya se ha puesto de manifiesto en los diferentes Consensos de Tratamiento que se han publicado sobre este tema<sup>3-5</sup>.

También existen numerosas contraindicaciones para tratar a los pacientes con HCV crónica, los cuales podemos ver en la tabla 4.

Además hay que tener en cuenta que en los pacientes coinfectados por VIH, existen una serie de factores que contribuyen a una menor respuesta al tratamiento, los vemos reflejados en la tabla 5<sup>10</sup>.

### Estudios de coste-efectividad. Modelo de Markov

El modelo analiza, en una cohorte hipotética de pacientes, la evolución de la hepatitis crónica C desde los estadios iniciales de hepatitis crónica leve, pasando por complicaciones graves de la enfermedad, como cirrosis hepática o el desarrollo de hepatocarcinoma, hasta la muerte del paciente por fallo hepático<sup>11</sup>.

El modelo permite que un paciente pueda permanecer en el mismo estado, pasar al siguiente más grave o más leve (por resolución espontánea de la enfermedad) o salir del modelo a causa de su fallecimiento por motivos ajenos a la enfermedad hepática.

Utilizando el mismo modelo, se han comparado los resultados obtenidos con estos pacientes no tratados, con cohorte de sujetos tratados con INF-

**Tabla 4. Contraindicaciones a la terapia con interferón**

Depresión incontrolada	Índices hematológicos anormales
Embarazo	Nivel de creatinina en suero superior a 1,5 mg/dl
Hipertensión no controlada	Enfermedad coronaria importante
Diabetes no controlada	Enfermedad tiroidea no tratada
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	

**Tabla 5. Factores que contribuyen a una menor respuesta a l tratamiento anti-VHC en pacientes coinfectados por VIH**

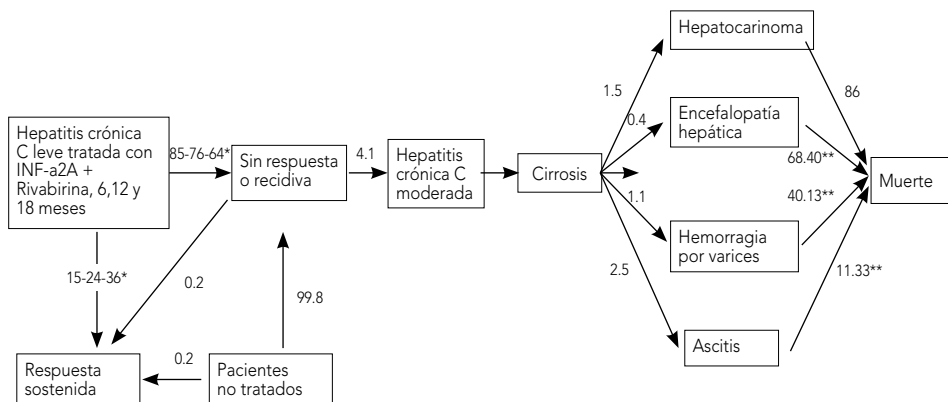
Disfunción inmune
Grado de fibrosis hepática mayor
Esteatosis hepática, favorecida por alcohol y antiretrovirales
Niveles basales más elevados de ARN-VHC
Cinética de eliminación de VHC más lenta
Recidivas más frecuentes tras terminar tratamiento
Peor incumplimiento del tratamiento, por mayor intolerancia y adherencia

$\alpha 2A$  + ribavirina. En la figura 3 se enumeran los distintos estadios clínicos considerados, así como la probabilidad de evolución entre ellos, tanto en los pacientes tratados como en los no tratados. El modelo permite calcular el tiempo que los pacientes permanecerían en cada estadio clínico y, de esta forma, estimar los recursos utilizados y el coste del tratamiento.

En algunos estadios clínicos, debido a la sintomatología propia de la enfermedad o a los efectos adversos del tratamiento, el estado de salud del paciente no es perfecto.

Para determinar la **calidad de vida** en cada uno de los estadios clínicos se aplicó una escala numérica del 1 al 0,

diseñada por un grupo de expertos, donde el 1 representa el estado de salud perfecto y el 0 el peor estado de salud imaginable o la muerte. Utilizando los resultados del modelo en cuanto al tiempo que los pacientes se encuentran en cada estadio clínico, se pueden determinar los años de vida ajustados a la calidad (AVAC) o años que un paciente permanece en un estadio clínico definido, ajustado por la utilidad que se experimenta en este estadio. Así un AVAC es un año de vida con una calidad perfecta. Una determinación de los AVAC correspondientes a cada alternativa terapéutica, permite comparar, no solo cambios en los costes, sino también en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes durante todo el curso de su enfermedad.

**Figura 3. Filogenia y distribución de los genotipos del HCV**

## Estudios de coste-efectividad. Grupos relacionados por el diagnóstico

Los grupos relacionados por el diagnóstico de todos los pacientes (GRD o AP-DRG, del inglés *All Patients Diagnosis-Related Groupes*) forman parte de un sistema de clasificación de pacientes ampliamente difundido en los hospitales españoles, así como en otros países de nuestro entorno. Los GRD son de gran utilidad para conocer la casuística hospitalaria, así como en la gestión y financiación de los hospitales<sup>12</sup>.

El sistema de los GRD permite la clasificación de los ingresos o episodios hospitalarios en un número relativamente pequeño de grupos homogéneos. La homogeneidad se refiere tanto a la lógica clínica (significativos para los médicos) como a la utilización de recursos. Además del coste económico, cada GRD se caracteriza por un peso relativo, que establece los recursos que se pueden necesitar para tratar un caso de un GRD determinado. La combinación de categorías de GRD con sus pesos representa en potencia un gran instrumento para la gestión hospitalaria y la mejora de la calidad asistencial en el hospital.

Los GRD se desarrollaron en la década de los años sesenta en la Universidad de Yale para facilitar una mejora de la calidad de la asistencia sanitaria. Las técnicas industriales estándares para la mejora de la calidad, requieren que el rendimiento se mida en múltiples dimensiones. El propósito original de los GRD era medir el rendimiento de un hospital, es decir, los pacientes que trata un hospital para facilitar una mejora de la calidad en el mismo.

Los GRD permiten valorar la importancia significativa de los distintos tipos de casos, de forma que se para calcular el rendimiento de un hospital no se

utilice el número de pacientes, sino que se cuantifique la complejidad del paso de cada paciente por el sistema de salud, para, por ejemplo, no darle la misma importancia a un parto que a un trasplante hepático, pues el consumo de recursos es muy diferente. De hecho, es la combinación de las categorías (los propios GRD) y de las importancias (pesos) de los casos, las que hacen que el concepto de GRD sea una herramienta muy efectiva para gran variedad de procesos, incluyendo la mejora de la calidad. En el contexto de la mejora de la calidad, los GRD se utilizan para identificar las actividades de garantía de calidad. Por ejemplo, si la media de la duración de la estancia en un hospital para un parto normal es de cinco días, es razonable examinar los partos normales con una estancia de más de diez días para detectar, si los hay, problemas de calidad. Por lo tanto, los casos de un GRD se utilizan para estandarizar una norma; los casos que se desvían significativamente de esa norma pueden ser revisados para determinar la causa de la variación.

Los GRD utilizan variables demográficas y de diagnóstico para clasificar a los pacientes en grupos que se puedan comparar clínicamente, con duraciones de estancia en el hospital y con consumos de recursos similares. Por lo tanto, los costes de tratamiento para los casos incluidos en cada GRD deben ser similares. Bajo los AP-DRG, los casos se asignan a uno de los cerca de 600 grupos diferentes (variables según la versión utilizada), en base a la gravedad de la afectación del paciente y en función de si se ha realizado un procedimiento quirúrgico, del diagnóstico principal, de la edad del paciente, de cualquier condición secundaria (comorbilidad) y del estado de alta médica. La agrupación de los GRD está diseñada tanto para que sea significativa clínicamente para los médicos (que

tenga lógica clínica) como para esperar que los casos que pertenecen a una misma categoría tengan costes y duraciones de estancia similares. La homogeneidad de recursos de los GRD confiere utilidad a la realización del cálculo del coste medio del tratamiento de los pacientes que pertenecen a un determinado GRD. Por consiguiente, esta media se puede utilizar para una variedad de propósitos; AP-DRG se utilizan actualmente para:

- Comparación entre hospitales a través de una amplia gama de recursos y de medidas de resultados.
- Evaluación de diferencias en las tasas de mortalidad de los pacientes hospitalizados.
- Ejecución y soporte de los protocolos o guías así como desarrollo de actuaciones ante factores críticos.
- Identificación de los proyectos de mejora de calidad continuos.
- Pago de casos, de una región a otra.
- Como base de gestión interna y de sistemas de planificación.
- Contrato regional de la atención hospitalaria de los pacientes hospitalizados.

Los pesos GRD reflejan los patrones de práctica común para el tratamiento de la mayoría de los pacientes. Por esta razón, los pesos de los GRD son útiles para una variedad de propósitos entre los que se encuentran las normas comparativas, la realización de pagos y la elaboración de presupuestos, y el pago entre regiones.

En la tabla 6 podemos ver los precios de GRD, según las tarifas vigentes actualmente en nuestro Hospital.

**Tabla 6. Coste de GRD más relevantes**

Cirrosis	3664,72 €
Hepatocarcinoma	4379,78 €
Hepatocarcinoma con biopsia	8800,97 €
Trasplante hepático	56 051,84 €

### Interleukina 28B (IL28B)

Últimamente se están realizando muchos estudios clínicos para identificar y estratificar a los pacientes que estén más predispuestos a responder al tratamiento así como desarrollar nuevos y mejores agentes terapéuticos, tanto en pacientes infectados con VHC como en coinfectados por VIH.

Los trabajos de investigación en este campo se basan en ver la variabilidad en "**genes candidatos**" que codifican elementos llave en la respuesta inmune antiviral<sup>13</sup>.

Se han hecho numerosos estudios de estos genes para identificar **factores del huésped modificadores de la enfermedad**, por ejemplo, polimorfismos que influyen en la respuesta al tratamiento, existiendo el inconveniente de que solo se pueden estudiar unos pocos de estos genes y polimorfismos.

La interleukina 28B (IL28B, OMIM 607402), junto con otras interleukinas, juega un papel en la modulación y resolución de los procesos víricos, observándose un aumento en la expresión de estos genes inducido por las infecciones víricas<sup>14,15</sup>.

La presencia de dos nucleótidos C/C en el locus del polimorfismo rs12979860 correlaciona con una ratio dos veces mayor de aclaramiento viral espontáneo el virus de la hepatitis C (VHC) y con una mejor respuesta al tratamiento con interferón y ribavi-

rina, en pacientes con genotipo 1 del VHC, respecto a los otros genotipos posibles C/T y T/T, que no presentan relevancia clínica hasta la fecha.

En la figura 4<sup>14</sup> podemos ver que el ARN del virus C actúa de "disparador" de la producción, en los hepatocitos, de interferones (IFN) tipo 1 (tanto  $\alpha$  como lambda). Y estas moléculas (y

probablemente el virus por si solo) estimulan la transcripción de genes estimuladores de IFN (ISG) en las células presentadoras de Antígeno, como las células dendríticas y los hepatocitos. El IFN exógeno terapéutico  $\alpha$  y lambda actúan de una manera similar. Así, el gen de la interleukina 28 B (interferón lambda 3) está fuertemente asociado con la resolución de la infección

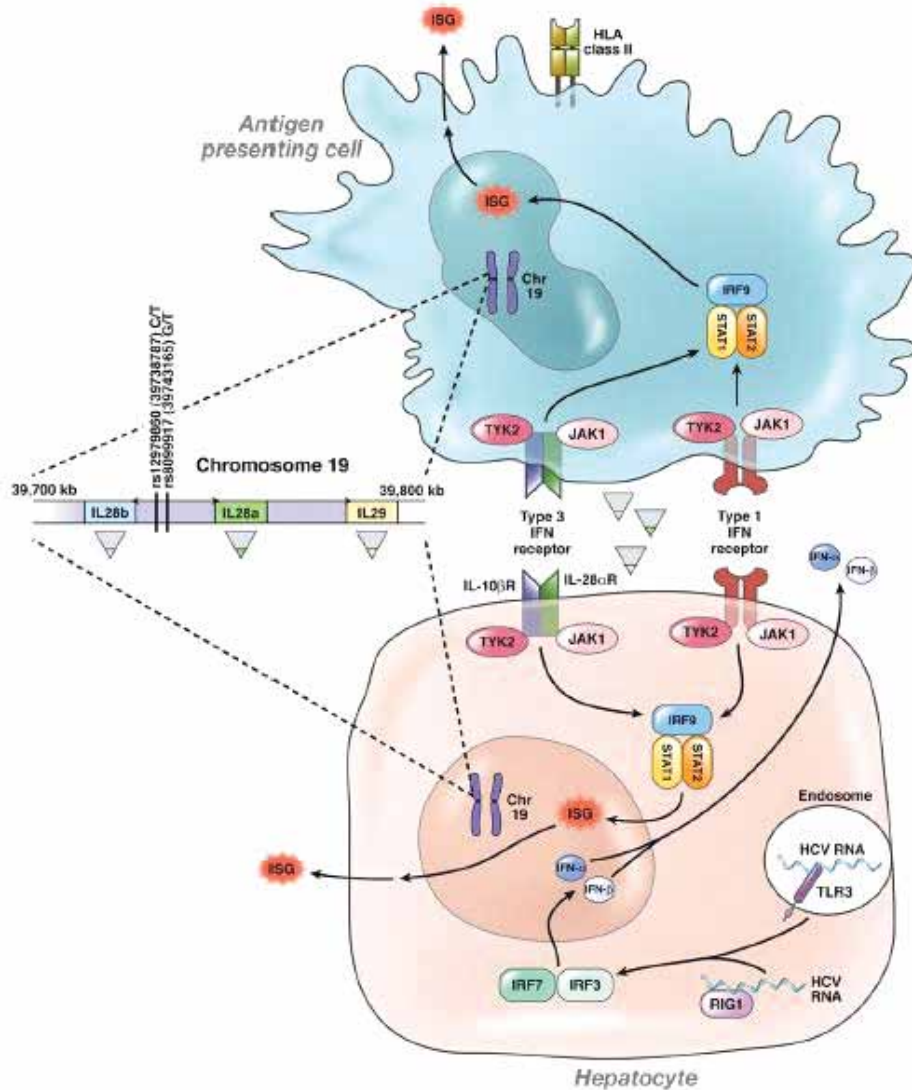


Figura 4. Modo de acción de distintas interleukinas<sup>14</sup>

de VHC, tanto espontánea como unida a tratamiento, pero por un mecanismo desconocido.

En los últimos años se han hecho estudios de asociación de **todo el genoma (GWAS)**<sup>13-16</sup>. En estos estudios se investiga un gran número de polimorfismos de nucleótido simple (entre 300 000-2 000 000) distribuidos a lo largo de todo el genoma, en pacientes infectados por virus C, genotipo 1, que han recibido tratamiento y comparando entre **“respondedores”** y **“no respondedores”**. Aunque los polimorfismos encontrados siguen una distribución esperada normal, destacan siete de ellos con un orden de magnitud mayor que si hubieran ocurrido simplemente al azar.

Entre estos trabajos, es importante el realizado por Ge *et al.*<sup>17</sup> que identifica los polimorfismos rs12979860 y rs8099917 (3 Kb y 8 Kb por encima del gen codificador de la IL28B) como de gran influencia en la respuesta al tratamiento.

La IL28B, también conocido como Interferón- $\lambda$ , junto con el IL28A y IL29, participan en la respuesta antiviral de forma sinérgica con el interferón tipo 1 (tales como el interferón- $\alpha$ ), aunque usando receptores distintos. En la figura 4 se muestra un esquema del modo de acción de la IL28B y de cómo es capaz de modular la respuesta del huésped frente al virus.

De los polimorfismos antes mencionados, el estudio del rs12979860 se ha puesto a punto por la casa Roche mediante PCR a tiempo real en el Light Cycler. Se ha visto que las personas homocigotas para el alelo C responden hasta dos veces más al tratamiento que las personas homocigotas para el alelo T o heterocigotas T/C.

En la figura 5<sup>16</sup> podemos ver el papel del polimorfismo IL28B en la infección

por virus VHC. En la infección crónica, la inducción de genes estimuladores de INF (ISG) conduce a una baja expresión de IFN- $\alpha$  endógeno: El genotipo “respondedor” de IL28B está asociado con bajos niveles de ISG en la infección crónica. En estos individuos, el tratamiento con IFN- $\alpha$  lleva a un fuerte aumento de ISG y a conseguir una respuesta sostenida. En contraste, los genotipos de IL28B “no respondedores” están asociados a altos niveles de ISG. El tratamiento con IFN- $\alpha$  activa vías secundarias de inhibición de IFN y, por tanto, la respuesta es baja. Es decir, altos niveles de ISG en el tratamiento está asociado a fallo en la respuesta.

No solo el polimorfismo anterior de IL28B influye fuertemente en la respuesta en cada uno de los grupos poblacionales mayoritarios, sino que parece explicar muchas de las diferencias en la respuesta entre dichos grupos por la distinta frecuencia del alelo C (17). Esto lo podemos ver en la figura 6.

Se estima que la mitad de las diferencias en SVR entre poblaciones puede ser debida por la diferencia de la frecuencia del alelo C entre distintas poblaciones (figura 7). Los asiáticos del este (que tienen mayor frecuencia de alelo C, responden mejor que los europeos y estos mejor que los afroamericanos (17). A continuación, en la tabla 7, vemos los datos obtenidos en un estudio hecho en España respecto al aclaramiento espontáneo en función del polimorfismo (18).

## Objetivo

Incorporación de la determinación del polimorfismo rs12979860 IL28B a la cartera de Servicios del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) y costes de su determinación. Análisis de las frecuencias genotípicas en

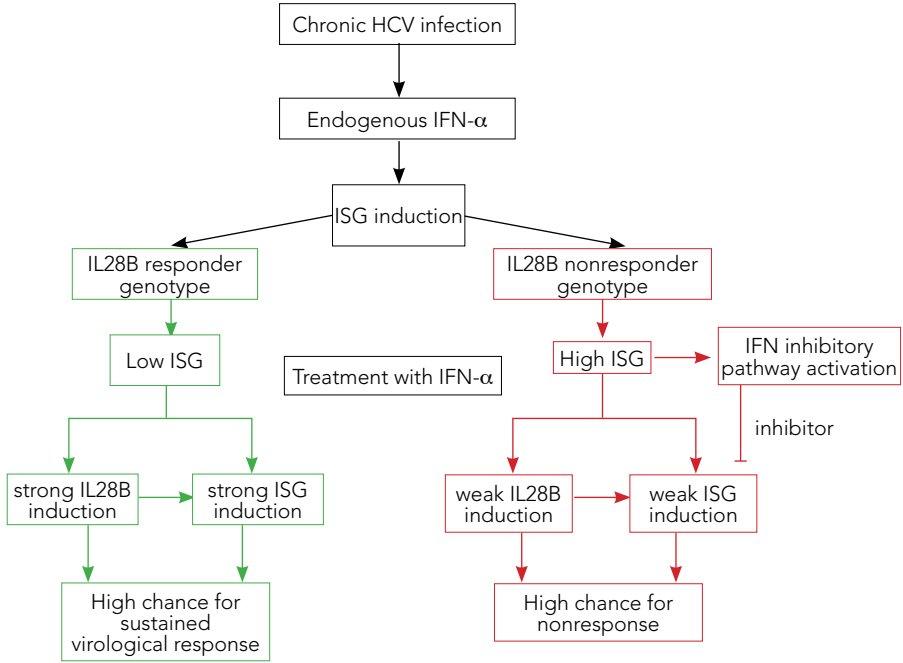


Figura 5. Modelo para el papel de los polimorfismos de IL28B en la infección por HCV

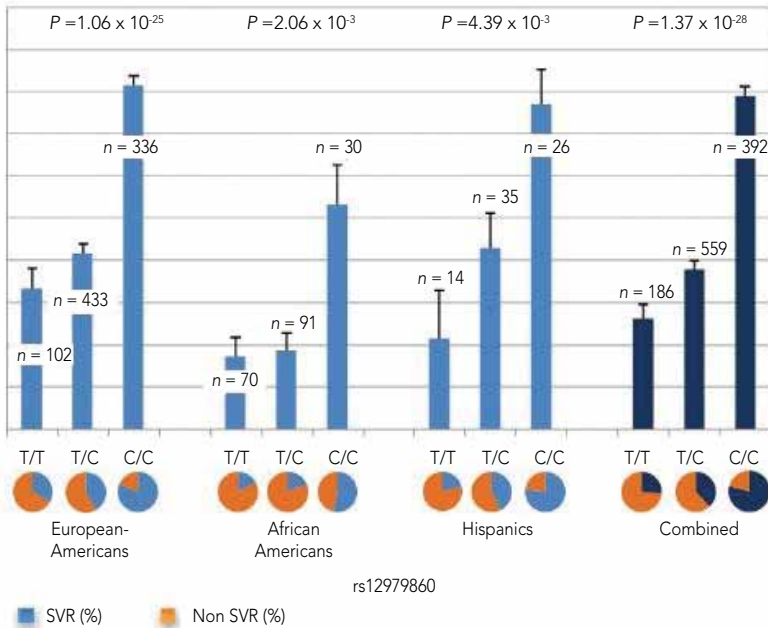
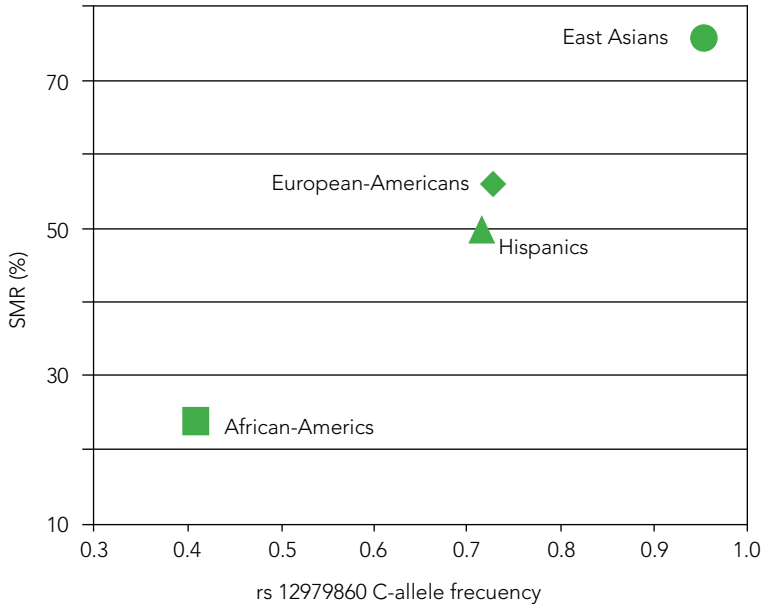


Figura 6. Porcentaje de SVR por genotipos de rs12979860





**Figura 7. Velocidad de SVR y frecuencia del alelo C en diversos grupos étnicos**

nuestra población. Análisis de costes de tratamiento de la hepatitis C e implicación en la práctica clínica y en los costes del hospital, de la determinación de este polimorfismo. Análisis de coste-efectividad mediante GRD de ingresos hospitalarios por complicaciones.

### Materiales y métodos

En primer lugar se analizaron 103 muestras procedentes de toda la pro-

vincia de Alicante desde noviembre de 2010 hasta mayo de 2011 (tabla 8): El genotipado de las mismas se hace por PCR a tiempo real, en un LightCycler 2.0 Roche, utilizando diferentes sondas y midiendo la temperatura de melting a 530 nm.

Los pacientes infectados por el virus de la Hepatitis C, en nuestro hospital, los podemos dividir en dos grupos.

- Pacientes coinfectados por VIH: el total de pacientes seguidos por la

**Tabla 7. Efecto del polimorfismo rs12979860 en el aclaramiento espontáneo del VHC en la población española<sup>18</sup>**

Subgrupo poblacional	Genotipo CC	Genotipos CT + TT
Aclaramiento viral espontáneo	72,5%	27,5%
Hepatitis crónica C	45,6%	54,4%
Sujetos no infectados	44,7%	55,3%
Aclaración viral espontáneo en hombres	72,4%	27,6%
Aclaración viral espontáneo en mujeres	72,5%	27,5%

Tabla 8. Muestras analizadas para polimorfismo rs12979860 IL28B

Externalizadas en laboratorio de referencia	42 (49,8%)
Medidas en nuestro laboratorio	61 (59,2%)

Unidad de Infecciosas de nuestro hospital y que están infectados por VIH es 980, coinfectados por el virus de la Hepatitis C son 392, que corresponde al 40% de estos.

- Resto de pacientes con hepatitis C (activa o crónica): nos ha sido imposible calcular su número por la variedad de procedencias y la falta de una buena base de datos. Pero sí aquellos que, durante el año 2010, han causado ingreso hospitalario por complicaciones con la infección. Han sido 550.

Del total de pacientes que fueron ingresados durante el año 2010 (grupo B), se obtuvo desde el Servicio de Admisión del hospital, los datos demográficos (edad, sexo), las fechas de ingreso y de alta, el GRD bajo el cual se clasificó cada episodio, así como el coste y peso relativo de cada uno de ellos.

Se ha utilizado, también, el Sistema Informático del Laboratorio y base de datos OMEGA 3000 y OMNIUM, de Roche.

El tratamiento estadístico se ha realizado con EXCEL.

## Resultados

Frecuencias genotípicas encontradas en nuestros pacientes, las cuales las

podemos ver en la tabla 9. El polimorfismo de IL28 B más frecuente encontrado ha sido heterocigoto C/T (no respondedores), en un 55% de la población. De homocigoto C/C (individuos respondedores) el 26%. Homocigoto T/T (también no respondedores) el 18%.

## Coste de determinación

El coste de externalización de la prueba es de 150 €/paciente, con un tiempo de respuesta de 15-20 días.

El coste de realizar la prueba en el Laboratorio es de 50 €/paciente con un tiempo de respuesta de 7-10 días.

## Tratamiento actual en los pacientes del área

Hemos considerado los dos tipos de tratamiento Standard (INF- $\alpha$  + Rivabirina) con los precios suministrados por el Servicio de Farmacia de nuestro hospital.

- a) **Interferón:** existen dos tipos de interferones- $\alpha$  pegilados:

- **INF- $\alpha$ 2A**, es una dosis fija, aunque se ajusta según efectos secundarios, como neutropenia, etc.

Es una inyección semanal de 180  $\mu$ g.

Tabla 9. Genotipos encontrados del polimorfismo rs12979860 IL28B

Alelo	C/C	C/T	T/T
Total (n = 103)	0,26	0,55	0,18
Masculino (73,79%)	0,30	0,51	0,18
Femenino (26,21%)	0,15	0,67	0,18

Coste: 630 €/mes (cuatro inyecciones).

- **INF- $\alpha$ 2B**, la dosis es variable, dependiendo del peso: 1,5  $\mu$ g/kg.

El precio oscila entre 516 y 608 €/mes.

En varios estudios se demuestra que no hay diferencias significativas en el uso de uno u otro interferón, aunque también hay dos estudios italianos<sup>11,20</sup> en los que pacientes infectados por el virus de la hepatitis C de genotipos 1, 2, 3 y 4 muestran algún beneficio, principalmente en pacientes de genotipo 1, a favor del INF- $\alpha$ 2a.

- b) **Ribavirina**: influyen el genotipo y el peso. Consideraremos un genotipo 1 (mayor dosis que 2 y 3) y un peso de 70 kg, aproximadamente cinco comprimidos al día.

Precio: 120 €/mes.

En la tabla 10 podemos ver un resumen de lo dicho anteriormente.

## Costes de las diferentes pautas de tratamiento

Los costes de las diferentes combinaciones de tratamiento podemos verlos en la tabla 11.

## Influencia del polimorfismo IL28B en los costes totales

Podemos calcular empíricamente el ahorro que supondría para el Hospital el tener en cuenta este polimorfismo en cuanto a clasificar los individuos en "respondedores" y "no respondedores".

Si tenemos en cuenta solo el número total de pacientes que han ingresado en el hospital con complicaciones (550), un 81,1% serían genotipo 1 (según datos de la Comunidad Valenciana recogidos en la tabla 1), es decir, unos 445 pacientes.

También, teniendo en cuenta la proporción de los distintos genotipos encontrados en nuestra población, el 73% serían "no respondedores" (55% C/T y 18% T/T, de la tabla 9). Por tanto, 324 pacientes. Siguiendo las recomendaciones de las sociedades científicas<sup>3-5,19</sup> y las guías de las Consejerías

**Tabla 10. Coste de las diferentes opciones terapéuticas**

INF- $\alpha$ 2A	630 €/mes
INF- $\alpha$ 2B	516-608 €/mes
Ribavirina	120 €/mes

**Tabla 11. Costes de tratamiento durante diferentes periodos de tiempo**

INF- $\alpha$ 2A + Ribavirina durante 3 meses	2250 €
INF- $\alpha$ 2A + Ribavirina durante 6 meses	4500 €
INF- $\alpha$ 2A + Ribavirina durante 12 meses	9000 €
INF- $\alpha$ 2A + Ribavirina durante 18 meses	13 500 €

de Sanidad de nuestro país, los pacientes del genotipo 1 han de tratarse, como mínimo, durante 48 semanas (un año). Pero sabemos que estos pacientes son "no respondedores", luego se debería plantear el no tratar con tratamiento estándar sino derivarlos hacia **nuevas terapias**, con las que ya se han encontrado resultados prometedores, y así aumentaríamos el porcentaje de éxito en la respuesta viral sostenida.

Coste medio/año es de 9000 € (tabla 11). **El ahorro total sería de 2 916 000 € al año.**

Por otra parte, el resto de pacientes, 226, que sabemos que, a pesar de ser genotipo 1, son homocigotos C/C y son "respondedores", deberíamos incrementar la duración del tratamiento porque estos se podrían beneficiar de él y así evitar todas las complicaciones que una infección por hepatitis C, y que tantos recursos sanitarios consumen, por ser cuadros clínicos complicados, como veremos posteriormente, mediante el estudio de Grupos de Diagnóstico Relacionado (GRD).

### Análisis de pacientes con infección crónica por HCV del año 2010

La base de datos de la que se parte procede del Servicio de Medicina Di-

gestiva, con un total de 550 pacientes correspondientes a pacientes con VHC que tuvieron al menos un episodio de ingreso hospitalario durante el año 2010. Los datos contenidos en la base de datos incluyen datos demográficos (edad y sexo), diagnóstico principal, siguiendo el sistema de clasificación GRD, diagnósticos secundarios y tratamientos principales, así como los costes y pesos relativos de cada GRD.

La distribución por sexos es desigual, constatándose una ratio hombre/mujer de 2,27 (382 hombres frente a 168 mujeres). La distribución por edad también es heterogénea, aunque en líneas generales se corresponde con lo descrito por la bibliografía. Se aprecian dos picos, indicativos de patrones epidemiológicos diferentes, que dependen del mecanismo de transmisión más prevalente en cada grupo. Los picos se corresponden con el grupo de edad entre 40 y 60 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y el de los mayores de 65 años, atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990 o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975 que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso (figura 8).

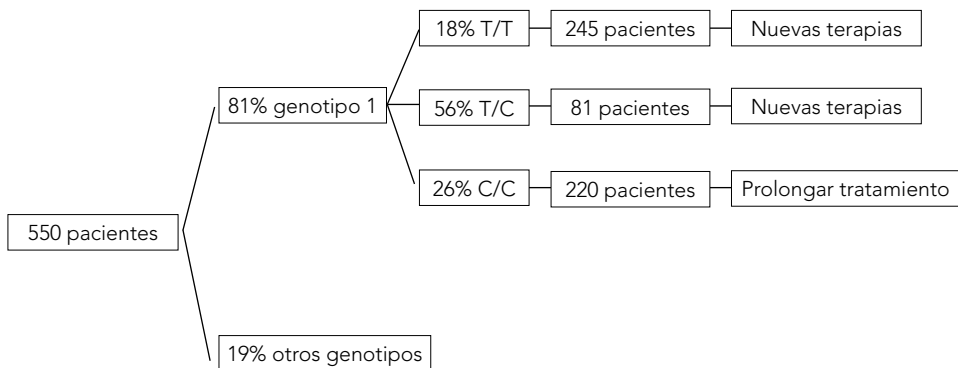
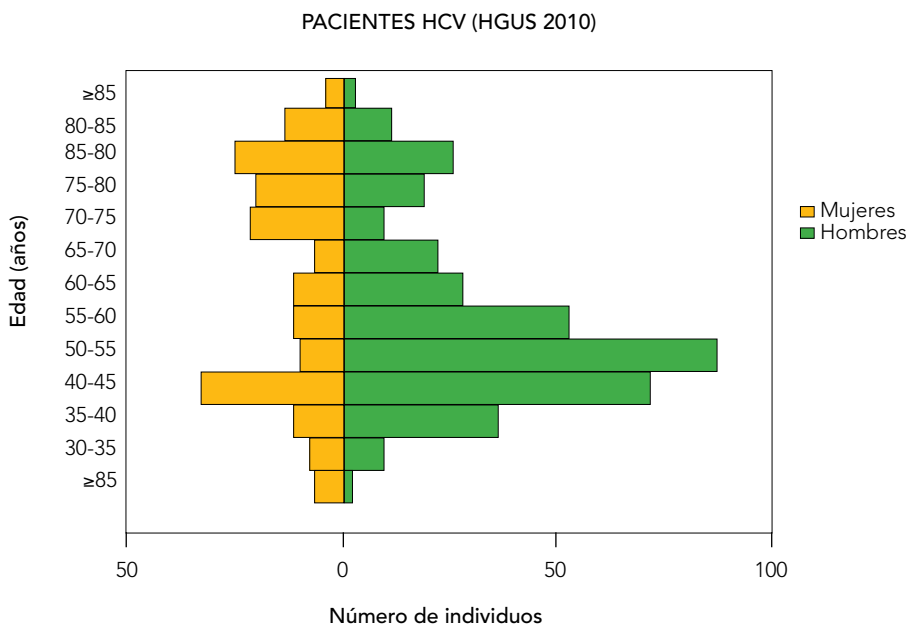


Figura 8. Opciones de tratamiento de pacientes según genotipo



**Figura 9. Distribución por edades. N = 550**

En la figura 9 vemos la distribución por edades de nuestros pacientes. Nosotros hemos encontrado en que las diferencias por sexo son más notables en las edades comprendidas entre 35 y 55 años, donde es más elevada la prevalencia en varones, quizá debido a que la toxicomanía intravenosa es más frecuente en ellos.

Se hizo un análisis de los 20 GRD más frecuentes en el grupo de pacientes con infección crónica de HVC. En la tabla 12 se especifican los códigos de los GRD que se han estudiado, con la descripción correspondiente según el Manual de descripción de los GRD<sup>12</sup>.

En cuanto a la distribución de los GRD por frecuencia, se tuvo en cuenta el número de casos totales para cada episodio. Debido a que el grupo resultó ser heterogéneo, se realizó el análisis de los 20 GRD con mayor presen-

cia, considerando como criterio para tener en cuenta un GRD que este hubiera afectado a más del 1% del total de pacientes, que teniendo en cuenta el número total eran menos de 5-6 casos por GRD.

En la figura 10 se pueden observar los 20 GRD mencionados, cuyos códigos se pueden consultar en la tabla 12, así como el número de casos aproximado.

El GRD más frecuente resultó ser el 202, con una frecuencia del 14% y un total de 73 pacientes clasificados dentro de esta categoría. EL GRD 202 tiene la denominación *Cirrosis y Hepatitis Alcohólica* que agrupa a pacientes ingresados por hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica y sin especificar si es alcohólica, cirrosis biliar o también a los ingresados por ascitis o varices esofágicas sangrantes cuya causa sea una cirrosis hepática.

Tabla 12. GRD más frecuentes encontrados en nuestros pacientes

GRD	Descripción
202	Cirrosis y hepatitis alcohólica
410	Quimioterapia
557	Trastornos hepatobiliares y de páncreas con CCM
203	Neoplasia maligna de sistema hepatobiliar o de páncreas
206	Trastornos de hígado, excepto neoplasia maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica sin CC
714	HIV con diagnóstico significativo relacionado con el HIV
541	Neumonía simple y otros trastornos respiratorios excepto bronquitis, asma con CCM
191	Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación con CC
089	Neumonía simple y pleuritis. Edad > 17 años con CC
712	HIV con DM relacionados con el VIH sin DMM o significativos y sin tuberculosos
205	Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica con CC
182	Esofagitis, gastroenteritis y trastornos digestivos misceláneos. Edad >17 años con CC
569	Trastornos de riñón y tracto urinario excepto insuficiencia renal con CCM
088	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
710	HIV con DM relacionados con el VIH con DMM o significativos y sin tuberculosos
895	Trastornos mayores gastrointestinales e infecciones peritoneales
174	Hemorragia digestiva con CC
320	Infecciones de riñón y tracto urinario. Edad > 17 años con CC
551	Esofagitis, gastroenteritis y úlcera no complicada con CC mayor
715	HIV con otros diagnósticos relacionados con el HIV

CC: complicaciones y/o comorbilidad; CCM: complicaciones y/o comorbilidad mayor; DM: diagnósticos mayores; DMM: diagnósticos mayores múltiples.

### Impacto económico de cada GRD

El GRD de mayor impacto económico resultó el 557 (aproximadamente 265 000 €) seguido del GRD 202 (157 000 €). A pesar de que la categoría de mayor coste (figura 11) es la 191 (Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación con CC, 12 690 €/paciente) si se tiene en cuenta el número de pacientes de cada categoría (figura 12), son de mayor importancia tanto la cirrosis y hepatitis alcohólica (202) y los trastornos hepatobiliares y de páncreas con CCM (557) que supusieron un coste de más de 422 000 € en el año 2010.

Con las fechas de ingreso y de alta se pudieron calcular los días de ingreso y

la estancia hospitalaria de las categorías más importantes (figura 13). El grupo de pacientes con mayor tiempo de estancia fue el GRD 895-Trastornos mayores gastrointestinales e infecciones peritoneales.

### Discusión

Del análisis de los resultados obtenidos cabe resaltar, en primer lugar, los que reflejan la tabla 9, la proporción de los distintos polimorfismos encontrados en IL28B. Nosotros hemos encontrado una proporción de CC del 26%, más baja que la que refleja la bibliografía<sup>13,15</sup> que es aproximadamente del 40% para CC y CT y alrededor del 10% para TT. Esta diferencia puede

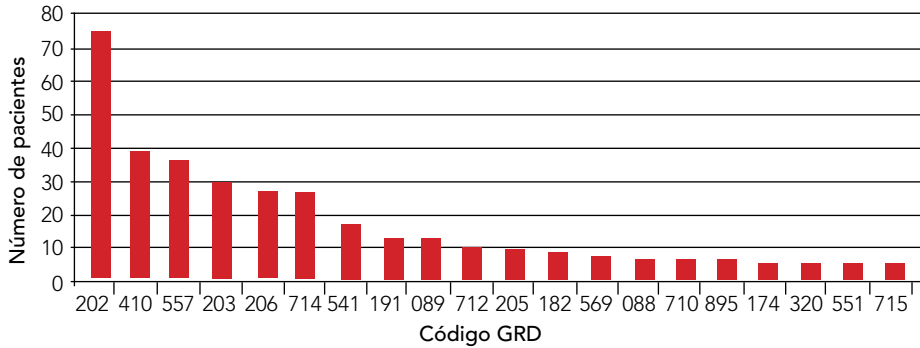


Figura 10. Número de pacientes por GRD

ser debida a que el número de pacientes analizados es relativamente bajo (103) y solo hemos analizado pacientes infectados por VHC de genotipo 1.

En cuanto a la conveniencia de externalizar la determinación de estos polimorfismos, vemos en nuestros resultados que su realización dentro de nuestro Laboratorio es claramente rentable para el Hospital, por tiempo de espera de resultados (15 días frente a 7) y por coste (150 € frente a 50).

En cuanto a los costes del tratamiento podemos verlos en nuestros resultados, la mayoría de las Sociedades Científicas y guías de Comunidades

tienen protocolos establecidos para este tratamiento. El pronóstico individual de los pacientes resulta habitualmente extraordinariamente difícil, ya que la evolución de un caso concreto está condicionada por muchas variables capaces de modificar la progresión de la enfermedad<sup>19</sup>. Por ello, *todas las personas infectadas por el VHC son candidatas potenciales a ser tratados*. No obstante, la decisión de tratar a los pacientes con hepatitis C es un tema complejo que debe considerar numerosas variables: edad, grado de actividad necroinflamatoria y estadio de fibrosis si se dispone de una biopsia hepática, probabilidad de respuesta (genotipo y polimorfismos), enferme-

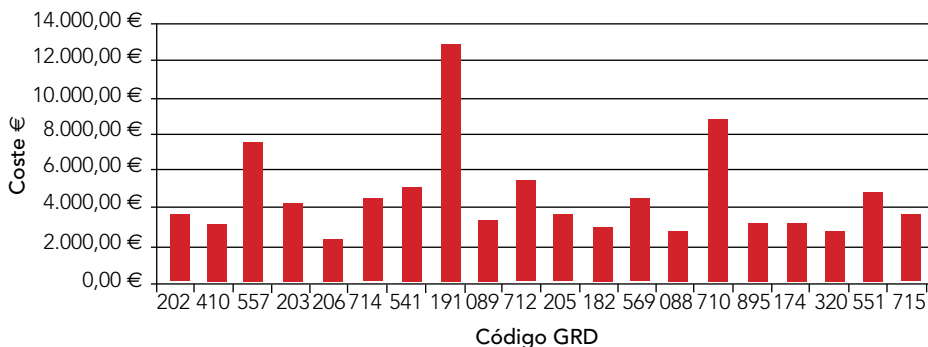


Figura 11. Coste por paciente

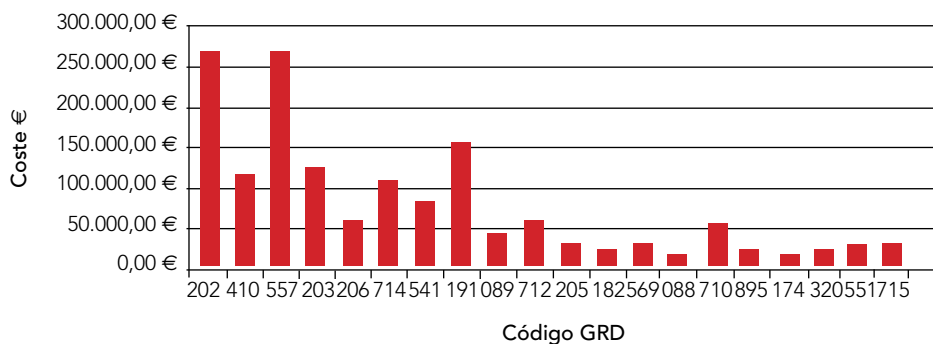


Figura 12. Coste total

dades asociadas, contraindicaciones al tratamiento y el grado de motivación del paciente<sup>20</sup>.

El coste medio/año es de 9000 € (tabla 11). El ahorro total sería de 2 916 000 € al año.

La duración óptima del tratamiento ha de ser de 48 semanas, ya que el reducir el tiempo de tratamiento condiciona una menor tasa de RVS. Pero sabemos que hay pacientes que son "no respondedores", luego no se deberían tratar sino derivarlos hacia **nuevas terapias**, con las que ya se han encontrado resultados prometedores, y así aumentaríamos el porcentaje de éxito en la respuesta viral sostenida.

Por otra parte, el resto de pacientes, 226, que sabemos que, a pesar de ser genotipo 1, son homocigotos C/C y son "respondedores", deberíamos incrementar la duración del tratamiento porque estos se podrían beneficiar de él y así evitar todas las complicaciones que una infección por hepatitis C, y que tantos recursos sanitarios consumen, por ser cuadros clínicos complicados.

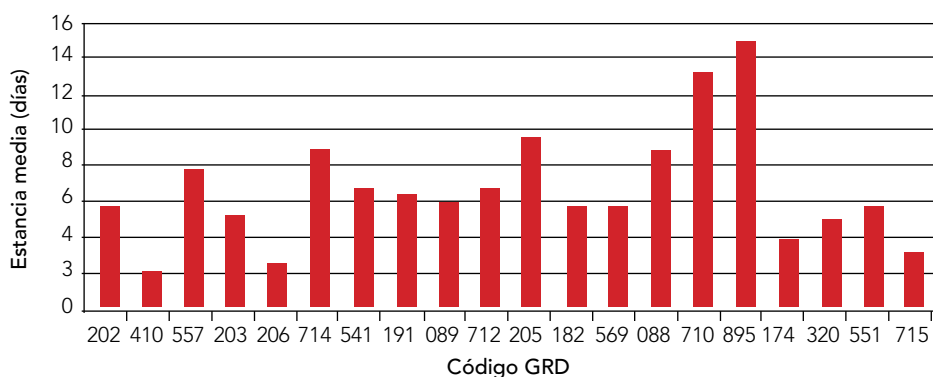


Figura 13. Estancias medias por GRD



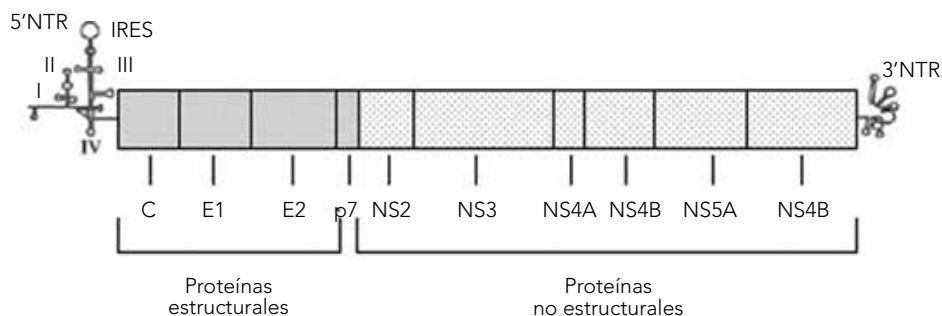


Figura 14. Estructura del virus de la hepatitis C

Sin embargo, estudios más recientes sugieren que es posible incrementar el rendimiento del tratamiento si su duración se ajusta a los requerimientos individuales de cada paciente. De hecho, dos estudios multicéntricos<sup>21,22</sup> han puesto de manifiesto que en aquellos pacientes con baja carga viral basal (< 600 000 UI/ml) y que alcanzan una respuesta virológica rápida, es posible reducir la duración del tratamiento a 24 semanas. En base a estos resultados, la ficha técnica de ambos IFN-Peg incluye la posibilidad de tratar 24 semanas a pacientes con este perfil virológico. El carácter retrospectivo y la diferente metodología empleada en ambos estudios limitan la interpretación de los resultados y la obtención de conclusiones firmes. En todas estas recomendaciones hemos de introducir un factor muy importante como es el polimorfismo de la IL28B, que nos va a ayudar a encontrar individuos más “respondedores” o menos.

Se están investigando diferentes marcadores genéticos<sup>14,25,26</sup> pero, de momento, el IL28B es el único validado que nos permite diferenciar claramente a los pacientes que irán bien con el tratamiento y los que necesitarán terapia combinada o más medicación. Es la primera vez que contamos con un marcador genético para diferenciar a

los pacientes con Hepatitis C crónica. Este marcador está recomendado por la EASL<sup>19</sup> (European Association for the Study of the Liver), cuyas conclusiones las vemos a continuación, resaltando la contribución de IL28B:

- La respuesta viral sostenida (SVR) se consigue en el 40-50% de los pacientes infectados con HCV, con genotipo 1, tratados con IFN-alfa más ribavirina a la dosis apropiada aproximadamente un año.
- SVR se consigue en el 65-82% de pacientes infectados con HCV genotipo dos o tres tratados con IFN-alfa más ribavirina a la dosis apropiada aproximadamente seis meses.
- La SVR se alcanza antes en pacientes infectados con HCV genotipo 2 que los infectados por genotipo 3.
- Los mejores predictores de alcanzar SVR son:
  - El genotipo del virus C.
  - *El polimorfismo genético localizado en el cromosoma 19 (IL28B), particularmente en pacientes con genotipo 1.*
  - El estado de fibrosis hepática.

También hemos estudiado los GRD más frecuentes de todos los pacientes de nuestro departamento con infección por el virus de la hepatitis C, que han ingresado con alguna complicación más o menos grave, que quizás se podría haber evitado haciendo un tratamiento más personalizado, dada la importancia que todo esto tiene en los costes totales del hospital.

La distribución por sexos es desigual, constatándose una ratio hombre/mujer de 2,27 (382 hombres frente a 168 mujeres). La distribución por edad también es heterogénea, aunque en líneas generales se corresponde con lo descrito por la bibliografía<sup>12</sup>. Se aprecian dos picos, indicativos de patrones epidemiológicos diferentes, que dependen del mecanismo de transmisión más prevalente en cada grupo. Los picos se corresponden con el grupo de edad entre 40 y 60 años, cuya infección es atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y el de los mayores de 65 años, atribuible a la recepción de transfusiones antes de 1990 o al uso clínico de jeringuillas no esterilizadas antes de 1975 que fue cuando se introdujo en España el material de un solo uso.

Nosotros hemos encontrado en que las diferencias por sexo son más notables en las edades comprendidas entre 35 y 55 años, donde es más elevada la prevalencia en varones, quizá debido a que la toxicomanía intravenosa es más frecuente en ellos.

En cuanto a la distribución de los GRD por frecuencia, se tuvo en cuenta el número de casos totales para cada episodio. Debido a que el grupo resultó ser heterogéneo, se realizó el análisis de los 20 GRD con mayor presencia, considerando como criterio para tener en cuenta un GRD que este hubiera afectado a más del 1% del total de pacientes, que teniendo en cuenta

el número total eran menos de 5-6 casos por GRD.

El GRD más frecuente resultó ser el 202, con una frecuencia del 14% y un total de 73 pacientes clasificados dentro de esta categoría. EL GRD 202 tiene la denominación Cirrosis y Hepatitis Alcohólica que agrupa a pacientes ingresados por hepatitis alcohólica, cirrosis alcohólica y sin especificar si es alcohólica, cirrosis biliar o también a los ingresados por ascitis o varices esofágicas sangrantes cuya causa sea una cirrosis hepática.

A continuación hemos encontrado el GRD 410 que corresponde a pacientes que están recibiendo quimioterapia, y que, por supuesto, están infectados con VHC.

Posteriormente encontramos en GRD 557 que agrupa a pacientes ingresados por una enfermedad hepatobiliar o pancreática, dentro de este, las enfermedades más frecuentes que motivaron el ingreso son cirrosis y lesiones hepáticas, también complicaciones importantes en pacientes con VHC.

En cuarto lugar tenemos el GRD 203 que corresponde a una neoplasia maligna del sistema hepatocelular o pancreático.

En cuanto a coste de estos ingresos, podemos ver que el GRD de mayor impacto económico resultó el 557 (aproximadamente 265 000 €) seguido del GRD 202 (157 000 €). A pesar de que la categoría de mayor coste es la 191 (Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación con CC, 12 690 €/paciente) si se tiene en cuenta el número de pacientes de cada categoría, son de mayor importancia tanto la cirrosis y hepatitis alcohólica (202) y los trastornos hepatobiliares y de páncreas con CCM (557) que supusieron un coste de más de 422 000 € en el año 2010.

Como vemos mediante el estudio de estos GRD, los ingresos con mayor frecuencia corresponden a complicaciones de la infección por VHC, generalmente por fallo en el tratamiento, complicaciones que muchas veces se podrían evitar haciendo tratamientos más personalizados y teniendo en cuenta otros factores, entre ellos los polimorfismos de IL28B. Así, los pacientes con HCV genotipo 1 y polimorfismo de IL28B tipo C/T y T/T podrían ser tratados con otras drogas distintas de IFN-alfa más ribavirina.

Actualmente hay diversas drogas en varios estados de desarrollo clínico y preclínico. Nuevas estrategias terapéuticas que llevan a una eficacia más alta, tratamiento más corto fácil administración y más fácil tolerancia.

Si recordamos la estructura del virus C (figura 14), hay estudios publicados en fase III (21-26), de dos inhibidores de las proteasas NS3/4, **telaprevir y boceprevir**, en combinación con IFN-alfa y ribavirina, en pacientes no respondedores infectados con HCV genotipo 1. Estas terapias serán próximamente aprobadas por la FDA y EMA y cambiarán radicalmente las estrategias de tratamiento en pacientes con hepatitis crónica por HCV genotipo 1 en los países que puedan acceder a ellas.

Otros estudios utilizan drogas antivirales que actúan directamente en las fases más tempranas del desarrollo clínico, incluyendo inhibidores de las proteasas adicionales, análogos nucleósido/nucleótido e inhibidores no-nucleósidos de la ARN polimerasa ARN-dependiente del HCV, inhibidores NS5A e inhibidores ciclofilina<sup>24</sup>.

Como conclusión podemos decir que es necesario incorporar el estudio del polimorfismo de IL28B en los pacientes infectados por VHC, con genotipo 1, con objeto de diferenciar claramen-

te la posible eficacia del tratamiento. Así se evitarían ingresos correspondientes a complicaciones de la infección, con el gasto que supone para el hospital. El tratamiento es necesario ajustarlo a los requerimientos individuales de cada uno, prolongándolo en el caso de individuos con genotipo C/C y desviando los del tipo C/T o T/T a nuevas terapias.

## Agradecimientos

A la Dra. María Gutiérrez, Facultativo Especialista de Análisis Clínicos del HGUA, por su ayuda y consejos; a la Dra. Virtudes Chinchilla, Jefe de Servicio de Análisis Clínicos del HGUA; al Dr. Portilla, Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGUA; a la Dra. Josefa Polache, del Servicio de Farmacia del HGUA; y al Dr. Luis Mena, Jefe de Admisión y Documentación Clínica y actualmente Subdirector del HGUA.

## Bibliografía

1. Hugo R, Rosen MD. Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med. 2011;364(23):2429-38.
2. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. Med Clin. 2006;127(3): 113-7.
3. Guía Práctica Clínica de la Hepatitis C. Conselleria de Sanidad. Xunta de Galicia.
4. Hepatitis C. Guía de Actuación Clínica. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.
5. Documento consenso sobre el manejo de la infección por VHC en pacientes VIH. Sociedad andaluza de enfermedades infecciosas. Junio de 2010.

6. Ashfaq UA, Javed T, Rehman S, Nawaz Z, Riazuddin S. An overview of HCV molecular biology, replication and immune responses. *Virology*. 2011;8:161.
7. Registro Español de Trasplante Hepático. Organización Nacional de Trasplantes.
8. Hornberger J, Torriani FJ, Dieterich DT, Bräu N, Sulkowski MS, Torres MR, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a (40kDa) plus ribavirin in patients with VIH and hepatitis C virus co-infection. *J Clin Virology*. 2006;36:283-91.
9. Santos I, Sanz J. Tratamiento con interferón y ribavirina de la hepatitis crónica por virus C en pacientes con infección por VIH. *An Med Interna (Madrid)*. 2004; 21:369-72.
10. Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in VIH positive individuals. *J Hepatol*. 2006;44(suppl):44-8.
11. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón alfa. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21:161-8.
12. Manual de descripción de los grupos relacionados por el diagnóstico. Instituto de información sanitaria. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2008.
13. Lichtenstein GR. Genetic Variation in Interleukin-28B predicts Hepatitis C Treatment-Induced Viral Clearance in Genotype 1 Patients: the Dawn of a New era? *Gastroenterology*. 2010;138:2546-54.
14. Rauch A, Kotalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-Wide association study. *Gastroenterology*. 2010;138:1338-45.
15. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon- $\alpha$  and ribavirin therapy. *Natur Genetics*. 2009;41(10):1100-4.
16. Ahlenstiel G, Booth D, George J. IL28B in hepatitis C virus infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol*. 2010;45:903-10.
17. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;46:399-401.
18. Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Abad-Molina C, Romero-Gómez M, Barroso N, Aguilar-Reina J, et al. Interleukin-28B Genetic Variants and Hepatitis Virus Infection by Different Viral Genotypes. *Hepatology*. 2010;52(1):33-7.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011;55:245-64.
20. Rubin A, Berenguer M. An Economic Analysis of Antiviral Therapy in Patients with Advanced Hepatitis C Virus Disease: Still not There. *Liver Transpl*. 2010;16:697-700.
21. Esteban JL, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatology*. 2008;48:148-62.
22. Asselah T. Genetic polymorphism and response to treatment in chro-

- nic hepatitis C. The future of personalized medicine. *J Hepatol.* 2010; 52:452-4.
23. Soriano V, Peters MG, Zeuzem S. New Therapies for Hepatitis C Virus Infection *Clinical Infectious Diseases.* 2009;48:313-20.
24. Di Bisceglie A, McHutchinson J, Rice C. New therapeutic strategies for Hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 35:224-31.
25. Nelson DR. The role of triple therapy with protease inhibitors in hepatitis C virus genotype 1 naïve patients. *Liver Int.* 2011:53-7.
26. Sharma SD. Hepatitis C virus: Molecular biology & current therapeutic options. *Indian J Med Res.* 2010; 131:17-34.