



UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA

Departamento de Economía y Ciencias Sociales
Programa de Doctorado en Economía y Gestión de la Salud

**Análisis del coste hospitalario de la Hepatitis Crónica C
en la Comunidad Valenciana, para determinar el precio
de los Antivirales de Segunda Generación**

Tesis Doctoral presentada por:
Antonio López Rodado

Dirigida por: Dra. Isabel Barrachina Martínez
Dra. Remedios Giner Durán

Valencia, 26 de enero de 2016

We wish to suggest...

A Maribel M.G

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer al profesor David Vivas la formación recibida durante la realización del Máster en Dirección y Organización de Hospitales y Servicios de Salud, del que es director, y que ha sido fundamental para realizar esta tesis, por su generosa ayuda y por trasmitirme su interés por la investigación en economía de la salud.

A mis directoras de Tesis, Isabel Barrachina Martínez, profesora del Departamento de Economía de la UPV, por su paciencia e incansable ayuda, y a Remedios Giner Durán, Hepatóloga del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, les agradezco su esfuerzo y dedicación. Sus conocimientos, orientaciones, y motivación han sido fundamentales para mi formación como investigador.

A M^a Ángeles Gogorcena Aoiz, jefa del Área de Información y Estadísticas de Actividad Sanitaria, de la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, y a todo su equipo por la amabilidad en facilitarme los datos que han posibilitado la realización de este estudio.

A Cristina Santamaría Navarro, profesora del Instituto de Matemática Multidisciplinar de la UPV, le agradezco su ayuda e implicación en esta investigación con el desarrollo del Modelo de Markov.

También me gustaría agradecer la ayuda recibida de los investigadores de la Unidad de Investigación en Economía y Gestión de la Salud de la UPV, en especial a Carlos de Andrés y Vicent Caballer.

MI gratitud a mis amigos y compañeros de trabajo de la Policlínica Nuestra Señora del Rosario de Ibiza que, de un modo u otro, han respaldado este esfuerzo.

A los pacientes que confían en nosotros, les agradezco las enseñanzas que con su comportamiento y actitud nos trasmiten cada día.

Aunque dejo en último lugar, el mayor agradecimiento es para mi familia, por su amor y apoyo incondicional a lo largo de mi vida.

CONTENIDO DE LA MEMORIA DE LA TESIS

Abstract.....	v
Resumen.....	ix
Resum.....	xiii
Índice de acrónimos y abreviaturas.....	xvii
Índice de tablas.....	xxi
Índice de ilustraciones.....	xxv
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Epidemiología de la Hepatitis Crónica C.....	3
1.2. Carga de la enfermedad.....	11
1.3. Historia natural de la Hepatitis Crónica C.....	17
1.3.1. Hepatitis C Aguda.....	17
1.3.2. Hepatitis C Crónica.....	18
1.3.3. Cirrosis Hepática Compensada y Descompensada.....	24
1.3.4. Carcinoma Hepatocelular.....	25
1.3.5. Muerte relacionada con el hígado.....	26
1.4. Diagnóstico de la Hepatitis Crónica C.....	28
1.5. Objetivos del tratamiento de la Hepatitis Crónica C.....	32
1.6. Resultados del tratamiento de la Hepatitis Crónica C.....	39
1.7. Fijación del precio de los medicamentos.....	45
1.8. Justificación del estudio.....	53

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
2.1. Objetivo principal: determinar el precio de los antivirales de acción directa de segunda generación basado en los costes hospitalarios evitados	59
2.2. Objetivos secundarios: cuantificar el coste hospitalario de la Hepatitis Crónica C en la Comunidad Valenciana	60
2.2.1. Coste hospitalario de las complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C.....	60
2.2.2. Coste de la comorbilidad hospitalaria por Hepatitis Crónica C	61
3. METODOLOGÍA.....	63
3.1. Población del estudio	65
3.1.1. Pacientes susceptibles de ser tratados con Antivirales de Acción Directa de segunda generación	66
3.1.2. Pacientes hospitalizados por complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C.....	70
3.1.3. Pacientes con comorbilidad hospitalaria por Hepatitis crónica C	78
3.2. Estudio de los episodios de hospitalización por complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C	85
3.2.1. Episodios por Cirrosis Hepática	85
3.2.2. Episodios por Carcinoma hepatocelular.....	87
3.2.3. Episodios por Trasplante Hepático	88
3.2.4. Reingresos	89
3.3. Estudio de la comorbilidad hospitalaria por Hepatitis Crónica C	92
3.3.1. Episodios con comorbilidad por Hepatitis Crónica C.....	92
3.3.2. Episodios con comorbilidad mayor por Hepatitis Crónica C ..	95
3.3.3. Episodios sin descripción de comorbilidad.....	98

3.4. Modelo de Markov para calcular los años de supervivencia en la fase de Cirrosis Hepática Descompensada	100
4. RESULTADOS	107
4.1. Coste hospitalario de las complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C	109
4.1.1. Coste hospitalario de la Cirrosis Hepática Descompensada	109
4.1.2. Coste hospitalario del Carcinoma hepatocelular	112
4.2. Coste de la comorbilidad hospitalaria por Hepatitis Crónica C	115
4.3. Determinación del precio de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación basado en costes hospitalarios evitados..	119
5. DISCUSIÓN	123
5.1. Variables que influyen en el precio de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación	126
5.1.1. Años de supervivencia en la fase de Cirrosis hepática Descompensada.....	126
5.1.2. Costes de los episodios en hospitalización privada	128
5.1.3 Costes evitados por tratamientos anteriores contra el Virus de la Hepatitis C	129
5.1.4. Costes de revisiones periódicas de los pacientes con Hepatitis Crónica C	131
5.1.5. Eficacia de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación.....	133
5.2. Acuerdo de Riesgo Compartido: Precio actual de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación	137
5.3. Limitaciones del estudio.....	142

5.4. Aplicabilidad en el futuro.....	144
6. CONCLUSIONES	147
7. BIBLIOGRAFIA	153
8. ANEXOS.....	173
Anexo A. Comorbilidad por HCC. Servicios de ingreso hospitalario. 2013.	175
Anexo B. Episodios con complicaciones o comorbilidad. 2013.	177
Anexo C. Episodios con complicaciones y comorbilidad mayor.2013	183
Anexo D. Episodios sin descripción de complicaciones ni comorbilidad. 2013.	185
Anexo E. Modelo de Markov. Probabilidad de evolución anual....	195
Anexo F. Modelo de Markov. Distribución anual de los pacientes.	197
Anexo G. Coste de los episodios con complicaciones o comorbilidad. 2013.	199

ABSTRACT

1 - Background

The Hepatitis C Virus, represents an important epidemiological problem that chronically infects the 2% of the world's population.

In Spain, Chronic Hepatitis C is the leading cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and liver transplantation, so it is estimated that there are 688,000 adults with Anti-HCV antibodies and 472,000 adults RNA-HCV positive.

The new Direct-acting Antiviral Agents of second generation, combined between them get success rates in more than 90%, and avoid the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Also, the duration of treatment is shorter and they have lower rate of side effects, but are facing big challenges like their high price that makes its access very limited, and the possible viral resistance.

2. Objective

We hypothesized that the price of these drugs is higher than the costs avoided by its use. So this thesis focuses on the study of hospital costs of chronic hepatitis C in Valencian Community to determine the price of these drugs.

3. Methods

Using data from 2013 (which is the latest available), we conducted a cross-sectional study, in which the population of the study are all patients in the Valencian Community diagnosed with chronic hepatitis C divided into three groups.

We have obtained the information of hospital costs, from the Information and Statistics Area on Health Care Activity of the General Department Health Information and Innovation, the Ministry of Health, Social Services and Equality of Madrid, which have the statistical exploitation of Minimum Basic Data Set at hospital discharge.

4. Results

During 2013, there have been 1,108 episodes of hospital admissions due to complications of chronic hepatitis C, corresponding to 879 patients, with a readmission rate of 26 %, and 3,378 episodes associated with comorbidity by this disease.

The hospital costs during 2013 by complications of chronic hepatitis C was € 7,930,630.90, of which € 6,801,206.09 corresponding to cirrhosis and € 1,129,424.81 to hepatocellular carcinoma. The cost for comorbidity was 1.458.866.09 €.

The aggregate cost of complications and comorbidities in 2013 was € 9.389.496,99 which capitalized 2015 is € 9.754.900,91.

The survival of patients since the decompensated cirrhosis starts until they die, we have calculated with a Markov model, and is 4 years, during which patients require hospitalization.

With these data the current price of a full treatment with direct-acting antiviral second generation, to treat 6,932 patients, that is the population of Valencian Community according the Strategic Plan for addressing hepatitis C, should be € 5.887,31 which is reduced to € 5.298,58 for an estimated Direct-acting Antiviral Agents efficacy of 93%.

5. Discussion

To complete the costs avoided by these drugs, to this cost avoided in public hospitals that we have obtained from rigorous and objective data, we add estimates of costs avoided in private hospitals, cost avoided by previous treatments and outpatient costs of annual reviews.

6. Conclusions

With estimates described above, our results indicate that the cost of a course of treatment with Direct-acting Antiviral Agents of second generation, for a susceptible population to be treated between 6,932 (F2-F4) and 10,393 patients (F0-F4), should be placed between € 9.341,17 and € 6.230,44 respectively.

Our study suggests that it is possible to determine the price of these drugs with a quantification of the direct and indirect costs avoided, although is needed additional evaluation related with outpatient costs and indirect costs caused by this disease.

Key Words: Chronic hepatitis C, health economics, hospital costs, direct-acting antiviral agents of second generation, value based pricing.

RESUMEN

1. Introducción

El virus de la hepatitis C, representa un importante problema epidemiológico ya que infecta crónicamente al 2% de la población mundial.

En España, la Hepatitis Crónica C es la principal causa de cirrosis hepática, de carcinoma hepatocelular, y de trasplante hepático, de forma que se calcula que existen 688.000 adultos con anticuerpos Anti-VHC y 472.000 adultos con viremia RNA-VHC.

Los antivirales de acción directa de segunda generación, combinados entre si consiguen tasas de éxito terapéutico en más del 90% de los casos, y evitan la amenaza vital que supone esta enfermedad por el desarrollo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular. Además de su mayor tasa de eficacia, superan al tratamiento anterior por su menor duración y sus menores efectos secundarios, pero se enfrentan a grandes retos, como su precio elevado, y la posible resistencia viral futura.

2. Hipótesis y objetivos

Planteamos la hipótesis de que el elevado precio de estos fármacos es superior a los costes que evitan, por lo que nuestra investigación se centra en el estudio del coste hospitalario de la Hepatitis crónica C en la Comunidad Valenciana, para determinar su precio.

3. Metodología

Con datos del año 2013 (que es el último disponible), realizamos un estudio transversal, en el que la población del estudio la constituyen todos los pacientes de la Comunidad Valenciana diagnosticados de hepatitis crónica C, que dividimos en tres grupos.

La información de costes hospitalarios, la hemos obtenido del Área de Información y Estadísticas de Actividad Sanitaria de la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, del Ministerio Sanidad, Servicios

Sociales e Igualdad de Madrid, que disponen de la explotación estadística del Conjunto Mínimo Básico de Datos.

4. Resultados

Durante el año 2013, se han producido 1.108 episodios de ingresos hospitalarios debidos a complicaciones evolutivas de la hepatitis crónica C, que corresponden a 879 pacientes, con una tasa de reingresos del 26%, y 3.378 episodios asociados a comorbilidad por esta enfermedad.

El coste hospitalario durante el 2013 por complicaciones evolutivas de la hepatitis crónica C fue de 7.930.630,90 €, de los que 6.801.206,09 € corresponden a cirrosis y 1.129.424,81 € a carcinoma hepatocelular. El coste por comorbilidad fue de 1.458.866.09 €.

La suma del coste de complicaciones y comorbilidad en el 2013 fue de 9.389.496,99 €, que capitalizado a 2015 es de 9.754.900,91 €.

La supervivencia de los pacientes desde que se inicia la descompensación de su cirrosis hasta que fallecen, la hemos calculado con un modelo de Markov, y es de 4 años, que es durante los cuales los pacientes requieren ingresos hospitalarios.

Con estos datos el precio actual de un tratamiento completo con antivirales de acción directa de segunda generación, para tratar a 6.932 pacientes, que es la población de la Comunidad Valenciana según los criterios actuales contenidos en el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C, debería ser de 5.887,31 €, que se reduce a 5.298,58 € para una eficacia estimada de los antivirales del 93%.

5. Discusión

Para completar los costes evitados por estos fármacos, al coste evitado en hospitales públicos que hemos obtenido de forma rigurosa y objetiva, añadimos estimaciones de costes evitados en hospitales privados, de costes evitados por tratamientos previos y de costes ambulatorios de revisiones anuales.

6. Conclusiones

Con las estimaciones descritas, nuestros resultados indican que el coste de un tratamiento completo con antivirales de acción directa de segunda generación, para una población susceptible de ser tratada entre 6.932 (F2-F4) y 10.393 pacientes (F0-F4), debería situarse entre los 9.341,17 €, y los 6.230,44 € respectivamente.

Nuestro estudio sugiere que es posible determinar el precio de estos fármacos con una cuantificación de los costes directos e indirectos evitados, si bien son necesarios nuevos trabajos que estudien en profundidad los costes ambulatorios y costes indirectos por esta enfermedad.

Palabras clave: Hepatitis C crónica, economía de la salud, costes hospitalarios, antivirales de acción directa de segunda generación, fijación de precio basado en el valor.

RESUM

1. Introducció

El virus de la hepatitis C, representa un important problema epidemiològic ja que infecta crònicament al 2% de la població mundial.

A Espanya, l'Hepatitis Crònica C és la principal causa de cirrosi hepàtica, de carcinoma hepatocel·lular, i de trasplantament hepàtic, de manera que es calcula que hi ha 688.000 adults amb anticossos anti-VHC i 472.000 adults amb virèmia RNA-VHC.

Els antivirals de acció directa de segona generació, combinats entre si aconseguen taxes d'èxit terapèutic en més del 90% dels casos, i eviten l'amenaça vital que suposa aquesta malaltia pel desenvolupament de cirrosi hepàtica, i de carcinoma hepatocel·lular. A més de la seva major taxa d'eficàcia, superen al tractament anterior per la seva menor durada i menor taxa d'efectes secundaris, però s'enfronten a grans reptes com són el seu preu elevat que fa que el seu accés a nivell mundial sigui molt limitat, i la possible resistència viral futura.

2. Hipòtesi i objectius

Plantegem la hipòtesi que l'elevat preu d'aquests fàrmacs és superior als costos que eviten, de manera que la nostra investigació se centra en l'estudi del cost hospitalari de l'Hepatitis crònica C a la Comunitat Valenciana, per a determinar el seu preu.

3. Metodologia

Amb dades de l'any 2013 (que és l'últim disponible), vam realitzar un estudi transversal, en què la població de l'estudi la constitueixen tots els pacients de la Comunitat Valenciana diagnosticats d'hepatitis crònica C que dividim en tres grups.

La informació de costos hospitalaris, l'hem obtingut de l'Àrea d'Informació i Estadístiques d'Activitat Sanitària de la Subdirecció General d'Informació

Sanitària i Innovació, del Ministeri Sanitat, Serveis Socials i Igualtat de Madrid, que disposen de l'explotació estadística del Conjunt Mínim Bàsic de dades.

4. Resultats

Durant l'any 2013, s'han produït 1.108 episodis d'ingressos hospitalaris deguts a complicacions evolutives de l'hepatitis crònica C, que corresponen a 879 pacients, amb una taxa de reingressos del 26%, i 3.378 episodis associats a comorbiditat per aquesta malaltia.

El cost hospitalari durant el 2013 per complicacions evolutives de l'hepatitis crònica C va ser de 7.930.630,90 €, dels quals 6.801.206,09 € corresponen a cirrosi i 1.129.424,81 € a carcinoma hepatocel·lular. El cost per comorbiditat va ser de 1.458.866,09 €.

La suma del cost de complicacions i comorbiditat en el any 2013 va ser de 9.389.496,99 €, que capitalitzat a 2015 és 9.754.900,91 €.

La supervivència dels pacients des que s'inicia la descompensació de la seva cirrosi fins que moren, l'hem calculat amb un model de Markov, i és de 4 anys, durant els quals els pacients requereixen ingressos hospitalaris.

Amb aquestes dades el preu actual d'un tractament complet amb antivirals acció directa de segona generació, per tractar a 6.932 pacients, que és la població de la Comunitat Valenciana segons els criteris actuals continguts en el Pla Estratègic per a l'abordatge de l'Hepatitis C, hauria de ser de 5.887,31 €, que es redueix a 5.298,58 € per a una eficàcia estimada dels antivirals del 93%.

5. Discussió

Per completar els costos evitats per aquests fàrmacs, al cost evitat en hospitals públics que hem obtingut de forma rigorosa i objectiva, afegim estimacions de costos evitats en hospitals privats, de costos evitats per tractaments previs i de costos ambulatoris de revisions anuals.

6. Conclusions

Amb les estimacions descrites, els nostres resultats indiquen que el cost d'un tractament complet amb antivirals d'acció directa de segona generació, per a una població susceptible de ser tractada entre F2-F4 i 10.393 pacients (F0-F4), hauria de situar-se entre els 9.341,17 €, i els 6.230,44 € respectivament.

El nostre estudi suggereix que és possible determinar el preu d'aquests fàrmacs amb una quantificació dels costos directes i indirectes evitats, si bé són necessaris nous treballs que estudiïn en profunditat els costos ambulatoris i costos indirectes per aquesta malaltia.

Paraules clau: Hepatitis C crònica, economia de la salut, costos hospitalaris, antivirals d'acció directa de segona generació, fixació de preu basada en el valor.

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AAD	: Antivirales acción directa de segunda generación
AAE	: Atención Ambulatoria Especializada
AASL	: <i>American Association for the Study of the Liver</i>
ADN	: Acido desoxirribonucleico
AEA	: Atención especializada ambulatoria
AEEH	: Asociación Española para el Estudio del Hígado
ALT	: Alanina aminotransferasa
Anti-VHC	: Anticuerpos contra el Virus de la Hepatitis C
AP-GRD	: <i>All Patient-GRD</i>
APv27	: Versión 27 de AP-GRD
ARC	: Acuerdo de Riesgo Compartido
ARN	: Acido Ribo Nucleico
AST	: Aspartato aminotransferasa
AVAC	: Años de vida ajustados por calidad
BOC	: Boceprevir
CC	: Con complicación o comorbilidad
CCM	: Con complicación y comorbilidad mayor
CDM	: Categorías Diagnósticas Mayores
CD4	: Linfocito T, con la glucoproteína CD4 en su superficie
CH	: Cirrosis Hepática
CHC	: Carcinoma Hepatocelular
CHD	: Cirrosis hepática descompensada
CIE-9-MC	: Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica
CMBD	: Conjunto Mínimo Básico de Datos
CMSP	: Células mononucleares de sangre periférica
CVRS	: Calidad de vida relacionada con la salud
CV	: Comunidad Valenciana

CYP3A	: <i>Cytochrom P</i>
DAA	: <i>Direct acting antiviral agents</i>
DCV	: Daclatasvir
DRG	: <i>Diagnosis Related Groups</i>
DSV	: Dasabuvir
AEA	: Atención especializada ambulatoria
EASL	: <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EH	: Encefalopatía hepática
EM	: Estancia media
ERM	: Elastografía por resonancia magnética
ESC-RT	: <i>Endosomal-Sorting Complex Required for Transport</i>
E1, E2	: Proteínas del core E1, E2
F0-F4	: Grados de fibrosis hepática
GGT	: Gamma glutamil transpeptidasa
GRD	: Grupos Relacionados por el Diagnóstico
G1-G6	: Genotipos del VHC
HALT	: <i>Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis</i>
HCC	: Hepatitis Crónica C
HDA	: Hemorragia digestiva alta
HVR1	: <i>Hipervariable región 1</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
HTP	: Hipertensión portal
IC	: Intervalo de confianza
IF	: Interferón
IF α	: Interferón alfa
IL-28B	: Interleukina -28B
Índice APRI	: <i>Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio</i>
INE	: Instituto Nacional de Estadística
INR	: <i>International Normalized Ratio</i>
IP	: Inhibidor de la proteasa
IRES	: <i>Internal Ribosome Entry Site</i>

JFH-1	: <i>Japan Fulminant Hepatitis</i>
Kb	: <i>Kilo base pair</i> (1.000 pares de bases)
kPa	: kilo pascal
LDL	: <i>Low-density lipoprotein</i>
LDV	: Ledipasvir
MELD	: <i>Model for End stage Liver Disease</i>
mcg	: Microgramo
mg	: Miligramo
MSSSI	: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
NHS	: <i>National Health Service</i>
NICE	: <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
nm	: Nanómetro
NNT	: <i>Number Needed to Treat</i>
NS2, NS3	: Proteínas del core NS2, NS3
NS4A	: Proteínas del core NS4A
NS4B, NS5A	: Proteínas del core NS4B, NS5A
NS5B	: Proteínas del core NS5B.
OMS	: Organización Mundial de la Salud
ONT	: Organización Nacional de Trasplantes
OR	: <i>Odds Ratio</i>
ORF	: <i>Open Reading Frame</i>
PARC	: Precio del Acuerdo de Riesgo Compartido
PBE	: Peritonitis bacteriana espontánea
PBV	: Precio Basado en Valor
PEG	: Interferon pegilado
PEG α 2a	: Interferon pegilado alfa 2a
PEG α 2b	: Interferon pegilado alfa 2b
PTV/OBV/rtv	: Paritaprevir/Ombitasvir/ Ritonavir
PVP	: Precio de venta al público
p7	: Proteína del core no estructural
QALY	: <i>Quality-Adjusted Life Year</i>

Q80K	: Polimorfismo Q80K del Virus de la Hepatitis C
QT	: Quimioterapia
RBV	: Ribavirina
RDL	: Real decreto ley
RENAVE	: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RVS	: Respuesta viral sostenida
RVS-4	: Respuesta viral sostenida a las 4 semanas
RVS-8	: Respuesta viral sostenida a las 8 semanas
RVS 12	: Respuesta viral sostenida a las 12 semanas
sc	: Subcutánea
SIDA	: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida
SMP	: Simeprevir
SNS	: Sistema Nacional de Salud
SOF	: Sofosbuvir
TBC	: Tuberculosis
TEL	: Telaprevir
TH	: Trasplante hepático
TIMP-1	: Inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1
TVP	: Trombosis de la vena porta
UTR	: <i>Untranslated Región</i>
VBP	: <i>Value based pricing</i>
VE	: Varices esofágicas
VHB	: Virus de la hepatitis B
VHC	: Virus de la hepatitis C
VIH	: Virus Inmunodeficiencia humana
VLDL	: <i>Very-low-density lipoprotein</i>
VC	: <i>Valencian Community</i>
WHO	: <i>World Health organization</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de HCC en España.....	12
Tabla 2. Objetivos terapéuticos de los AAD.	32
Tabla 3. Clasificación y características de los fármacos contra el VHC.....	34
Tabla 4. Principales ensayos clínicos de fármacos contra el VHC.	36
Tabla 5. Asociaciones posibles de AAD según el genotipo del VHC, y su prevalencia en la CV.....	37
Tabla 6. Presentación comercial de los AAD.	38
Tabla 7. Prevalencia de HCC en la CV.	67
Tabla 8. Clasificación de los pacientes con HCC en la CV, según su grado de fibrosis.	69
Tabla 9. Población de la CV susceptible de ser tratada con AAD.	69
Tabla 10. Datos del CMBD de cada episodio de hospitalización.....	71
Tabla 11. Códigos CIE-9-MC para seleccionar los casos incluidos en el estudio.....	71
Tabla 12. Ingresos por HCC en hospitales del SNS de la CV 2009-2013.	72
Tabla 13. Episodios por complicaciones evolutivas de la HCC en hospitales del SNS de la CV. 2013.	76
Tabla 14. Severidad de las complicaciones de la HCC, según el Índice de comorbilidad de Charlson.	79
Tabla 15. Comorbilidad por HCC. Servicios de ingreso durante 2.013.....	80
Tabla 16. Episodios de comorbilidad por HCC en hospitales del SNS de la CV. 2013.....	84
Tabla 17. Episodios por complicaciones evolutivas de la CH en hospitales del SNS de la CV. 2013.	86
Tabla 18. Clasificación morfológica de cánceres hepáticos.	87
Tabla 19. Episodios por CHC en hospitales del SNS de la CV. 2013.....	88

Tabla 20. Causas de TH en hospitales del SNS de la CV por HCC durante 2013.....	88
Tabla 21. Causas y porcentaje de reingresos por complicaciones evolutivas de la HCC en hospitales del SNS de la CV. 2013.	90
Tabla 22. Resumen de las complicaciones evolutivas de la HCC en hospitales del SNS de la CV, durante 2013.	91
Tabla 23. Principales causas de ingresos en hospitales del SNS de la CV con comorbilidad por HCC. 2013.	93
Tabla 24. Porcentaje de las causas hepáticas de comorbilidad en hospitales del SNS de la CV. 2013.	94
Tabla 25. Principales causas de ingresos en hospitales del SNS de la CV con comorbilidad mayor. 2013.	95
Tabla 26. Porcentaje de las causas hepáticas de comorbilidad mayor en hospitales del SNS de la CV. 2013.	96
Tabla 27. Índice de Charlson de los episodios hospitalarios con comorbilidad mayor, en hospitales del SNS de la CV. 2013.....	97
Tabla 28. Principales causas de ingresos en hospitales del SNS de la CV sin mención de complicaciones o comorbilidad.....	98
Tabla 29. Porcentaje de los episodios en hospitales del SNS de la CV sin descripción de complicación o comorbilidad.	99
Tabla 30. Modelos de Markov elaborados con distintas probabilidades de evolución.	101
Tabla 31. Probabilidad de transición anual de nuestro Modelo de Markov.	103
Tabla 32. Ciclo 0 de Markov. Distribución de pacientes en el año 2013..	104
Tabla 33. Modelo de Markov. Probabilidad de evolución anual de la CHD.	104
Tabla 34. Modelo de Markov. Distribución anual de los pacientes con CHD.	105
Tabla 35. Coste por CH en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.	111

Tabla 36. Coste por CHC en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.....	113
Tabla 37. Coste por CH y CHC en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.....	114
Tabla 38. Coste medio del GRD según el tipo de comorbilidad en hospitales del SNS de la CV. 2013.	116
Tabla 39. Coste de la Comorbilidad por HCC, en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.	117
Tabla 40. Coste por complicaciones evolutivas y comorbilidad de la HCC en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013, capitalizado a 2015.	118
Tabla 41. Precio de un tratamiento con AAD, basado en el coste de hospitalización en hospitales del SNS de la CV. 2015.	120
Tabla 42. Desarrollo del modelo de Markov con otras probabilidades evolutivas (Leleu et al., 2014).	126
Tabla 43. Resultado del modelo de Markov, con otras probabilidades evolutivas (Leleu et al., 2014).	127
Tabla 44. Episodios por HCC en hospitales privados de la CV.	128
Tabla 45. Precio de un tratamiento con AAD basado en costes de hospitales públicos y privados de la CV. 2015.	129
Tabla 46. Precio de un tratamiento con AAD basado en costes evitados con tratamientos anteriores. 2015.....	130
Tabla 47. Costes de revisiones periódicas de la HCC. 2015.....	131
Tabla 48. Calculo de costes ambulatorios de las revisiones anuales por HCC. 2015.....	132
Tabla 49. Precio de un tratamiento con AAD, basado en costes hospitalarios y revisiones periódicas. 2015.....	132
Tabla 50. Costes hospitalarios y ambulatorios evitados basados en la eficacia de los AAD. 2015.....	134
Tabla 51. Precio de un tratamiento con AAD para una eficacia del 93%. 2015.....	135

Tabla 52. Costes evitados y precio de un tratamiento con AAD, calculado para una supervivencia de la CHD de 4 años. 2015.	136
Tabla 53. PVP de la pauta SOF+SMP.	137
Tabla 54. PVP de la pauta Harvoni©.....	138
Tabla 55. PVP de la pauta (Viekirax©)+ (Exviera©).	138
Tabla 56. Acuerdo de Riesgo Compartido para la financiación de los AAD.	139
Tabla 57. Precio de un tratamiento con AAD, según el ARC.....	140
Tabla 58. Comparación de precios de un tratamiento con AAD con el ARC y nuestros resultados.....	141
Tabla 59. Costes directos e indirectos evitados por los AAD.	142

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1. Estructura molecular del VHC. Fuente: (Scheel & Rice, 2013).....	6
Figura 2. Ciclo reproductivo del VHC y dianas terapéuticas de los AAD. Fuente: (Kohli, Shaffer, Sherman, & Kottlil, 2014).	8
Figura 3. Epidemiología mundial de la HCC. Tasa de prevalencia y genotipos. Fuente: (Hajarizadeh et al., 2013).....	11
Figura 4. Presente y futuro de la HCC en España. Tasas de infecciones viremicas según su etapa evolutiva. Fuente (Razavi et al., 2014)	16
Figura 5. Historia natural de la HCC. Fases evolutivas y complicaciones. Elaboración propia. Basada en (Adrian M. Di Bisceglie, 2000), y (Chen & Morgan, 2006).	19
Figura 6. Etapas de la CH compensada y descompensada y probabilidades de transición a 5 años. Fuente: (D’Amico et al., 2014).....	25
Figura 7. Porcentaje de supervivencia de las fases de CH compensada y descompensada. Fuente: (Fattovich et al., 1997).....	26
Figura 8. Porcentaje de RVS con las sucesivas pautas de tratamiento. Elaboración propia basada en (Heim, 2013) y (Manns & von Hahn, 2013).	33
Figura 9. Precio de los sucesivos fármacos contra la HCC. Elaboración propia.....	54

Figura 10. Objetivos principal y secundarios. Elaboración propia.....	59
Figura 11. Poblaciones del estudio, según el estadio evolutivo de la HCC. Elaboración propia.....	66
Figura 12. Grados de fibrosis de la HCC en la C.V. Fuente: (Agencia Valenciana de Salud, 2013).....	68
Figura 13. Edad y sexo de los pacientes ingresados en hospitales del SNS de la CV por HCC durante 2013. Elaboración propia.....	73
Figura 14. Ingresos en hospitales del SNS de la CV 2009-2013 por HCC. Elaboración propia.....	73
Figura 15. Códigos CIE-9-MC de las complicaciones evolutivas de la HCC. Elaboración propia.....	75
Figura 16. Episodios por complicaciones y comorbilidad por HCC. 2.013. Elaboración propia.....	77
Figura 17. Algoritmo de asignación de un episodio hospitalario a un GRD. Elaboración propia.....	82
Figura 18. Edad de los pacientes con ingresos únicos en hospitales del SNS de la CV durante 2013. Elaboración propia.....	91
Figura 19. Diseño y fases de nuestro Modelo de Markov de la HCC. Elaboración propia. Basada en (McEwan, Ward, Yuan, Kim, & L'italien, 2013).	102

Figura 20. Precio de un tratamiento con AAD. 2015. Elaboración propia.
..... 121

Figura 21. Eficacia de los AAD en distintos ensayos clínicos. Fuente
(Schinazi et al., 2014). 133

Figura 22. Gasto farmacéutico del SNS. Estimación para el 2015. Fuente:
Farmaindustria..... 141

Figura 23. Umbral Coste-efectividad en Reino Unido. Fuente (Claxton et al.,
2008). 144

Figura 24. Umbral Precio AAD/Costes evitados. Fuente: Elaboración propia.
..... 145

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología de la Hepatitis Crónica C

El virus de la hepatitis C (VHC), representa un importante problema epidemiológico ya que infecta crónicamente al 2% de la población mundial, existiendo en todo el mundo según la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*, 2014), entre 130 y 150 millones de personas infectadas por este virus, de los que entre 300.000 y 500.000 personas mueren anualmente por enfermedades hepáticas relacionadas con la hepatitis crónica C (HCC).

Esta situación epidemiológica, se ve agravada por la ausencia de vacuna contra la hepatitis C, pero la investigación en esa línea continua.

Más de dos décadas de intensa investigación básica y clínica, han proporcionado una comprensión detallada del VHC, y ha allanado el camino para el desarrollo de antivirales acción directa de segunda generación (AAD), que combinados entre si consiguen tasas de éxito terapéutico en más del 90% de los casos, y evitan la amenaza vital que supone esta enfermedad por el desarrollo de cirrosis hepática (CH) y carcinoma hepatocelular (CHC).

Además de su mayor tasa de eficacia, aventajan al anterior tratamiento basado en interferón pegilado (PEG) y ribavirina (RBV), en la menor duración del tratamiento y con menos efectos secundarios, pero se enfrentan a grandes retos como son su precio elevado, que hace que su acceso a nivel mundial sea muy limitado, y la posible resistencia viral futura.

La hepatitis C es una enfermedad infecto-contagiosa del hígado causada por el VHC, que puede causar una infección tanto aguda como crónica, cuya gravedad varía entre una dolencia leve que dura algunas semanas, y una enfermedad grave de por vida. Por lo general, tras el contagio inicial, el 70-80% de las hepatitis son asintomáticas, y muy raramente se asocia a una enfermedad potencialmente mortal (hepatitis fulminante). El 15-25% de las personas infectadas eliminan el virus espontáneamente en un plazo de seis meses, sin necesidad de tratamiento alguno, y el restante 75-85% desarrollarán la infección crónica, con las complicaciones asociadas de desarrollo de CH y CHC (Chen & Morgan, 2006).

El VHC se transmite a través de la sangre, y las causas de infección más comunes son las prácticas de inyección poco seguras (usuarios de droga), la esterilización inapropiada de equipo médico en algunos entornos de atención sanitaria, el uso de sangre y productos sanguíneos contaminados, y determinadas prácticas sexuales. El estudio de (C. C. Wang et al., 2007) confirma estos datos, y además encuentra que en un importante número de casos la causa es desconocida.

Para comprender la situación epidemiológica actual y las posibilidades terapéuticas, debemos aunque sea brevemente referirnos a la virología molecular y al ciclo reproductivo del VHC, que fue el primer virus que se descubrió por medio de técnicas moleculares.

Aunque la hepatitis C, como enfermedad, fue reconocida por primera vez en 1975 (Feinstone & Kapikian A., Purcell R H., Alter, 1975), todos los medios disponibles para identificar el agente causante de la enfermedad fallaron hasta 1989, cuando el grupo de Choo (Choo et al., 1989) clonaron y secuenciaron un fragmento del genoma del VHC, del suero de un paciente con hepatitis post-transfusional no A, no B. No obstante, a pesar del extraordinario progreso acontecido en los últimos años, el VHC continúa siendo uno de los mayores desafíos para virólogos y médicos.

El VHC, es un pequeño virus ARN, con gran variabilidad genética en base a la cual se pueden distinguir hasta 7 genotipos y más de 50 subtipos, siendo en España más frecuentes los genotipos 1,2,3,4, y en la CV los genotipos mayoritarios corresponden al 1b, seguido por el 1a (Jiménez Hernández, 2005). Está clasificado dentro del género Hepacivirus perteneciente a la familia Flaviviridae, que contiene además a los géneros Flavivirus y Pestivirus (Reed & Rice, 2000), con los que posee un parecido bastante cercano en cuanto a secuencia y organización del genoma, modo de replicación, estructura y procesado de la poliproteína.

El estudio y la comprensión de la biología de este virus fueron muy complicados en los primeros años debido a la carencia de un modelo apropiado de replicación e infección. Se utilizaron sistemas de expresión heterólogos, clones funcionales de ADN, copias de virus infecciosos in vivo en chimpancés, y también se utilizó un sistema replicón, (pseudopartículas con proteínas de la envoltura de VHC), que permitieron el estudio de los

mecanismos de entrada bajo condiciones reproducibles, y más recientemente, con cultivos celulares.

Con el desarrollo del sistema replicón se pudo por primera vez estudiar la replicación del ARN del virus de la hepatitis C en células Huh-7, que son hepatocitos bien diferenciados procedentes de CHC humano, originalmente obtenidas en 1.982 de un paciente japonés de 57 años de edad (Nakabayashi, Taketa, Miyano, Yamane, & Sato, 1982). Además se pudieron estudiar los elementos del ARN y las proteínas, analizar las características bioquímicas y ultraestructurales del complejo de replicación viral, y se facilitó el descubrimiento de fármacos antivirales. Posteriormente se desarrollaron replicones completos y genomas de VHC que se replicaban eficientemente en cultivos celulares, y se extendió el rango de células hospedadoras a otras líneas celulares, hepáticas y no hepáticas. En estos replicones se observó la aparición de mutaciones adaptativas, que aumentaban la eficiencia de replicación, pero eran incapaces de producir virus infectivo (Moradpour, Penin, & Rice, 2007).

No se consiguió su replicación completa en líneas celulares hasta el aislamiento de una cepa de genotipo 2a, denominada JFH-1 (*Japan Fulminant Hepatitis*), a partir de un paciente japonés con hepatitis fulminante (Kato et al., 2003). Esta cepa se replicaba en células Huh-7 y otras líneas celulares sin el requerimiento de mutaciones adaptativas. Los genomas de JFH-1 clonados y transfectados en células Huh-7 producían un virus infectivo, lo que permitió el estudio in vitro del ciclo viral completo.

Sin embargo, a pesar del progreso sustancial en la producción de partículas virales en las células de cultivo, y varios estudios bioquímicos y morfológicos, la estructura y ciclo vital del virión del VHC sigue estando mal caracterizada (Dubuisson J, 2014).

Respecto a su estructura molecular, que representamos en la Figura 1, el VHC es un virus con genoma de ARN monocatenario con 9.500 nucleótidos de polaridad positiva, que codifica una poliproteína de unos 3.000 aminoácidos.

La partícula vírica tiene un tamaño de 40-70 nm de diámetro, es de simetría helicoidal, y presenta una envoltura lipídica de doble capa, que envuelve la nucleocápsida. La cápsida protege al genoma vírico de las nucleasas, y

también está implicada en el reconocimiento celular durante la infección. El ensamblaje de la cápsida sigue el patrón icosaédrico, donde las subunidades proteicas se ensamblan de forma simétrica formando un armazón que cubre al ácido nucleico. Rodeando a esta estructura, encontramos una envoltura, derivada de las membranas celulares modificadas del hospedador, que posee proteínas glicosiladas transmembrana codificadas por el virus.

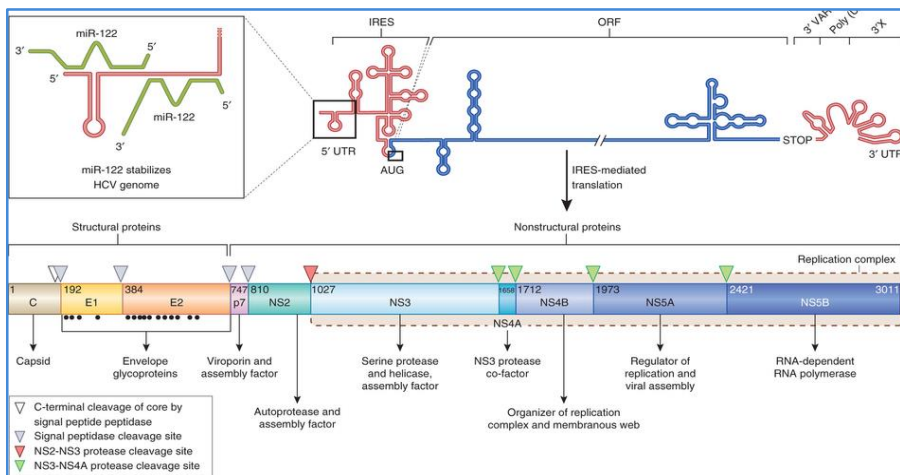


Figura 1. Estructura molecular del VHC. Fuente: (Scheel & Rice, 2013).

Su genoma, de 9,6 Kb, está constituido por dos regiones no traducidas (*Untranslated Región*, UTR), 5' UTRs y 3'UTRs en cada uno de los extremos, y una región central codificante, con un marco abierto de lectura (*Open Reading Frame*, ORF), que da lugar a una única poliproteína de unos 3.000 aminoácidos.

Esta poliproteína (Figura 2) es procesada y da lugar a tres proteínas estructurales (core, E1 y E2), y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). La poliproteína core y las glicoproteínas de la envoltura E1 y E2 son los principales componentes del virión. Estas dos glicoproteínas están ancladas a una cubierta de doble capa lipídica derivada de la célula del hospedador, la cual envuelve a la nucleocápsida, compuesta de múltiples copias de la proteína core, y al ARN genómico (Moradpour, Penin, & Rice, 2007b).

El VHC circula en el hospedador en varias formas: puede ir asociado a lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*, LDL) y muy baja densidad (*Very-low-density lipoprotein*, VLDL), representando ambas formas la fracción infectiva, y también puede circular como virión unido a inmunoglobulinas o como virión libre.

Solamente infecta a humanos y a chimpancés. Los hepatocitos son su principal célula diana, pero también puede infectar linfocitos B, células dendríticas y otros tipos celulares.

Sin tratar el tema con profundidad, pero como base para comprender el mecanismo de acción de los AAD, así como las implicaciones que tiene en cuanto a resistencia a los antivirales y dificultad o imposibilidad en obtener una vacuna, comentamos el ciclo replicativo en el hepatocito, descrito en la Figura 2.

- **Unión al receptor y endocitosis**

La entrada viral juega un papel importante para el tropismo del VHC por los hepatocitos. Durante una infección primaria, las partículas de VHC se transportan por el torrente sanguíneo y entran en contacto con los hepatocitos después de cruzar el endotelio fenestrado de las sinusoides hepáticas.

En el espacio de Disse, los viriones tienen contacto directo con la superficie basolateral de los hepatocitos. Esto les permite interactuar con los factores de acoplamiento y receptores en la superficie de estas células.

Después de la unión inicial a la superficie celular, las siguientes fases de la entrada del VHC sólo se conocen parcialmente e implican una serie de factores de entrada celular específicos.

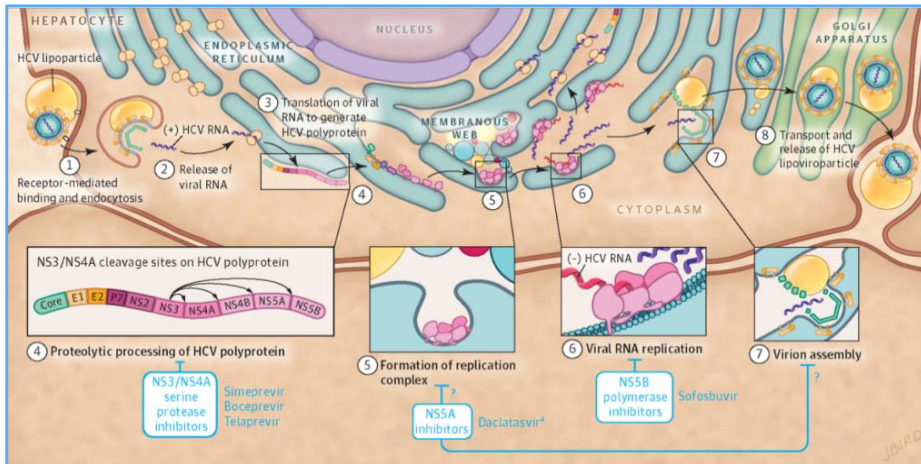


Figura 2. Ciclo reproductivo del VHC y dianas terapéuticas de los AAD. Fuente: (Kohli, Shaffer, Sherman, & Kottlil, 2014).

- **Pérdida de envoltura y liberación del RNA viral**

La entrada se produce por endocitosis mediada por clatrina. La partícula viral queda englobada en un endosoma. La disminución del pH provoca un cambio conformacional en las glicoproteínas del virus, lo que lleva a la fusión de la membrana viral con la membrana del endosoma.

Después de la fusión, el genoma del VHC es presumiblemente liberado en el citosol, donde se traduce directamente a proteínas virales e inicia la replicación viral.

En el hígado de los pacientes, las células se infectan en racimo, lo que sugiere una propagación de célula a célula como el modo predominante de transmisión del VHC. Curiosamente, la transmisión directa de célula a célula también se observa en cultivos celulares. A pesar de que se conocen la mayoría de los factores implicados en la entrada de VHC, el mecanismo exacto que regula este proceso sigue siendo desconocida, pero podría implicar exosomas.

- **Traslación del RNA viral para generar la poliproteína del VHC**

Este proceso tiene lugar en el retículo endoplasmico del hepatocito. La traducción del ARN se inicia con la ayuda de factores celulares. El genoma del VHC contiene un único ORF, que está flanqueada por las regiones no traducidas 5'UTRs y 3'UTRs. Estas UTRs contienen elementos de ARN altamente estructurados que son críticos para la traducción del genoma y la replicación del ARN del VHC.

El 5'UTR, que es el más conservado, y el que sirve para amplificarlo en pruebas diagnósticas, contiene un sitio interno de entrada ribosomal (*Internal Ribosome Entry Site*, IRES), que inicia traducción del genoma del VHC en una sola poliproteína.

- **Procesamiento proteolítico de la poliproteína del VHC**

Las proteasas virales y del hospedador procesan la poliproteína viral en las 10 proteínas maduras, denominadas core, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La peptidasa de señal y la señal péptido peptidasa median en la escisión de las proteínas estructurales, de núcleo, E1, E2, y la unión p7/NS2.

La NS3 determina la escisión de NS4A de sí mismo y NS4B, después de lo cual NS4A se asocia con el N-terminal de NS3. El complejo resultante de proteasa NS3/4A se puede escindir en las uniones NS4B/5A y NS5A/5B, mientras que la escisión entre NS2 y NS3 está mediada por la cisteína proteasa de NS2 cuya función está fuertemente reforzada por el tercio del N-terminal del NS3. Después de la traducción, las proteínas del VHC se asocian con membranas derivados del retículo endoplasmico.

En esta fase actúan los inhibidores de la proteasa, Simeprevir (SMP), Boceprevir (BOC) y telaprevir (TEL), que son conocidos como antivirales de primera generación.

- **Formación del complejo de replicación**

En este proceso interviene la polimerasa viral RNA NS5A, que es la enzima que resulta inhibida por el AAD, Daclatasvir (DCV).

- **Replicación del RNA viral**

Los genomas de ARN naciente se traducen para producir nuevas proteínas virales, y sirven como ARN naciente para la replicación del ARN y son progresivamente ensamblados para formar viriones infecciosos.

La polimerasa viral RNA NS5B es la clave enzimática en este proceso de síntesis de ARN, y es la enzima inhibida por el Sofosbuvir (SOF), que ha sido primer AAD registrado, y que ha cambiado completamente el tratamiento de esta enfermedad.

Las polimerasas virales carecen de capacidad de corregir los errores que se producen durante la replicación, provocando cambios de nucleótidos que dan como resultado una gran heterogeneidad especialmente por los genes de envoltura E1 y E2, sobre todo la región hipervariable HVR1 de la proteína E2.

Esta elevada tasa de mutación le permite al VHC evadir las defensas inmunitarias del hospedador dirigidas contra las proteínas de la cubierta vírica, que conlleva la ausencia de inmunidad humoral eficaz por parte del hospedador, lo que explica su elevada evolución a la cronicidad. Además ha imposibilitado el desarrollo de una vacuna, y está implicada en el desarrollo de resistencias a los AAD.

- **Ensamblaje**

Es el último paso del proceso de replicación, en el que se ensamblan la envoltura, la capsida y el RNA.

- **Secreción del VHC.**

El complejo endosomal de salida requerido para el transporte denominado ESC-RT, (*Endosomal-Sorting Complex Required for Transport*) ha sido propuesto para desempeñar un papel en este proceso de transporte y liberación de la partícula lipoviral, pero por no parece ser una diana terapéutica actual ni futura.

1.2. Carga de la enfermedad

Respecto a los datos epidemiológicos de la HCC, debemos decir que a falta de registros oficiales, en su gran mayoría están basados en estimaciones.

Por eso hay diferencias entre distintas publicaciones, pero a nivel mundial se estima que hay entre 130 millones (World Health Organization, 2014) y 185 millones (Hajarizadeh, Grebely, & Dore, 2013) de personas infectadas, siendo las regiones más afectadas Asia central y oriental y el norte de África.

Lo representamos en la Figura 3, identificando con código de colores la tasa de prevalencia en los distintos países, y con círculos la frecuencia de los genotipos, dato que tiene interés por la distinta respuesta al tratamiento.

Este estudio sitúa la prevalencia en España entre el 1-1.9% de la población, y el genotipo más frecuente es el 1b.

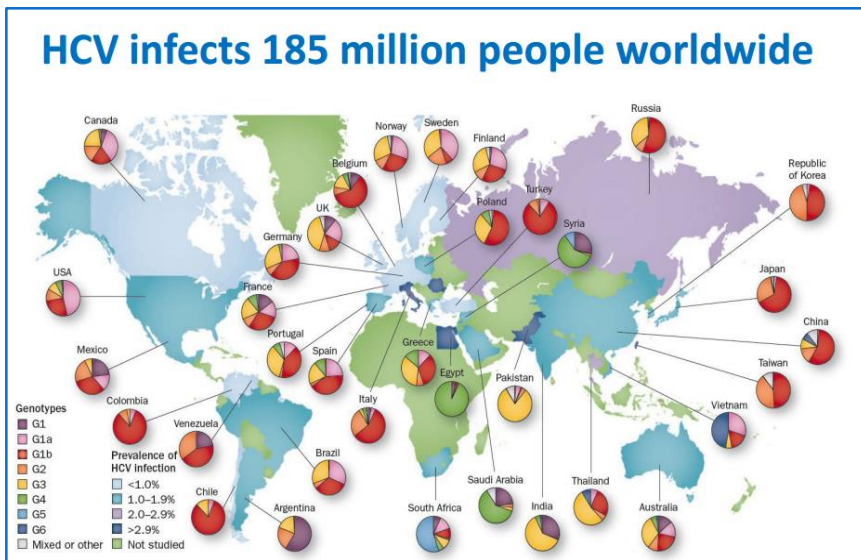


Figura 3. Epidemiología mundial de la HCC. Tasa de prevalencia y genotipos. Fuente: (Hajarizadeh et al., 2013).

A nivel de Europa, en el estudio de Esteban (Esteban, Sauleda, & Quer, 2008), la prevalencia varía entre el 0,2% en los países nórdicos, y el 6% en países del Este, ocupando España una posición intermedia, con una prevalencia del 2,5%.

Centrándonos en España, Wedemeyer (Wedemeyer, Dore, & Ward, 2015) sitúa la cifra de prevalencia viremica entre el 0,76-1,30%, que coincide con el publicado con Gower (Gower, Estes C, Hindman, Razavi-Shearer, & Razavi, 2014), y cuyos resultados exponemos en la Tabla 1.

Gower diferencia entre dos conceptos epidemiológicos importantes que son la tasa de prevalencia de anticuerpos frente al VHC, que indican infección pasada o presente por el VHC, y la positividad de RNA-VHC, que indica infección presente por el VHC.

Según este autor, en España habría 688.000 adultos con anticuerpos y 472.000 adultos con viremia, que en principio serían los candidatos a recibir tratamiento con AAD.

Respecto a los genotipos, el más frecuente es el 1b (43,8%), seguido por el 1a (25,5%) y en tercer lugar el genotipo 3 el 19,6%, siendo el resto menos frecuentes.

Tabla 1. Prevalencia de HCC en España.

	% población	n población
Prevalencia anti-HCV adultos	1,7% (0,42%-2,6%)	688.000 (159.000-1.049.000)
Prevalencia adultos RNA-VHC	1.2% (0,3%-8%)	472.000 (109.000-719.000)

Elaboración propia basada en (Gower et al., 2014).

Respecto a la falta de datos exactos de la infección por VHC en España, debemos decir que como una enfermedad infecto-contagiosa que es, la Hepatitis C está sometida a vigilancia epidemiológica, y es considerada como enfermedad de declaración obligatoria.

Así lo recoge el Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se creó la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), que determinaba la lista de enfermedades de declaración obligatoria, y en lo referente a las hepatitis diferenciaba entre Hepatitis A, Hepatitis B, y Otras Hepatitis Víricas, bajo cuya denominación se engloba la Hepatitis C, y las causadas por otros virus hepatotropos, como herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus, y virus de Epstein-Barr.

Ha sido la reciente Orden SSI/445/2015, de 9 de marzo, la que modifica la anterior lista de enfermedades de declaración obligatoria, y por primera vez la Hepatitis vírica C se declara como enfermedad independiente de las demás, con lo que cabe esperar una mejor obtención de datos epidemiológicos en el futuro.

Otra causa que dificulta conocer la incidencia real de la Hepatitis por virus C, es que en su fase aguda, es una enfermedad poco sintomática por lo que muchos pacientes no acuden al médico. Por ello la mayor parte de los datos disponibles se obtienen por distintos métodos de estimación de la incidencia con sofisticadas técnicas de modelos epidemiológicos.

Estos modelos utilizan datos de vigilancia para generar estimaciones referentes al número de las nuevas infecciones por año. De esta forma, los *Centers for Disease Control* americanos, estiman que por cada nuevo caso del VHC aguda sintomática que se declarada, en realidad se producen 3,3 casos de VHC aguda sintomática, y 13,4 nuevas infecciones sumando las sintomáticas y asintomáticas.

En este sentido, en España Bruguera (Bruguera & Forns, 2006), estima que sólo se declara el 20% de los casos de hepatitis virales agudas a los servicios de vigilancia epidemiológica.

Los datos recientemente publicados por el MSSSI (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2014a), muestran como desde 2009 a 2012, el número de casos declarados por 100.000 habitantes pasó de 1,6 a 1,4 en otras hepatitis víricas, como consecuencia del cribado de anticuerpos frente al VHC en los donantes de sangre, y las medidas tomadas en colectivos de riesgo como consumidores de drogas por vía parenteral.

Transmisión y grupos de riesgo.

El virus de la hepatitis C se transmite por vía sanguínea. De hecho desde que en 1992, se dispuso de los marcadores serológicos que permitieron detectar los anticuerpos anti-VHC entre los donantes de sangre, la transfusión dejó de ser uno de los principales factores de contagio.

De modo que actualmente se transmite al consumir drogas inyectables, mediante el uso compartido de material de inyección, (tatuaje, *piercing*), en

entornos sanitarios deficientes, debido a la reutilización o la esterilización inadecuada de equipo médico, especialmente jeringas y agujas.

También se puede transmitir también por vía sexual, (especialmente en hombres que tienen sexo con hombres), y también es posible la transmisión vertical de una madre infectada a su hijo; sin embargo esta forma de transmisión es menos común, al igual que por relaciones sexuales en parejas heterosexuales estables.

Por ello, los grupos de población más expuestos al riesgo de infección con el VHC son: los consumidores de drogas inyectables, los receptores de productos sanguíneos infectados y los pacientes sometidos a intervenciones invasivas en centros sanitarios cuyas prácticas de control de la infección son inapropiadas, niños nacidos de madres infectadas con el VHC, personas cuyas parejas sexuales están infectadas con el VHC, personas infectadas con el VIH, personas que han utilizado drogas por vía intranasal (cocaína), y personas que hayan tenido tatuajes o *piercing*.

En España actualmente la forma de contagio más frecuente es España es la infección nosocomial (Pérez-álvarez et al., 2012).

Respecto a la mortalidad por HCC en España (García-Fulgueiras, García-Pina, Morant, Fernández de Larrea-Baz, & Álvarez, 2011), con datos de 2006, concluye que la mortalidad hepática total relacionada con VHC, resulta ser la primera causa de mortalidad por enfermedades transmisibles en España, incluso superior a la mortalidad relacionada con SIDA. Estos datos coinciden con los publicados por Hernando (Hernando et al., 2012) que cifra la tasa de mortalidad ajustada durante el año 2010, para el VIH en 4/100.000/año, y 8/100.000/año para el VHC.

Respecto a la casuística de pacientes hospitalizados en el SNS con el diagnóstico de hepatitis C, con los Registro de altas del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2014) de los tres últimos años disponibles de 2011 a 2013, resumimos que:

- Han sido registradas un total de 113.627 altas en pacientes con HCC. Son los episodios donde consta el diagnóstico de HCC en alguno de

los diagnósticos registrados, lo que corresponden aproximadamente a 26.500 pacientes anuales, con un 10% de mortalidad en el hospital.

- La media de edad de dichos pacientes es superior a los 60 años
- La asociación de HCC+ CH se observó en 7.096 pacientes, en 2013 con una edad media 65 años, y una mortalidad del 16%.
- La asociación HCC+ CHC, supuso 3.200 pacientes, en 2013 con una edad media también de 65 años. Su mortalidad fue del 20%.
- Los que tenían las tres condiciones asociadas de HCC+ CH+ CHC eran 2.257 en el año 2013, con una edad media 68 años y una mortalidad del 18%.
- La distribución de las altas hospitalarias por edad y sexo muestra que casi 2 de cada tres altas es en hombres. El mayor número de ingresos en hombres es entre 40 y 59 años y en mujeres mayores de 70 años.
- Se han realizado un total de 892 trasplantes hepáticos (TH) en los tres años por complicaciones evolutivas de la HCC.

Respecto a la población con TH, según la reciente memoria de actividad de la Organización Nacional de Trasplantes (Organización Nacional de Trasplantes, 2015), durante el 2014 se han realizado 1.068 TH, siendo la principal causa, con más de un tercio del total, los debidos a la CH y CHC por infección crónica por el VHC, por delante incluso de la CH por alcohol.

Con relación a la evolución futura, las circunstancias epidemiológicas parecen indicar que si bien la incidencia de hepatitis aguda C, está estabilizada e incluso en disminución, en los que respecta a las complicaciones evolutivas de la HCC, parece que será *in crescendo*.

Así lo expresa la siguiente Figura 4 (Razavi et al., 2014), que estima en 2.810 nuevos casos de HCC en 2013, con un número total de infecciones viremicas de 473.000 (371.000 a 546.000). Estima que se tocó techo en el

año 2003 con 530.000 pacientes infectados, observando desde entonces una disminución progresiva, que llegará a 285.000 casos en 2030. Sin embargo, la CH compensada, con 46.200 casos y CH descompensada (CHD) con 42.300 en 2013, aumentarán respectivamente el 55% y 60%, en el 2030. El número de casos de CHC que estima en 2.210 casos, prevé que aumentará en un 105% en el año 2030.

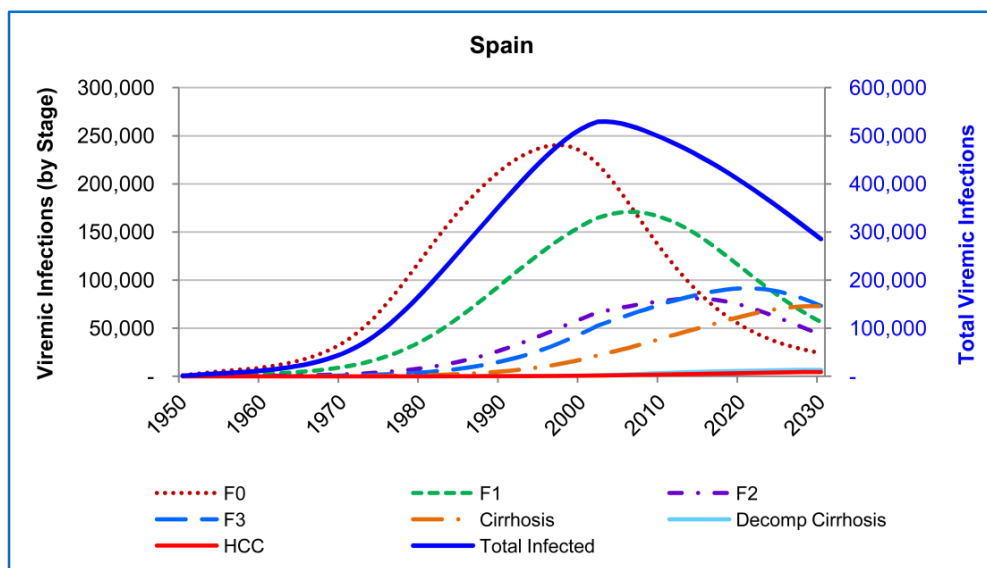


Figura 4. Presente y futuro de la HCC en España. Tasas de infecciones viremicas según su etapa evolutiva. Fuente (Razavi et al., 2014)

Estos datos nos describen una situación actual con un elevado consumo de recursos sanitarios, que probablemente se incrementarán en los próximos años en los porcentajes indicados, lo que subraya el interés que tiene tratar a los pacientes con HCC antes de desarrollar sus complicaciones evolutivas que como decimos son la CH y el CHC.

1.3. Historia natural de la Hepatitis Crónica C

En este apartado estudiamos las complicaciones evolutivas de la HCC y las bases teóricas para diseñar el modelo de Markov que serán desarrollados en profundidad en los capítulos de metodología y resultados.

1.3.1. Hepatitis C Aguda

Tras un periodo de incubación de unas 8 semanas, la infección por el VHC produce una hepatitis aguda, en su mayoría asintomática o poco sintomática, ya que los síntomas aparecen en menos del 25% de los pacientes, y consisten en astenia, anorexia, náuseas o vómitos e ictericia. La aparición de formas fulminantes es excepcional.

Las transaminasas suelen elevarse en las primeras semanas tras el inicio de la infección. El ARN del VHC se puede detectar dentro de los primeros 15 días tras el contagio, y el desarrollo de Anti-VHC es más tardío y no aparece generalmente hasta la octava semana después de la infección, pudiendo persistir de por vida incluso tras la resolución espontánea o tras la curación con tratamiento antiviral.

La curación de la enfermedad aguda, que ocurre en un 20-25% de los casos, (Bunchorntavakul, Jones, Kikuchi, Reddy, & Chang, 2014), viene determinada por normalización de enzimas hepáticas, negativización del RNA-VHC, y persistencia de Anti-HCV, lo que con mayor frecuencia ocurre en los siguientes casos:

- edad joven (<25 años) en el momento del contagio,
- sexo femenino,
- Genotipo IL-28B CC. La variación en los genes implicados en la respuesta inmune puede contribuir a la capacidad de eliminar el virus. Así ocurre con los genes HLA Clase I, II (Fitzmaurice et al., 2014), y con los polimorfismos del gen de la IL-28B, de modo que los pacientes portadores del genotipo CC tienen más probabilidades de aclaramiento de la infección por el VHC que los portadores de los

polimorfismos CT o TT (David L. et al., 2009), y además tienen mejor pronóstico con el anterior tratamiento basado en RBV e IF.

1.3.2. Hepatitis C Crónica

La HCC se define como la persistencia del ARN del VHC durante un periodo superior a 6 meses tras el inicio de la infección, y su historia natural es muy heterogénea y difícil de caracterizar (Uribe & Briz, 2004), con pacientes que pueden tener síntomas o no, cifras de transaminasas elevadas o puntualmente normales, con persistencia de Anti-VHC y positividad de RNA-VHC, y con una histológica que abarca desde la lesión hepática mínima hasta los que desarrollan CH o CHC.

El cuadro clínico tan proteiforme y con un patrón evolutivo tan variable es debido a que en muchos casos no se conoce la fecha exacta del contagio, a que la infección asienta sobre pacientes con distinto estado de salud, y en tercer lugar porque carecemos de biopsias hepáticas seriadas a lo largo del tiempo, para valorar la progresión de la fibrosis.

La actual clasificación en fases evolutivas de la HCC, está basada en el clásico estudio Metavir (Bedossa & Poynard, 1996), que diferencia en cinco grados la fibrosis, desde F0 o ausencia de fibrosis, a F4 o CH, progresión que suele ser un fenómeno silente, y no parece tratarse de un proceso lineal de manera que el paso del estadio F1 al F2 de fibrosis requiera más tiempo que el paso del F3 al F4.

Son clásicas las descripciones de la historia natural de la HCC, tanto por autores de EEUU (Seeff, 1997), (Adrian M. Di Bisceglie, 2000), (Ghany et al., 2003), (Chen & Morgan, 2006), (C. C. Wang et al., 2007), (David L. et al., 2009), (Lok et al., 2009), (Dienstag JL, et al, 2011), (D'Amico et al., 2014), Canadá (Thein, Yi, Dore, & Krahn, 2008), como en Europa, Francia (Deuffic, 1999), (Marcellin, Asselah, & Boyer, 2002), España (Planas et al., 2004), Italia (D'Amico, Garcia-Tsao, & Pagliaro, 2006), (Bacchetti et al., 2007), (Cammà & Cabibbo, 2009), y Reino Unido (Morgan et al., 2013).

Sobre la base de estas publicaciones, elaboramos la siguiente Figura 5, queriendo significar que después de la infección aguda que se resuelve

espontáneamente en el 15-20% de los casos, la evolución a la cronicidad ocurre en un 80-85%.

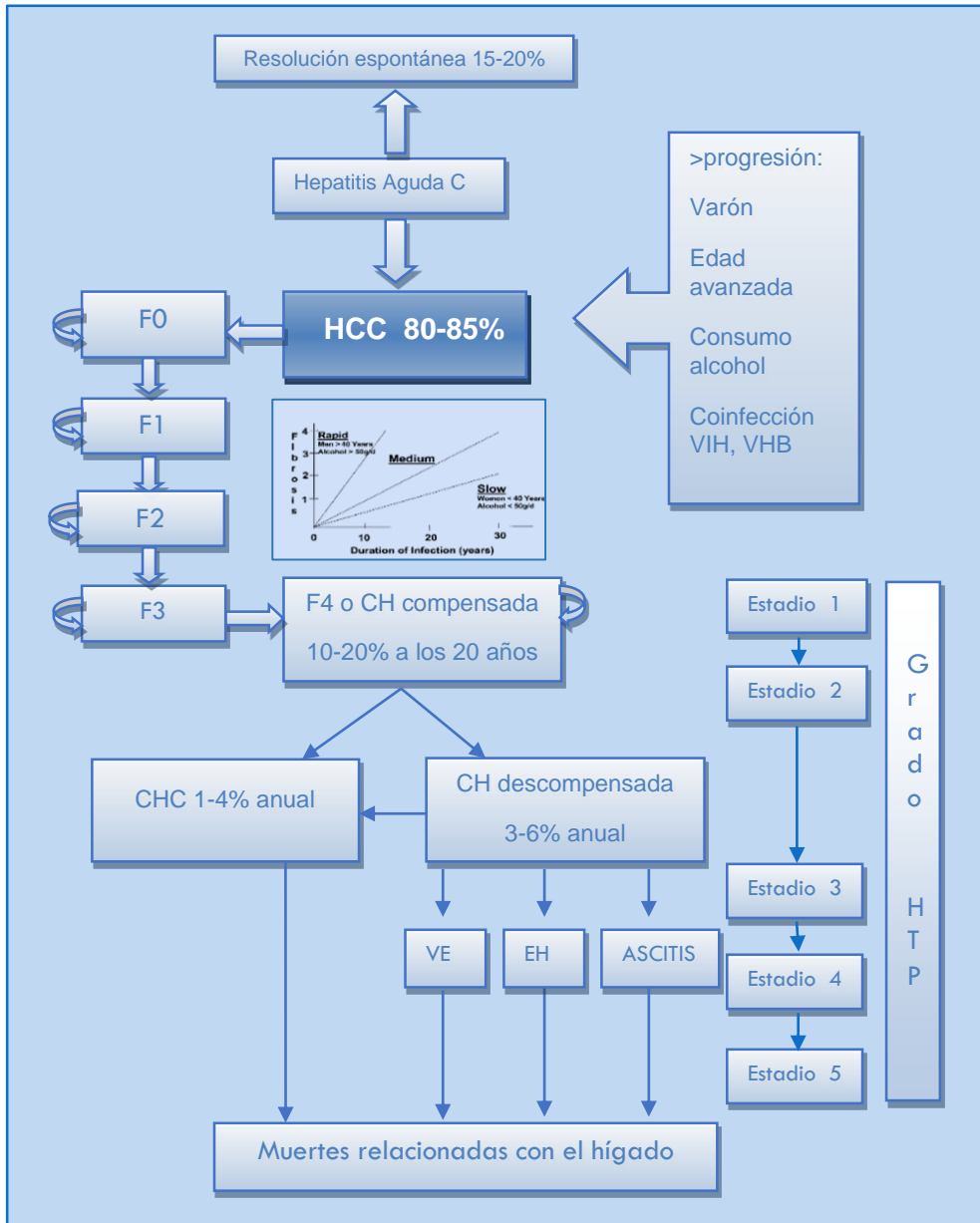


Figura 5. Historia natural de la HCC. Fases evolutivas y complicaciones. Elaboración propia. Basada en (Adrian M. Di Bisceglie, 2000), y (Chen & Morgan, 2006).

En la fase inicial de la HCC a nivel histológico, se empiezan a producir cambios inflamatorios, que no se traducen en fibrosis, sería el grado F0. En el siguiente grado F1, aparece fibrosis portal sin septos, seguida por F2 de fibrosis portal con escasos septos. En el grado de fibrosis F3 se observan numerosos septos sin CH, y el siguiente paso evolutivo es el grado F4 0 CH. Esta clasificación en fases, es la que sirve de referencia para la actual de la elastografía o FibroScan©.

Afortunadamente esta progresión no ocurre con todos los casos, de forma que la fibrosis puede evolucionar o permanecer estable, calculándose que a los 20 años, se produce un 10-20% de CH (Chen & Morgan, 2006), si bien estas cifras son variables para algunos autores.

Respecto a los factores que determinan la progresión de la fibrosis, es clásico el trabajo de Poynard (Poynard, Bedossa, & Opolon, 1997), que describe tres patrones evolutivos de la fibrosis que reproducimos en el gráfico central que podemos encontrar en la Figura 5, observando tres factores independientes que se asociaron con una mayor tasa de progresión de la fibrosis: edad mayor de 40 años en el momento de la infección, consumo de alcohol diario de 50 gramos o más, y el sexo masculino.

No hubo asociación entre la progresión de la fibrosis y el genotipo del VHC. La progresión es más rápida en hombres mayores de 40 años que consumen más de 50 gr/día de alcohol, con una duración media estimada de 13 años antes de desarrollar la CH, y más lenta en mujeres que se contagiaron antes de los 40 años y no toman alcohol, que pueden tardar 42 años en desarrollar la CH. Para todo el conjunto, el 33% tardó más de 20 años en desarrollar una CH, y en el 31%, nunca progresará a cirrosis, al menos durante 50 años.

Un amplio estudio en Alemania del Este (Wiese et al., 2005), con 2.867 mujeres infectadas con VHC tras administrar inmunoglobulina anti-D contaminada por incompatibilidad Rh materno-fetal, observó que el 93% de las receptoras desarrolló una hepatitis aguda C. Después de 25 años, el 86% de las mujeres afectadas continúan teniendo Ac HVC, y el 46% es positivo para el HCV RNA. El 1,5% desarrollo estados precirroticos, el 0,5% desarrollo CH, el 0,5% falleció de complicaciones relacionadas con la HCC, y en una paciente se diagnosticó CHC. El estudio concluye que en mujeres

jóvenes sin comorbilidad, pueden aclarar el VHC en más de la mitad de los casos o desarrollar una HCC moderada, confirmando así el bajo riesgo de progresión durante 25 años a la CH en esta cohorte.

Resultado similar obtuvo un estudio en Irlanda (Levine et al., 2006) llevado a cabo con 184 mujeres infectadas en 1977 con VHC tras administrar inmunoglobulina anti-D contaminada, observando que 17 años después, el 51% tenía fibrosis hepática, pero sólo el 2,1% desarrolló CH.

La mayoría de los trabajos publicados sobre el modelo de Markov, que estudian las probabilidades evolutivas de la HCC, tienen su origen en una revisión sistemática de 111 estudios que analizaban la historia natural de esta enfermedad (Thein et al., 2008), que concluía que la progresión de la fibrosis no es lineal, y que la probabilidad de CH 20 años después de la infección era del 16% (IC del 95%: 14 a 19%), pero llegaba al 41% a los 30 años (IC del 95%: 36% a 45%), Esta amplio intervalo de confianza, muestra la variación en las tasas de progresión de la fibrosis y probablemente refleja los factores del hospedador, el diseño del estudio, el sesgo de referencia, y las diferencias geográficas. Aunque se han identificado muchos factores asociados con la tasa de progresión de la fibrosis, es muy difícil predecir la tasa de progresión de la fibrosis en un paciente individual.

La coinfección con el virus de la hepatitis B (VHB) no es muy frecuente, y generalmente, ocurre en individuos con antecedentes de transfusión de sangre o drogadicción. Los pacientes coinfectados por el VHB-VHC suelen presentar una mayor elevación de las transaminasas y un mayor riesgo de desarrollar CH y CHC. Incluso la infección oculta por el VHB parece acelerar la progresión de la fibrosis, con mayor riesgo de aparición de CHC y disminución de la supervivencia (Squadrito, Cacciola, Alibrandi, Pollicino, & Raimondo, 2013).

La coinfección con el VIH tiene un efecto negativo sobre la historia natural de la HCC (Danta et al., 2008), que se traduce en una progresión más rápida a CH, fallo hepático y CHC. El número de linfocitos CD4 es un factor determinante en la progresión de la HCC: si es inferior a 200 células/mm³, el riesgo de muerte por una causa relacionada con la enfermedad hepática es casi 7 veces mayor a la de los pacientes con recuentos superiores. El riesgo más elevado se daría en los pacientes de mayor edad en el momento

de la infección, los que consumen más de 50 g de alcohol al día y en los que presentan cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200. Respecto al efecto del tratamiento antirretroviral, existen datos controvertidos: por una parte, la reconstitución inmune puede producir un mayor componente inflamatorio y, además, no se puede olvidar el mayor riesgo de toxicidad hepática descrito en pacientes VIH positivos coinfectados por el VHC. Sin embargo, muchos estudios han descrito una mejoría de la lesión hepática con el tratamiento anti-VIH y el aumento subsiguiente de la cifra de linfocitos CD4.

La edad en el momento de la infección por el VHC es uno de los factores más importantes en la evolución de la enfermedad, de forma que se estima que el riesgo de progresión por año en los pacientes de 61-70 años de edad es 300 veces superior que el de los individuos entre 21 y 40 años.

A pesar de que la prevalencia de la HCC es similar en ambos sexos, la progresión a CH y el riesgo de CHC es mayor en los varones. Incluso ajustando el riesgo por otros factores, como la ingesta de alcohol, la obesidad y la resistencia a la insulina, y la sobrecarga férrica, los hombres tienen un riesgo 2,5 veces superior que las mujeres de desarrollar cirrosis. Una de las posibles explicaciones puede estar relacionada con el potencial efecto antifibrogénico de los estrógenos.

Respecto a factores genéticos, numerosos estudios indican que los pacientes afroamericanos tienen una mayor prevalencia de infección e incidencia de CHC y una peor respuesta al tratamiento, sin embargo tienen menor probabilidad de evolución a CH.

Se han llevado a cabo numerosos intentos para identificar los factores genéticos que pudieran estar implicados en la evolución de la HCC, y se han documentado polimorfismos que regulan la síntesis de citocinas, factores fibrogénicos y proteínas inmunorreguladoras, sin embargo la mayor parte de dichas asociaciones se basa en muestras de pequeño tamaño, con falta de reproducibilidad y sin estratificación por otros factores de riesgo.

La esteatosis hepática influye en la mayor progresión de la fibrosis, (Fartoux, Chazouillères, Wendum, Poupon, & Serfaty, 2005). Por otra parte hay datos que vinculan la infección por VHC con trastornos de resistencia a la insulina y metabólicas, así como datos clínicos que confirman que esta asociación

puede contribuir tanto a la progresión de daño al hígado como a la aterosclerosis.

Respecto a la relación de la HCC con factores metabólicos y riesgo cardiovascular, nos encontramos ante un escenario complejo donde las múltiples interacciones entre el hospedador y el VHC determinan más complicaciones que las inducidas sólo por el propio virus (Vespasiani-Gentilucci, Gallo, De Vincentis, Galati, & Picardi, 2014). Estos hechos así como la queratoconjuntivitis *sicca*, la crioglobulinemia mixta y la artritis relacionada con el VHC llevan a considerar a la HCC como una enfermedad sistémica en lugar de una simple infección del hígado, de ahí que un reciente trabajo, (Negro, 2014) puntualiza que:

- La HCC a menudo se presenta con esteatosis hepática, que muestra una fuerte asociación con el genotipo 3, se correlaciona con la carga viral, y desaparece en caso de éxito de la terapia.
- La esteatosis viral no se asocia con la progresión de la fibrosis rápida o mala respuesta al IF α , pero puede ser un factor de riesgo para el CHC.
- El VHC se asocia con resistencia a la insulina que puede progresar a la diabetes tipo 2 en pacientes de riesgo, y conduce a una mala respuesta a IF α , acelera la progresión de la fibrosis y la aparición de CHC
- Las personas infectadas con el VHC tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, independientemente de otros factores de riesgo.
- El éxito de la terapia antiviral puede reducir el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y accidente cerebrovascular isquémico.

Respecto a los factores virales, a pesar de su influencia en la respuesta al tratamiento, no se ha podido demostrar que el genotipo o la carga viral se relacionen con la progresión de la enfermedad. Los mecanismos por los que el VHC induce fibrosis pueden ser directos e indirectos. Por una parte, el virus daría lugar a una respuesta inmune y la consecuente inflamación

crónica, que producirían finalmente la muerte del hepatocito. Sin embargo, el VHC podría ejercer una acción citopática directa, porque se ha demostrado que la proteína del core es capaz de promover estrés oxidativo, esteatosis y apoptosis, lo que tendría como consecuencia la activación de las células estrelladas y, por tanto, el desarrollo de fibrosis.

1.3.3. Cirrosis Hepática Compensada y Descompensada

Para valorar la situación clínica, gravedad y pronóstico de estos pacientes, existen diversos índices, basados en distintos datos clínicos y analíticos siendo los más utilizados los siguientes:

- Índice de Child-Pugh, que clasifica en tres grados de gravedad según la presencia de ascitis, encefalopatía, y niveles de bilirrubina, albumina e índice de coagulación INR (*International Normalized Ratio*);
- Índice MELD (*Model for End stage Liver Disease*), que utiliza los valores de bilirrubina sérica, creatinina sérica y el INR, de modo que la mayor puntuación se asocia con el aumento de la severidad de la disfunción hepática y aumenta el riesgo de mortalidad.

En base al grado de hipertensión portal (HTP) se describen 5 estadios con unas características clínicas y un pronóstico bien diferenciados, (D'Amico et al., 2014), que representamos en la Figura 6:

La CH compensada se define por la ausencia de sangrado, ascitis, ictericia o encefalopatía. Distinguimos:

- Estadio 1: Ausencia de varices esofágicas (VE) y de ascitis: 1,5% de mortalidad a los 5 años.
- Estadio 2: Existen VE pero sin antecedente de hemorragia y sin ascitis: 10% de mortalidad a los 5 años.

La CHD, definida por la presencia de sangrado, ascitis, ictericia o encefalopatía. Distinguimos:

- Estadio 3: Hemorragia por varices esofágicas: 20% de mortalidad a los 5 años.
- Estadio 4: Primera descompensación sin hemorragia gastrointestinal por HTP, 30% de mortalidad a los 5 años.
- Estadio 5: Segunda descompensación, cualquiera que sea la manifestación. Mortalidad 88% a los 5 años.

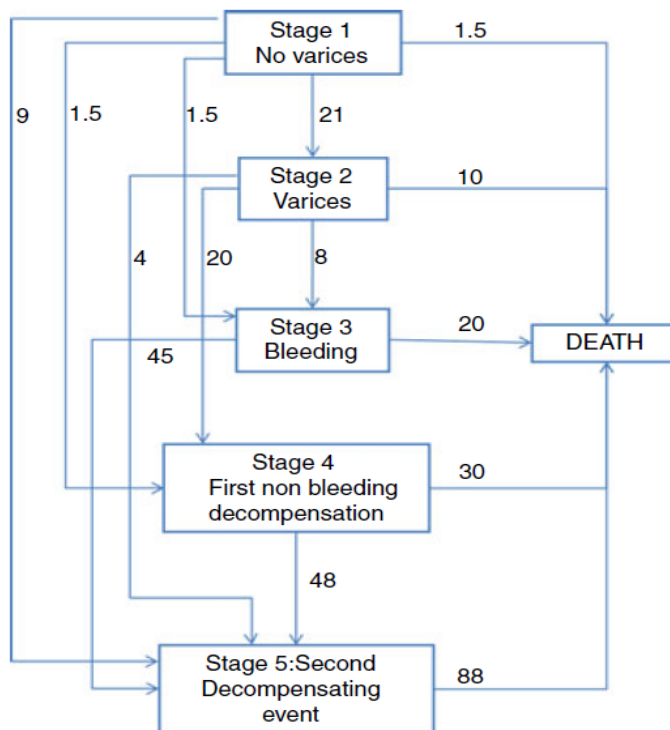


Figura 6. Etapas de la CH compensada y descompensada y probabilidades de transición a 5 años. Fuente: (D'Amico et al., 2014).

1.3.4. Carcinoma Hepatocelular

Una vez instaurada la CH, la probabilidad de desarrollarse un CHC es del 1-4% anual (Chen & Morgan, 2006). En el amplio estudio de (D'Amico et al.,

2014), con 494 pacientes, seguidos durante 25 años, observa que el CHC se desarrolla en el 26% de los pacientes.

1.3.5. Muerte relacionada con el hígado

En lo que se refiere a años de supervivencia de la CH, es clásico el estudio multicéntrico europeo con 384 pacientes cirróticos por VHC, (Fattovich et al., 1997), que establece que en la CH compensada, la tasa de supervivencia a los 5 y 10 años era del 91% y 79% respectivamente, y sin embargo una vez que la CH se descompensa, la supervivencia a los 5 años cae al 50% (Figura 7). En este estudio las muertes relacionadas con hígado fueron el 70%, y debido a otras causas el 30%.

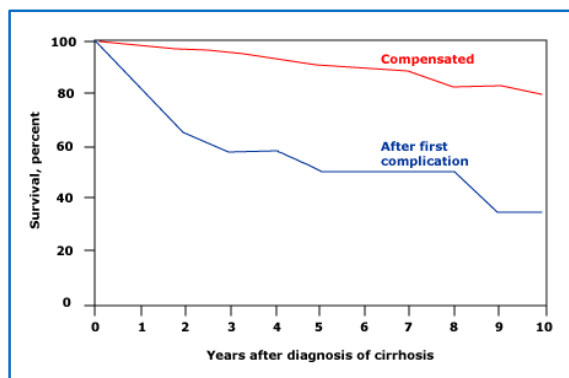


Figura 7. Porcentaje de supervivencia de las fases de CH compensada y descompensada. Fuente: (Fattovich et al., 1997).

Como resumen de lo que podríamos considerar *outcome* o resultado clínico de la infección crónica por el VHC, el estudio HALT (*Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment Against Cirrhosis*, o tratamiento a largo plazo de la hepatitis C contra a cirrosis), con 1.050 pacientes (A.M. Di Bisceglie et al., 2008), lo definió como el aumento en la escala de Child-Pugh de siete puntos o más, hemorragia por varices, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía hepática, y muertes relacionadas con el hígado. El análisis multivariante mostró que los factores predictivos de estos

resultados clínicos fueron cociente AST / ALT, bilirrubina total elevada, albúmina baja, bajo recuento de plaquetas, e índice de fibrosis Ishak elevado. Además, los factores clínicos predictivos de la progresión histológica en la biopsia hepática fueron el índice de masa corporal, el grado de esteatosis, y la baja cifra de plaquetas.

1.4. Diagnóstico de la Hepatitis Crónica C

El diagnóstico de la HCC, y de la CH que produce, está basado en la anamnesis, exploración física, técnicas de imagen y biopsia hepática (Tsochatzis, Bosch, & Burroughs, 2014).

La detección de Anti-VHC se realiza por técnicas de enzimoimmunoanálisis de tercera generación, que poseen una elevada sensibilidad y especificidad. La presencia de Anti-VHC en el suero indica que ha existido una exposición al virus, pero no permite diferenciar entre infección actual o resuelta.

Una vez constatada la existencia de anticuerpos, la confirmación de la infección se realiza mediante pruebas genéticas de amplificación, como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y en los pacientes en que se haya confirmado la infección y sean subsidiarios de tratamiento, se ha de completar la valoración de la situación virológica mediante la cuantificación de la carga viral y el genotipo.

El siguiente paso es valorar el grado de fibrosis hepática, lo que tradicionalmente se realiza mediante biopsia hepática, por ser considerada el patrón oro cuyo estudio nos proporciona una serie de índices histológicos estandarizados para su valoración. Los principales son el Índice de Knodell (Knodell et al., 1981), el Índice de Ishak (Ishak et al., 1995) y el índice Metavir (Bedossa & Poynard, 1996).

Sin embargo la biopsia está dejando de ser el patrón oro, para convertirse en el mejor estándar (Bedossa & Carrat, 2009), dado que presenta los siguientes inconvenientes:

- El grado de fibrosis hepática puede ser no homogénea en el hígado y, por tanto, la fibrosis observada en la muestra obtenida mediante punción puede no ser representativa de la que existe en el resto del hígado.
- La fiabilidad de la biopsia hepática para valorar el grado de fibrosis va a depender del tamaño de la misma.

- Además, los índices histológicos que valoran el grado de fibrosis se basan en la valoración visual de las muestras, y sometida a una gran variabilidad interobservador.
- Es una técnica cara, y no aceptable para muchos pacientes ya sea por las contraindicaciones que presentan (fundamentalmente relacionadas con sus problemas de coagulación), o por las posibles complicaciones que puede originar.

Por estos motivos, han proliferado las técnicas de imagen y múltiples índices basados en distintas determinaciones serológicas que de forma indirecta, y con complejas fórmulas matemáticas proporcionan un valor numérico que estima el grado de fibrosis. Los más conocidos son:

- Índice APRI (*Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio*). Basado en la relación entre el nivel sérico de aspartato aminotransferasa (AST) y el recuento de plaquetas.
- FIB-4. Basado en la edad del paciente, niveles de AST, alaninotransferasa (ALT), y recuento de plaquetas.
- FibroIndex: Basado en nivel de ALT, recuento de plaquetas y nivel de gammaglobulina.
- Índice de Forns. Basado en la edad del paciente, recuento de plaquetas, nivel de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y colesterol.
- HepaScore (Becker et al., 2009): Basado en la edad, sexo, alfa-2-macroglobulina, ácido hialurónico, bilirrubina, GGT.
- Fibrotest[®], utiliza un algoritmo patentado que incluye la edad y sexo del paciente, junto con seis marcadores bioquímicos asociados con la fibrosis hepática: alfa-2-macroglobulina, haptoglobulina, GGT, apolipoproteína A1, bilirrubina total y ALT.
- FibroSpect II[®] también utiliza un algoritmo patentado con marcadores serológicos directos de fibrosis, que combina niveles de

ácido hialurónico, inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1), y alfa-2-macroglobulina.

Respecto a las técnicas de imagen:

- La ecografía abdominal, es una técnica de ultrasonidos, barata, no invasiva, repetible, que puede identificar diversos factores que son útiles en la evaluación de la HCC, así como presencia de CHC, y ascitis.
- La elastografía por resonancia magnética (ERM), resulta de la emisión de vibraciones de baja frecuencia a través del hígado. Un meta-análisis de cinco ensayos que compararon la ERM a biopsias hepáticas mostró una sensibilidad del 94% y una especificidad del 95% en la diferenciación de F0-F1 de F2-F4, así como una sensibilidad del 98% y una especificidad del 94% en la diferenciación de F0-F3 de F4 (Q.-B. Wang, Zhu, Liu, & Zhang, 2012). Es una técnica cara, lenta, e inaccesible a pacientes con claustrofobia.
- La elastografía hepática o FibroScan[®] (Tawalkar, 2008), es actualmente el método de elección para la evaluación de la fibrosis, que progresivamente está sustituyendo a la biopsia hepática (Marcellin et al., 2015), ya que es una prueba inocua, reproducible, fiable, repetible y barata.

La elastografía mide el estado de rigidez o elasticidad de un tejido utilizando una onda de ultrasonidos (5 MHz) y un pulso mecánico de vibración de baja frecuencia (50 Hz), que inicia una onda de ultrasonidos que se transmite por el hígado, y cuya velocidad de propagación dependerá de la rigidez o dureza del tejido, de modo que cuanto más duro sea más rápidamente se difunde la onda, evidenciando mayor deterioro hepático.

Esta medición se expresa en unidades kilo pascal (kPa), y en cada medición, el parénquima hepático estudiado corresponde a un cilindro de 1 cm de diámetro y de 2 a 4 cm. de longitud, lo que representa que el volumen estudiado es como mínimo 100 veces mayor que el resultado obtenido con la biopsia, por lo que los resultados obtenidos son más representativos que con la biopsia.

Los resultados de la elastografía diferencian 4 grados de fibrosis que para la HCC, van desde F0-F1 que corresponde a fibrosis leve $\leq 7,1$ kPa, F2: 7,1- 9,4 kPa, F3: 9,5 -14,5 kPa, y F4 $>14,5$ kPa (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias., 2009).

En nuestro país el reciente Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2015) fija la indicación de tratamiento con AAD en la “Fibrosis Significativa”, que corresponde a una fibrosis F2-F4, determinada por elastografía $>7,6$ kPa.

Como resumen de todos los métodos para valorar el grado de fibrosis, la elastografía es la de elección, aunque todos tienen sus indicaciones concretas, que explican la variabilidad en la práctica clínica en distintos países europeos (Marcellin et al., 2015).

1.5. Objetivos del tratamiento de la Hepatitis Crónica C.

Los objetivos del tratamiento de los AAD, tal como exponemos en la Tabla 2, son curar la infección y erradicar el VHC, detener la progresión fibrosis, evitar la descompensación de la CH, evitar la aparición del CHC, disminuir la mortalidad relacionada con el hígado, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Tabla 2. Objetivos terapéuticos de los AAD.

Objetivos de los AAD <i>Main outcome (primary endpoint)</i>	¿Cómo lo medimos?
Curar la infección/Erradicar el VHC	RVS
Detener la progresión fibrosis	Biopsia Hepática FibroScan®
Evitar descompensación de la CH	Complicaciones relacionadas con el hígado
Evitar aparición CHC	Tasa CHC
Disminuir la mortalidad Relacionada con el Hígado	Mortalidad relacionada con el Hígado
Mejorar la calidad de vida	Cuestionarios de calidad de vida

Elaboración propia.

Dadas las características, ya mencionadas de la lenta progresión de la HCC, los estudios clínicos (que en su mayoría son estudios de cohortes retrospectivos por la imposibilidad de llevar a cabo ensayos aleatorios a largo plazo), para demostrar que los fármacos consiguen estos objetivos que podríamos considerar primarios (*Main outcome or primary endpoint*), necesitarían años para tener validez. Por este motivo, la mayoría estudian resultados indirectos (*Surrogate endpoint*), que suele ser un marcador que se correlaciona con un criterio clínico real, pero que no necesariamente tiene una relación garantizada (Svensson, Menkes, & Lexchin, 2013).

Por ello los ensayos que estudian la eficacia de los fármacos contra el VHC utilizan como biomarcador sustituto la respuesta viral sostenida (RVS), que se define como la ausencia de VHC 24 semanas después de finalizar el tratamiento, lo que implica niveles indetectables de VHC-ARN durante este

tiempo. Más recientemente, muchos estudios han utilizado la RVS de duración más corta, a las 12, 8 y 4 semanas (RVS-12, RVS-8 y RVS-4) en un esfuerzo por acelerar conclusiones de ensayos clínicos.

Haciendo un breve relato histórico del difícil camino recorrido hasta llegar a la situación actual, el tratamiento contra el VHC, se inició el mismo año que fue descubierto (Choo et al., 1989), con IF- α , que se administraba por vía subcutánea, 3 veces a la semana (A M Di Bisceglie et al., 1989). En aquel momento, la RVS era del 11-19%, y los efectos secundarios abundantes (Figura 8).

El siguiente paso fue la aparición del PEG, que conseguía mayor tasa de RVS en torno al 30%, y además solo precisaba una inyección semanal. Dato importante porque en aquel momento se administraba en monoterapia, con pautas de tratamiento de 24-48 y hasta 78 semanas

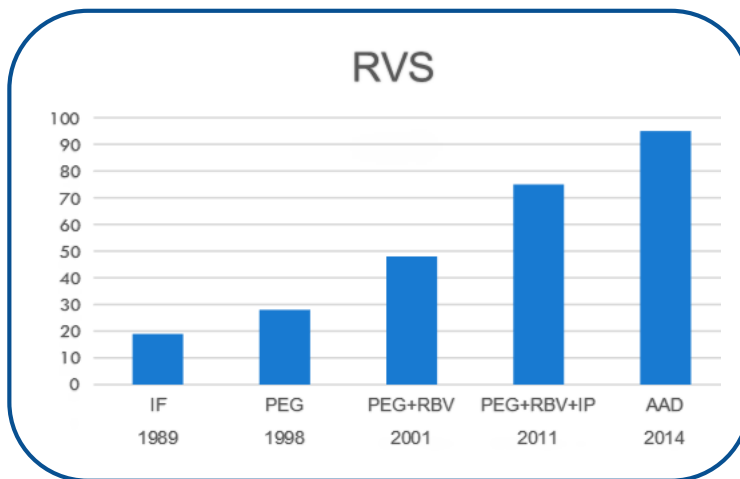


Figura 8. Porcentaje de RVS con las sucesivas pautas de tratamiento. Elaboración propia basada en (Heim, 2013) y (Manns & von Hahn, 2013).

En el año 2001, la RBV se incorporó al tratamiento asociada al IF, y posteriormente al PEG aumentando la RVS en torno al 45%.

Tanto la RBV que es un nucleosido sintético, como el IF que es un inmunomodulador, son fármacos sin acción específica contra el VHC, y además con importantes efectos secundarios que en multitud de ocasiones obligaban a suspender la medicación y tratar dichos efectos.

Fue en el año 2011, con el descubrimiento de BOC y TEL, que se inició el camino de los antivirales directos de primera generación o inhibidores de la proteasa (IP), y con mayores tasas de RVS, en torno al 70%, pero con graves efectos secundarios, por lo que han dejado de utilizarse. A este mismo grupo, aunque registrado más tarde, pertenece el SMP, con mejor tolerancia que los anteriores.

En la Tabla 3 exponemos la clasificación y las características principales de los fármacos contra el VHC, iniciado con el IF hasta los recientes AAD.

Tabla 3. Clasificación y características de los fármacos contra el VHC.

				Fármacos	Potencia
Fármacos indirectos	Tratamiento inicial	Interferones		IF	Baja G1
				PEG	
		Ribavirina		RBV	Baja G1
Antivirales de acción directa	Primera generación	Inhibidores de la proteasa NS3/4A		Boceprevir	Alta en G1
				Telaprevir	
				Simeprevir	
				Paritaprevir	
	Segunda generación	Inhibidores NS5A		Daclatasvir	Alta en todos los G
		Inhibidores polimerasa NS5B	Nucleótidos	Sofosbuvir	Alta en todos los G
			No nucleótidos	Ledipasvir	Media/alta en todos G
		Dasabuvir			

Elaboración propia.

Como decimos, los últimos antivirales que se han incorporado al arsenal terapéutico han sido los AAD, que están suponiendo un gran avance en el

tratamiento por su elevada tasa de eficacia en torno al 90-95% de RVS, mejor tolerabilidad con escasos efectos secundarios, y más comodidad de administración al permitir pautas sin IF, y por tanto sin inyecciones.

En la Tabla 4 enumeramos por orden cronológico, los principales ensayos clínicos realizados con las distintas pautas de antivirales.

Respecto a los resultados de estos estudios, habitualmente financiados por la industria farmacéutica, y diseñados para valorar la eficacia de los distintos tratamientos propuestos, queremos matizar que la eficacia representada por % de RVS, con la finalidad de facilitar la exposición, contiene una simplificación de los resultados de estos complejos estudios. Recordemos que se incluyen poblaciones heterogéneas de pacientes, con distintos genotipos, distintas dosis, distinta fase evolutiva, etc., por lo que sería muy prolijo exponer con detalle los resultados, que en cualquier caso y como luego veremos son mejores que los obtenidos en condiciones de vida real. Además los resultados de estos ensayos clínicos sobre eficacia de los AAD suelen referirse a la eficacia del tratamiento a las 12 semanas, es decir RVS 12s.

Tabla 4. Principales ensayos clínicos de fármacos contra el VHC.

Estudio	Autor	Fármacos	RVS
ACCELERATE	(Shiffman et al., 2007)	PEG α 2a/RBV	62%
HALT	(A.M. Di Bisceglie et al., 2008)	PEG α 2a	¹
IDEAL	(Mccaughan, 2009)	PEG α 2a/2b +RBV	40%
SPRINT 2	(Harris et al., 2010)	BOC+ PEG/RBV	68%
RESPOND 2	(Bacon, 2011)	BOC+ PEG/RBV	60%
ADVANCE	(Jacobson et al., 2011)	TEL+ PEG/RBV	75%
REALIZE	(Zeuzem et al., 2011)	TEL+ PEG/RBV	83%
FUSSION	(Jacobson et al., 2013)	SOF+RBV	78%
FISSION	(Lawitz et al., 2013)	SOF+PEG/RBV	90%
PHOTON-1	(Sulkowski et al., 2014)	SOF+RBV	90%
QUEST-1	(Jacobson et al., 2014)	SMP+PEG+RBV	80%
QUEST-2	(Manns et al., 2014)	SMP+PEG+RBV	81%
VALENCE	(Zeuzem et al., 2014)	SOF+RBV	93%
LONESTAR	(Lawitz et al., 2014)	SOF+LDV	95%
SAPPHIRE-II	(Zeuzem et al, 2014)	Ritonavir+DSV+Ombitasvir +/-RBV	94%
PEARL-IV	(Ferenci et al., 2014)	Ritonavir+DSV+Ombitasvir +/-RBV	93%
TURQUOISE-II	(Poordad et al., 2014)	Ritonavir+DSV+Ombitasvir +/-RBV	94%
PHOTON-2	(Naggie & Kim, 2015)	SOF+RBV	88%
ALLY-3	(Nelson et al., 2015)	DCV+SOF	90%

Elaboración propia.

Respecto a las indicaciones de tratamiento actual de la HCC, exponemos las pautas contenidas en el Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis

¹ (Koretz et al., 2013) Revisión sistemática de la Base de Datos Cochrane, en el que sostiene que el estudio HALT mostró un aumento en la tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con interferón en comparación con los controles no tratados.

C en el SNS (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2015), básicamente coincidente con las propuestas en el reciente Consenso de la AEEH del pasado mes de abril (Asociación Española para el Estudio del Hígado, 2015), con las guías de práctica clínica de la AASL (*American Association for the Study of the Liver, 2014*), y con la EASL (*European Association for the Study of the Liver, 2015*).

En la siguiente Tabla 5, exponemos las posibles asociaciones de AAD, que se indican según los genotipos del VHC y su prevalencia en la CV.

Tabla 5. Asociaciones posibles de AAD según el genotipo del VHC, y su prevalencia en la CV.

Genotipo	Asociaciones posibles
G1 74%	SOF+ SMP+/-RBV
	SOF+ DCV+/-RBV
	SOF+ LDV+/-RBV
	Paritaprevir/Ombitasvir/ Ritonavir (PTV/OBV/rtv) + Dasabuvir (DSV)+/-RBV
G3 13%	SOF+ DCV+/-RBV
	SOF+ LDV+/-RBV
	SOF + PEG+ RBV
G4 9 %	SOF+ SMP+/-RBV
	SOF + RBV
	SOF+ LDV+/-RBV
	PTV/OBV/rtv + DSV+/-RBV
G2 2 %	SOF + RBV
	SOF + PEG+ RBV

Elaboración propia.

Vemos como la asociación SOF+ LDV+/-RBV cubre el 98% de los genotipos presentes en la CV, y PTV/OBV/rtv+ DSV+/-RBV cubre el 83%.

En la Tabla 6 exponemos la presentación comercial de los nuevos AAD.

Tabla 6. Presentación comercial de los AAD.

AAD	Nombre registrado y presentación	Laboratorio
Sofosbuvir	SOVALDI® 28 caps.	Gilead
Sofosbuvir+ Ledipasvir	HARVONI® 28 caps.	Gilead
Daclatasvir	DAKLINZA® 28 caps.	BMS
Dasabuvir	EXVIERA® 56 caps.	Abbie
Paritaprevir ² +Ombitasvir + Ritonavir ³	VIEKIRAX® 56 caps.	Abbie

Elaboración propia.

² Es un inhibidor de la proteasa

³ Es un inhibidor del citocromo CYP3A que aumenta la exposición de su sustrato paritaprevir, y carece de actividad frente al virus C.

1.6. Resultados del tratamiento de la Hepatitis Crónica C

Los resultados u *outcomes* del tratamiento con AAD, tienen que ver con la eficacia con la que consiguen sus objetivos, ya enunciados en la Tabla 2, por lo que resumimos la evidencia disponible en base a las siguientes preguntas, cuya respuesta procede de estudios anteriores a la aparición de los AAD:

- ¿RVS equivale a curación?
- ¿Desaparece el riesgo de progresión de la fibrosis?
- ¿Desaparece el riesgo de complicaciones evolutivas?
- ¿Desaparece el riesgo de evolución a CHC?
- ¿Se ha comprobado disminución de la mortalidad?
- ¿Mejora las complicaciones extrahepáticas y la calidad de vida?

Los estudios observacionales a largo plazo indican que la RVS tiene un profundo impacto en el curso natural de la HCC en relación con la remisión bioquímica e histológica de la enfermedad hepática y la mejora de la calidad de vida, sin embargo el éxito de la terapia antiviral en los objetivos clínicos finales, como la progresión de la enfermedad hepática y sus graves complicaciones y la mortalidad relacionada con el hígado han sido más difíciles de determinar debido a la heterogeneidad del estadio clínico, de fibrosis inicial y la distinta progresión de la HCC sobre distintos grupos de pacientes.

A pesar de todo, la mayoría de los datos disponibles sugieren que la RVS conseguida con la terapia antiviral reduce el riesgo de progresión a cirrosis, puede prevenir el desarrollo de complicaciones graves del hígado y mejorar la supervivencia.

Los pacientes que alcanzaron una RVS se consideran curados, ya que los estudios muestran que el 98 por ciento de los pacientes que logran una RVS siguen estando libres de virus detectable durante el seguimiento a largo plazo, con un riesgo de recurrencia del VHC tardía menor del 2%. Así se observó en un estudio (Maylin et al., 2008), que evaluó la presencia de ARN del VHC en el suero, en el hígado con biopsias hepáticas antes y después

del tratamiento y en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP), utilizando técnicas de transcripción amplificada (sensibilidad, <9,6 UI / ml), concluyendo que la RVS fue duradera hasta 18 años después de la interrupción del tratamiento, además se observó estabilidad o mejoría de la fibrosis en un 88% y regresión CH en un 64%. Sólo se observó la presencia de ARN del VHC residual en el hígado (1,7%), por lo que este resultado sugiere fuertemente que la RVS puede ser considerada como indicador de la erradicación de la infección por VHC. A conclusiones similares llegan otros autores (Swain et al., 2010), incluso algunos estudios quitan importancia a la posible viremia residual extrahepática, concluyendo que RVS equivale a curar (Pearlman & Traub, 2011), y en algunos casos el seguimiento llega a los 20 años (Morisco et al., 2013).

Respecto a la mejoría histológica del daño hepático, un estudio realizado en pacientes con dos biopsias hepáticas, la primera 1-6 meses antes del tratamiento y otra 12 a 76 meses después de su finalización (Toccaceli et al., 2003) concluye que en pacientes tratados con IF, que consiguen RVS a los 12 meses, a diferencia de aquellos que recaen, tiene una reducción progresiva a largo plazo y en algunos casos, una regresión completa del daño histológico hepático.

Un estudio multicéntrico que incluye 5 hospitales terciarios europeos y canadienses (Veldt et al., 2007), con 479 pacientes tratados entre 1990 y 2003 con HCC y fibrosis avanzada o CH (Índice Ishak, 4-6), concluye que la RVS (que solo se consigue el 29,6% de los pacientes tratados) se asocia a una disminución del 21% del riesgo de desarrollar insuficiencia hepática, CHC, y muerte relacionada con el hígado.

En un amplio metanálisis que incluía 26 estudios (Singal, Volk, Jensen, Di Bisceglie, & Schoenfeld, 2010), concluye que los pacientes con fibrosis avanzada por VHC que no obtienen una RVS tienen una considerable tasa de morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado, y que la RVS se asocia con disminución sustancial de la morbilidad y mortalidad relacionada con el hígado.

Un estudio de Francia, (Cardoso et al., 2010) con 307 pacientes tratados con IF+RBV, obtiene una RVS en el 33% de los casos, observando durante un seguimiento medio de 3,5 años una disminución en las tasas de

incidencia de complicaciones relacionadas con el hígado, CHC y muertes relacionadas con el hígado.

Una revisión sistemática de los efectos de la RVS (Ng & Saab, 2011), concluye que la RVS redujo la mortalidad relacionada con el hígado entre los pacientes con HCC (3,3-25 veces), la incidencia de CHC (1,7-4,2 veces), y la descompensación hepática (2,7-17,4 veces).

El reciente metanálisis para valorar la RVS con el tratamiento considerado estándar hasta la aparición de los AAD, consistente en BOC/TEL+PEG+RBV (Smith-Palmer, Cerri, & Valentine, 2015), concluye que la RVS; se asocia con mejores resultados clínicos a largo plazo, con disminución del riesgo de progresión a cirrosis, de desarrollo de CHC y la mortalidad por cualquier causa, y con beneficios económicos y la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

En cuanto al impacto de la RVS sobre el riesgo de desarrollo de CHC en pacientes con CH compensada, los datos disponibles sugieren que en pacientes con fibrosis avanzada (F3) o CH compensada la RVS atenúa pero no anula el riesgo de desarrollo de CHC. No existen datos sólidos que permitan determinar con precisión el riesgo de desarrollar CHC tras conseguir la RVS. (Russo, 2010) observó que del grupo de pacientes que habían conseguido una RVS, en seis casos se desarrollaron CHC, lo que subraya la importancia de continuar la vigilancia en pacientes fibrosis o CH avanzada, a pesar de obtener una RVS. Resultado similar fue el alcanzado posteriormente por Aleman, que concluye que la vigilancia debe mantenerse al menos 8 años (Aleman et al., 2013),

En EEUU se llevó a cabo un importante metanálisis (Morgan et al., 2013), con 30 estudios, que incluían 31.528 participantes y con un seguimiento después del tratamiento entre 2,5-14,4 años. Casi todos los estudios eran estudios observacionales retrospectivos, por lo que el riesgo de sesgo de selección era alto. Con esta limitación metodológica, concluye que en las personas infectadas con el VHC, la RVS se asoció con una disminución del riesgo relativo para desarrollar CHC del 24%.

Con el objetivo de evitar algunos sesgos en los criterios de selección que incluyen pocos pacientes, se llevó a cabo un amplio estudio con 360.857 pacientes de la Administración de Veteranos de EEUU (McCombs et al.,

2014), en condiciones de práctica clínica real, que concluye que la RVS, reduce el riesgo de eventos clínicos relacionados con el hígado en un 27% y el riesgo de muerte disminuye en un 45%.

En Holanda (Van der Meer et al., 2014), estudiando las cifras de supervivencia media acumulada entre los pacientes con infección crónica por el VHC y fibrosis avanzada, concluye que los que consiguen una RVS su supervivencia a los 10 años es del 91%, y en los que fracasa el tratamiento, la supervivencia se reduce al 74%.

Un amplio estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en Taiwán con 18.988 pacientes co-infectados con el VHC y el virus de la hepatitis B (Liu, 2014), con el fin de conocer si el tratamiento con PEG α +RBV reduce el riesgo de CHC, o mejora la supervivencia, concluye que la terapia redujo significativamente el riesgo de CHC (HR 0.76, IC 95% 0,59-0,97), la mortalidad relacionada con el hígado (HR 0,47, IC del 95%: 0,37 a 0,6) y la mortalidad por cualquier causa (HR 0,42, IC del 95% 0,34 a 0,52). Sin embargo, la infección por el VHB subyacente seguía siendo un factor de riesgo para el CHC y de mortalidad después del tratamiento. El tratamiento se asoció con un aumento en la incidencia de la disfunción de la tiroides (HR 1,9, $p < 0,001$) y los trastornos del estado de ánimo (HR 1,81, $p = 0,005$).

Respecto a las manifestaciones extrahepáticas asociadas a la HCC, se ha observado que la RVS se asocia con reducción de la crioglobulinas, pero con persistencia de la sensación de fatiga (Cacoub et al., 2002).

Para estudiar la relación entre el HCV, la resistencia a la insulina y la *diabetes mellitus*, se llevó a cabo un meta-análisis de 34 estudios observacionales (White, Ratziu, & El-Serag, 2008), concluyendo que los pacientes infectados por el VHC tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar diabetes mellitus que las poblaciones de control, siendo las proporciones de riesgo 1,67 (IC del 95% 1.28-2.6) entre los estudios prospectivos y *Odds Ratio* (OR) 1,68 (IC 95%: 1,15-2,20) entre los estudios retrospectivos. El logro de la RVS se traduce en una menor incidencia de la diabetes y disminución de la resistencia a la insulina en los pacientes infectados por el VHC.

Respecto a la mejoría de la calidad de vida y capacidad de trabajo, un reciente trabajo (Younossi et al., 2015), utilizando AAD por vía oral libre de

IF, estudia con 4 cuestionarios que valoran la calidad de vida, sensación de fatiga y capacidad para trabajar, concluyendo que la fibrosis hepática avanzada se asocia con disminución de la CVRS y la productividad para trabajar, y la RVS con SOF+LDV conduce a la mejora de la CVRS independientemente del estadio de fibrosis.

Como resumen del cambiante estado del conocimiento actual, nos referimos a la polémica suscitada por una revisión sistemática de la Cochrane (Koretz et al., 2013), en la que sostiene que el estudio HALT mostró un aumento en la tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con interferón en comparación con los controles no tratados, y además la RVS como medida del resultado del tratamiento es un resultado sustituto que nunca ha sido validado, porque hay muy pocos ensayos clínicos aleatorizados, que han utilizado como medida de resultados de la infección crónica por VHC los eventos clínicos como mortalidad o manifestaciones de CHD, debido a que como hemos visto, sólo se producen después de muchos años de infección.

A esta revisión le contesta la Asociación Europea para Estudio del Hígado (EASL), en un artículo titulado: ¿Hay suficiente evidencia para recomendar tratamiento antiviral en la hepatitis C? (Van Der Meer et al., 2014), en la que reconoce el autor que la evidencia concluyente para el beneficio clínico de la terapia antiviral o validez de la RVS como marcador sustituto, tal como se deriva de los ensayos que asignaron al azar a los pacientes a un grupo de tratamiento o control, es insuficiente. El aumento en la tasa de mortalidad entre los pacientes tratados con interferón en comparación con los controles no tratados, lo explica el autor por el posible efecto nocivo de las dosis bajas de monoterapia con PEG a largo plazo, pero no se puede extrapolar a los regímenes de tratamiento potencialmente curativo a corto plazo. Además, apoya la RVS como biomarcador sustituto, basado en numerosos estudios que indican una asociación entre SVR y mejoras en la CVRS, la inflamación hepática y fibrosis, y la presión portal, así como un menor riesgo para el CHC, insuficiencia hepática y la mortalidad.

Otro aspecto que debemos considerar es la resistencia a los AAD que es impulsada por la selección de mutaciones en diferentes posiciones en la proteasa NS3, NS5B polimerasa y proteínas NS5A. Con la excepción de los inhibidores de NS5B nucleosidos, la mayoría de AAD poseen una barrera

genética baja a la resistencia, con una importante resistencia cruzada entre los compuestos que pertenecen a la misma familia (Poveda et al., 2014).

Esta situación de falta de respuesta a las combinaciones de múltiples AAD es relativamente bajo en los estudios publicados con tasas de 1% a 7%, dependiendo de las características basales de los pacientes, pero en la vida real, el fracaso es un poco más alto (Buti, Riveiro-Barciela, & Esteban, 2015), ya que las variantes resistentes a los fármacos contra el VHC se detectan en la mayoría de los pacientes que no alcanzan la erradicación viral. El riesgo de desarrollar estas variantes depende del hospedador, de los factores relacionados con los virus, de las propiedades de los medicamentos que se utilizan, así como las estrategias de tratamiento indicado. La mejor manera de prevenir la aparición de variantes resistentes es eliminar el virus con el primer tratamiento utilizando antivirales altamente potentes con barrera genética a la resistencia.

Para tratar las resistencias se están usando los nuevos AAD Grazoprevir, que es un inhibidor de la proteasa NS3/4 y Elbasvir, inhibidor de la NS5A; (Forns et al., 2015), incluso algunos autores (Schneider & Sarrazin, 2014) plantean la posibilidad futura de detectar resistencias a los AAD, de modo similar a la variante Q80K que confiere resistencia al SMP.

1.7. Fijación del precio de los medicamentos

La financiación pública de medicamentos por consideraciones de equidad de acceso, y la fragmentación de las funciones del demandante tradicional –elegir, pagar, consumir– en tres actores con distintos intereses, como son el prescriptor, el asegurador y el paciente, impide el funcionamiento eficiente del modelo teórico de mercado competitivo.

A ello contribuye la exclusividad que otorga el sistema de propiedad intelectual como incentivo a la innovación, que limita temporalmente la competencia por parte de la oferta, y justifica la regulación de los precios por los decisores políticos, fijando unos máximos autorizados, con el objetivo de contener el aumento del gasto farmacéutico, de modo que la mayoría de los países con sistemas públicos de salud tienen alguna forma de regulación del precio de los medicamentos.

En el marco de la economía del bienestar el objetivo final del regulador es maximizar el bienestar social, y de hecho los gobiernos persiguen con sus políticas de medicamentos diversos objetivos, que en nuestro país, según consta en la exposición de motivos de las normas reguladoras que posteriormente mencionaremos son:

- la mejora de la sanidad pública,
- la defensa de los intereses de los consumidores,
- la sostenibilidad del SNS,
- el fomento de la competencia,
- el desarrollo industrial,
- el estímulo de la innovación de las empresas, y
- la necesidad del alcanzar un suministro adecuado de productos a un coste razonable.

El control administrativo del precio de los medicamentos presenta diversas modalidades, basadas en distintos criterios y mecanismos. Las más habituales son: precio basado en el coste de producción, regulación de la tasa de retorno, precios de referencia internacionales, precio basado en tratamientos iguales o similares y precio basado en su valor terapéutico (PBV).

En la regulación basada en el coste de producción, el precio máximo autorizado se calcula en base a la suma de los supuestos componentes del coste de producción del producto, al que se añade un margen de beneficio. Este enfoque por su poca fiabilidad (dificultad para el regulador de acceder a un conocimiento real de los costes de producción), falta de claridad y transparencia y por su escasa utilidad prácticamente está en desuso, aunque figure todavía en los textos regulatorios de algunos países.

En el sistema de regulación de la tasa de retorno o beneficios, además de otros mecanismos de fijación del precio, el regulador asigna a cada empresa una tasa de beneficio determinada por sus características de producción y relacionada con su actividad innovadora.

En la regulación basada en los precios de referencia externos o internacionales, el precio máximo determinado por el regulador se basa en los precios vigentes en un conjunto definido de otros países. De dichos precios se calcula algún valor agregado, ya sea la media de los precios más bajos, el precio más bajo, etc. Este sistema no tiene ninguna base teórica económica ni lógica, aunque es intuitivamente atractivo y relativamente fácil de aplicar.

Obviamente, sus efectos dependerán de los países elegidos, de la fórmula o procedimiento utilizado para derivar el precio de referencia a partir de los precios de los países seleccionados y de otros aspectos de la aplicación particular de este mecanismo en un país concreto.

Este es uno de los criterios utilizados en la regulación vigente en nuestro país, y mediante el RDL 4/2010 vino a dar cobertura a lo que ya era una práctica habitual, que es fijar el menor precio de entre los existentes en los países con plena integración en el mercado común europeo.

En la regulación en función del precio de tratamientos iguales o similares, se limita el precio de un nuevo medicamento al precio vigente de los medicamentos que se están aplicando y que tienen efectos comparables a los del nuevo medicamento. Este criterio es aplicado por Francia y su incorporación a la financiación pública está condicionada a que la empresa acepte un precio inferior al ya existente.

La regulación del PBV surgió de la idea de “pagar por valor” (*Value based pricing*, VBP), que fue impulsada por Michael Porter de la Universidad de Harvard (Porter & Teisberg., 2006), quien argumentó que la asistencia sanitaria debe centrarse en el valor para los pacientes, y lo definió como el “resultado de salud por cada dólar de coste gastado”.

Otra forma posible de fijar el precio es a partir de la disponibilidad a pagar por un bien, ya que se supone que un consumidor estará dispuesto a pagar más por un bien cuanto mayor utilidad le proporcione y cuanto mayor sean sus ingresos. El precio depende tanto de la disponibilidad a pagar, reflejada en la correspondiente demanda, como de la oferta del bien, condicionada a su vez por los costes de producción del mismo. Así, un bien muy valioso para el bienestar y esencial para la vida como el agua suele tener un precio relativamente bajo, determinado por su reducido coste de producción.

El análisis económico afirma que el precio de un bien en un mercado en competencia perfecta se iguala al valor o utilidad marginal de la unidad usada para la aplicación menos valorada. En el ámbito de la economía de la salud existe una corriente de pensamiento que niega la pertinencia de cuantificar el precio de los bienes y servicios sanitarios a partir de la disponibilidad a pagar, ya que se estaría dando más peso a las preferencias de los individuos de mayor nivel de renta, lo que se considera inequitativo, incluso en el supuesto de que el acceso a los servicios sea gratuito para toda la población, por lo que parece más apropiado establecer prioridades definiendo los beneficios de los bienes y servicios sanitarios como su contribución a la mejora de la salud, medida con algún indicador apropiado, como los AVAC.

Recordemos que los AVAC, representan la combinación de una medida subjetiva de utilidad llamada CVRS, con el tiempo. La OMS (WHO, 1994) definió la calidad de vida como la “percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.

Por tanto, la evaluación de CVRS en un paciente representa el impacto que una enfermedad y su tratamiento consiguiente tienen sobre la percepción del paciente de su satisfacción y bienestar físico, psíquico, social y espiritual.

Considerando todas estas dimensiones personales y sociales no sorprende que existan multitud de cuestionarios para cuantificarla.

Los más utilizados en las enfermedades hepáticas (Jafferbhoy, Gashau, & Dillon, 2010) son el Cuestionario de Salud SF-36 (*Short Form-36 Health Survey*) que valora 36 aspectos generales de la calidad de vida, (Arostegui Madariaga & Núñez-Antón, 2008), y además existen otros específicos, como el Cuestionario para Enfermedad Hepática Crónica, (*Chronic Liver Disease Questionnaire*, CLDQ) (Ferrer et al., 2006), y el Cuestionario para la Calidad de Vida de la Enfermedad Hepática (*Liver Disease Quality of Life*, LDQOL) (Soriano, G. y Roman, E., 2012).

En estos estudios, un año en perfecto estado de salud se considera igual a 1 AVAC, y a la muerte se le daría un valor de cero. El valor de un año con mala salud se ajusta en función de la gravedad de la afección, que se determina con los cuestionarios comentados, de modo que a un año postrado en la cama se le podría dar un valor equivalente a 0,5 AVAC.

Establecer el precio de un medicamento, requiere una evaluación de si la salud adicional que se espera que se derivan de su uso (Claxton et al., 2008), supera la salud a la que se renuncia con otros tratamientos (coste de oportunidad), por lo que este sistema de regulación es costoso y requiere un organismo con una capacitación técnica elevada para llevar a cabo los estudios de evaluación económica que determinen la eficacia y eficiencia de las nuevas tecnologías (Webb, 2011).

Los componentes del precio de un medicamento además del coste por AVAC, también deben incluir otros beneficios sociales más amplios y además considerar otras dimensiones como la severidad de la enfermedad, las necesidades no satisfechas, etc. y es que el valor tiene distintas dimensiones para el prescriptor, para el pagador, y para los pacientes (Faden & Chalkidou, 2011). Así, la vía de administración de un fármaco o el número de tomas al día puede no ser muy valorado por el pagador, pero es relevante para la observancia o cumplimiento de los tratamientos, y también puede haber otras dimensiones, en la que se ahorran costes que no constan en ningún presupuesto, como los cuidados informales por ejemplo, que siendo importantísimos, tampoco son valorados por el pagador.

La fijación de precio de los medicamentos basado en el valor, busca que los precios que el financiador pague por ellos reflejen los beneficios terapéuticos y clínicos que estos aportan a los pacientes (Navarro Caballero, 2012).

Debemos constatar que hay una serie de obstáculos para la plena aceptación de los análisis coste-efectividad como elementos decisores por parte de la administración sanitaria, y es que mientras los costes directos suelen ser claros no ocurre lo mismo con algunos costes indirectos como los derivados de la disminución de personal en un modelo de empleados públicos.

Por otro lado estos análisis se suelen basar en los datos provenientes de ensayos clínicos en los que los beneficios del fármaco investigado (eficacia), suelen ser muy superiores a los que se consiguen en pacientes reales y en modelos pragmáticos (efectividad), y tampoco ayuda a vencer el escepticismo el hecho de que la mayoría de estos estudios están realizados por la industria farmacéutica, incluso liderados por los departamentos de marketing de las mismas. Por ello si la información que les llega a los decisores para establecer el valor de un medicamento es deficiente sus decisiones deberían ser provisionales y revisadas cuando haya mayor evidencia de efectividad real.

Con estas bases teóricas, en el Reino Unido el sistema de regulación del PBV se está aplicando desde el 2014 (*Finance and NHS/ Medicines Pharmacy and Industry Group/17089*), y es conocido como Esquema de Regulación de Fijación de Precios Farmacéuticos (*Pharmaceutical Pricing Regulation Scheme, PPRS*). Posiblemente es el sistema más racional ya que sigue la lógica de un consumidor corriente, y requiere como decimos la evaluación económica que considere la eficiencia (relación entre el coste y el valor terapéutico o social), para fundamentar la toma de decisiones de asignación de recursos en el ámbito de la salud.

Dicha evaluación la realiza el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (*The National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE*), cuyo objetivo principal es que su sistema de precios refleje el valor de los fármacos para el servicio nacional de salud (*National Health Service, NHS*), para así asegurar que los medicamentos que autorizan son de valor para los pacientes. De este modo se establece un vínculo más estrecho entre los

precios que el NHS paga por los medicamentos innovadores y su valor para los pacientes y la sociedad.

Además de los sistemas expuestos, existen otros mecanismos de intervención que afectan a los precios, como son listas positivas o negativas, copagos o subvención parcial, precios de referencia internos, mecanismos de concurso y subasta, políticas de genéricos, y Acuerdos de riesgo compartido (ARC) (Puig-Junoy & Meneu, 2004), que se establecen entre el sistema de salud y la industria farmacéutica.

En estos acuerdos el precio efectivamente pagado no está predeterminado, sino que depende de factores posteriores a su utilización. Diferenciamos dos tipos:

- Acuerdos basados en resultados financieros: que pueden ser precio-volumen, cuota de participación en el mercado, etc., en los que el precio del fármaco dependerá de la consecución de algunos objetivos, según una regla preestablecida.
- Acuerdos basados en resultados en salud, en los que el reembolso se vincula a resultados clínicos finales, resultados intermedios (biomarcador), o en base a resultados de coste-efectividad (coste por AVAC).

Esta última modalidad, se aplica cuando por circunstancias específicas, la eficacia de un nuevo medicamento no está plenamente acreditada. El sistema de salud solo paga el medicamento cuando el tratamiento da un resultado positivo según determinados parámetros preestablecidos incluidos en el acuerdo.

Un ARC, ha sido el sistema de fijación de precios de los nuevos AAD para dar cumplimiento al Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el SNS (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2015), cuyo contenido describiremos posteriormente.

Estos acuerdos suponen una reducción no transparente del precio efectivo, sin cambio en el precio oficial. Este aspecto lo hace muy apreciado por las empresas farmacéuticas, pues así evitan los efectos que una reducción del precio podría tener en otros países que utilizan precios de referencia

internacional, pero el carácter confidencial que suelen tener estos acuerdos, impiden la transparencia de precios y, como consecuencia de ello, limita el funcionamiento de la competencia y la posibilidad de rendición de cuentas de los gestores y reguladores.

En nuestro país el sistema de regulación de precios se basa en la Ley 25/1990 del Medicamento, y posteriormente la Ley 29/2006 de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, que en su artículo 90, atribuye al Consejo de Ministros la potestad de establecer el régimen general de fijación de los precios industriales de los medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS, y a la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos, la de fijar su cuantía.

Además recoge la exigencia de que también se tenga en consideración el precio del medicamento en los Estados miembros de la unión Europea, no sujetos a regímenes excepcionales y transitorios en materia de propiedad industrial y que hubiesen incorporado a su ordenamiento jurídico la legislación comunitaria correspondiente. La norma, también establece el mandato a la Comisión Interministerial de considerar los informes que elabore la Agencia Española de Medicamentos.

Posteriormente a través del RDL 9/2011 de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del SNS, se determina la creación del Comité de Coste-efectividad de los medicamentos y productos sanitarios, del que no tenemos constancia de su existencia, pero deja patente la voluntad del legislador de introducir la valoración económica, en la fijación de precios de los medicamentos.

Por último, sin modificar sustancialmente lo anterior, el Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, introduce una serie de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

Por la importancia del mercado farmacéutico y por la capacidad técnica para llevar a cabo este tipo de estudios, nuestros gobernantes deberían apostar a medio y largo plazo, por un mecanismo de fijación de precios basado en el valor, explícito y predecible, con decisiones transparentes y justificadas, pero no parece factible en el corto plazo, ya que precisaríamos de evaluaciones económicas rigurosas y costosas de todas las innovaciones,

para implantar plenamente el modelo de PBV pero es evidente que este es el modelo al que debemos tender (Rovira Forns, 2012).

1.8. Justificación del estudio

Los análisis de farmacoeconomía estudian los resultados que los medicamentos producen en el estado de salud, que se expresan en efectos o resultados clínicos, en utilidades o resultados humanísticos, y en unidades monetarias o beneficios (López Bastida et al., 2010).

Cuando estos resultados los relacionamos con los costes, obtenemos otros estudios de evaluación más completa que son los Análisis Coste-eficacia, Coste-utilidad, y Coste-beneficio.

Dados los avances producidos en los últimos años en el tratamiento de la HCC, existen innumerables publicaciones sobre evaluaciones económicas de los AAD.

La mayoría de ellas son análisis de coste-utilidad, y expresan sus resultados en unidades monetarias/AVAC, y de hecho puede haber una cierta confusión terminológica, ya que a la evaluación económica que expresa sus resultados en AVAC, en Europa se llama Análisis Coste-Utilidad (Buti et al., 2014), mientras que en EE.UU (Saab et al., 2014) se considera un apartado del Análisis coste-eficacia.

También existen otros estudios de impacto presupuestario (Chhatwal, Kanwal, Roberts, & Dunn, 2015), que informan sobre el impacto de los AAD en el presupuesto de los pagadores. Calculan los recursos necesarios para el tratamiento de todos los pacientes candidatos a recibir dicho tratamiento.

En ninguno de estos estudios se explica ni justifica el elevado coste del tratamiento con AAD, de forma que un solo comprimido de sofosbuvir, que fue primer AAD registrado, costaba en EEUU 1.000 USD (Kleinke & McGee, 2015), y en nuestro país 522 €, siendo el más caro en la historia para un tratamiento por vía oral.

Estos elevados precios de comercialización, tampoco tienen relación con los costes de producción, calculándose que en los próximos 15 años, la fabricación a gran escala de 2 o 3 combinaciones de AAD es factible, con precios indicativos de \$ 100- \$ 250 por curso de tratamiento de 12 semanas (Hill, Khoo, Fortunak, Simmons, & Ford, 2014), lo que permitirá el acceso

generalizado al tratamiento del VHC en los países de bajos y medianos ingresos.

Por otra parte, el escenario en el que iniciamos este estudio es el siguiente:

- Comercialización de los nuevos AAD, a precios muy elevados (Figura 9).
- Pago de estos fármacos con cargo a los Servicios de Salud de cada Autonomía, que tenían estrictos protocolos de dispensación, con importantes limitaciones al acceso a estos fármacos.
- Presión social elevada por colectivos de pacientes, para obtener esta medicación.
- Crisis económica, con dificultad de financiación de los AAD.

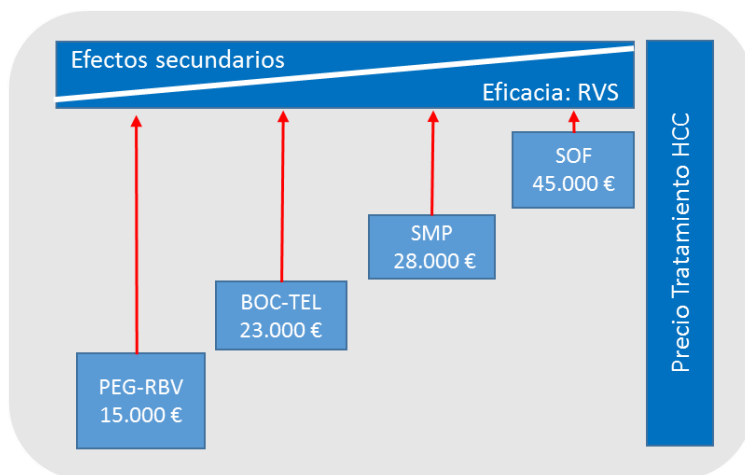


Figura 9. Precio de los sucesivos fármacos contra la HCC. Elaboración propia.

En la sección anterior, hemos tratado de conocer como se fija el precio de los medicamentos, y en este caso concreto nos preguntamos, ¿Cómo se ha fijado el precio de los AAD? ¿Qué criterios se han tenido en consideración?

No hemos encontrado criterios explícitos, que justifiquen el elevado coste de estos fármacos, por lo que siguiendo la corriente de precio de los

medicamentos basado en el valor, nuestro estudio pretende correlacionar ambos extremos.

Nos referimos a que es posible que estos fármacos aporten mucho valor al paciente individual, y a la sociedad en general, y que por ello se justifique su elevado precio.

En este sentido, el valor que aportan al paciente con HCC, es evidente y consiste en curar su enfermedad y evitar la progresión a CH y CHC. Este aspecto, como hemos comentado, ya ha sido ampliamente estudiado en múltiples publicaciones, a través de estudios coste-efectividad, que expresan el valor en AVAC.

Nos parece que puesto que es la sociedad la que a través de sus impuestos financia el coste de esta medicación, una medida adecuada del valor de los AAD para la sociedad, podría ser los costes que evitan.

Por lo tanto el tipo de análisis económico que desarrollamos en este trabajo, conceptualmente podría encuadrarse en el análisis coste-beneficio, ya que consideramos que el coste de un tratamiento con AAD necesario para curar la HCC, debe relacionarse con el beneficio social que produce, que en este caso es el coste hospitalario evitado de tratar las consecuencias de esta enfermedad.

Como posteriormente veremos, la herramienta con la que mediremos los costes hospitalarios evitados se basa en los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD).

En la amplia revisión realizada con más de 550 referencias bibliográficas, no hemos encontrado ningún estudio con las características del que pretendemos llevar a cabo.

Por este motivo, en el Capítulo de Discusión, no podemos comparar nuestros resultados con otros estudios similares.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal: determinar el precio de los antivirales de acción directa de segunda generación basado en los costes hospitalarios evitados

Nuestra hipótesis es que el precio de los AAD, es superior a los costes hospitalarios que evitan. Figura 10.

El valor terapéutico de los AAD, viene determinado por su capacidad de curar la infección y detener la progresión de la fibrosis, por lo que administrados en las fases iniciales de la enfermedad detienen la progresión a la CH y CHC, y sus complicaciones posteriores.

De esta forma evitan el coste económico derivado de los ingresos hospitalarios por las complicaciones evolutivas de la HCC, así como el coste que representa su condición de comorbilidad cuando se producen ingresos hospitalarios por otra causa primaria.

Por lo tanto nos proponemos determinar el precio de los AAD en base a los costes hospitalarios evitados.

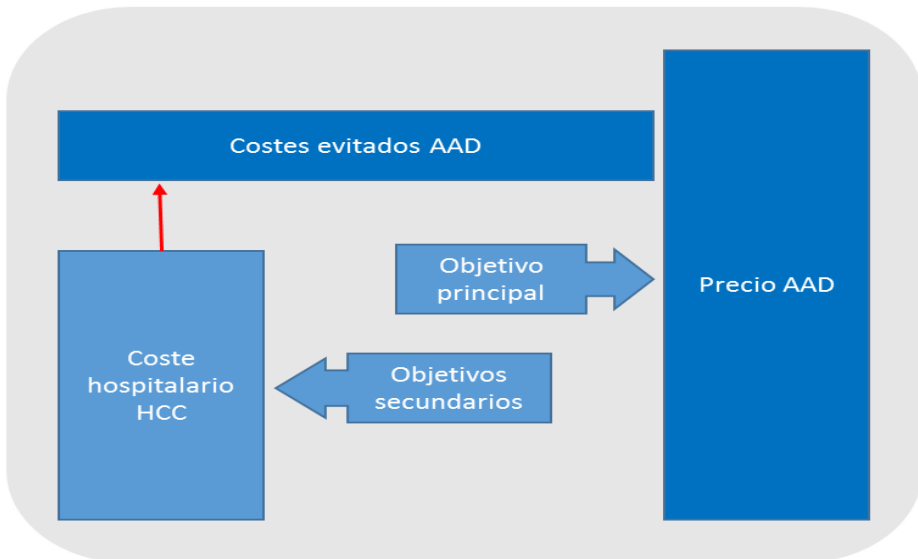


Figura 10. Objetivos principal y secundarios. Elaboración propia.

2.2. Objetivos secundarios: cuantificar el coste hospitalario de la Hepatitis Crónica C en la Comunidad Valenciana

Desde el punto de vista del consumo de recursos sanitarios que precisan, podemos clasificar a los pacientes con HCC en los siguientes grupos:

- Los que pueden ser tratados de forma ambulatoria, y que corresponden a pacientes en fases de fibrosis F0-F4, previas a la CHD, ya sea en centros de atención primaria, o en consultas externas de atención especializada, y
- Los que se hallan en una fase más avanzada de la enfermedad, que corresponden a las complicaciones evolutivas de la HCC, y requieren ingreso hospitalario.
- Los que ingresan en el hospital por cualquier motivo distinto de la HCC, y esta representa una comorbilidad asociada.

2.2.1. Coste hospitalario de las complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C

Como vimos en la historia natural de la HCC, desde la fase F4 o CH, puede progresar hasta la CHD, y ésta lo puede hacer en forma de HTP que se manifiesta fundamentalmente en forma de VE, pero también como hemorragia digestiva alta (HDA).

Otras formas de descompensación son la ascitis, y su eventual infección en forma de peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la encefalopatía hepática (EH), y otras secuelas y complicaciones menos frecuentes como son el S. hepatorenal.

Otra causa de ingreso hospitalario motivado por complicaciones evolutivas de la HCC, lo constituye el CHC.

2.2.2. Coste de la comorbilidad hospitalaria por Hepatitis Crónica C

El concepto de comorbilidad fue introducido por Alvan R. Feinstein en 1970 (Feinstein, 1970) para referirse a la presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario o al efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.

Estudiaremos los ingresos hospitalarios que se producen por cualquier motivo distinto de la HCC, pero cuya presencia puede afectar al proceso de curación de la enfermedad primaria, y en consecuencia prolongar la estancia hospitalaria e implicar mayor consumo de recursos.

3. METODOLOGÍA

En este capítulo tratamos de obtener la información suficiente para conocer el coste del tratamiento hospitalario de las complicaciones y de la comorbilidad hospitalaria derivadas de la infección crónica por el VHC.

Para ello realizamos un estudio descriptivo transversal, retrospectivo, durante el año 2013, en el que hemos incluido a todos los pacientes de la CV diagnosticados de HCC.

Sucesivamente describiremos la población del estudio, estudiaremos los episodios de hospitalización por complicaciones de la CH y del CHC, así como la comorbilidad que estos producen.

3.1. Población del estudio

La población del estudio la constituyen todos los pacientes de la CV diagnosticados de HCC que dividimos en tres grupos:

- Población de la CV diagnosticada de HCC, que se halla en cualquier fase de fibrosis (F0-F4), cuyo tratamiento no requiere ingreso hospitalario. Son los pacientes susceptibles de ser tratados con AAD.
- Pacientes en avanzado estado de deterioro clínico, que por descompensación de su CH, precisan tratamiento hospitalario por esta enfermedad.
- Pacientes hospitalizados por cualquier motivo, en los que su HCC supone una comorbilidad asociada.

En la Figura 11, representamos la historia natural de la enfermedad, que nos sirve para diferenciar las dos primeras poblaciones.

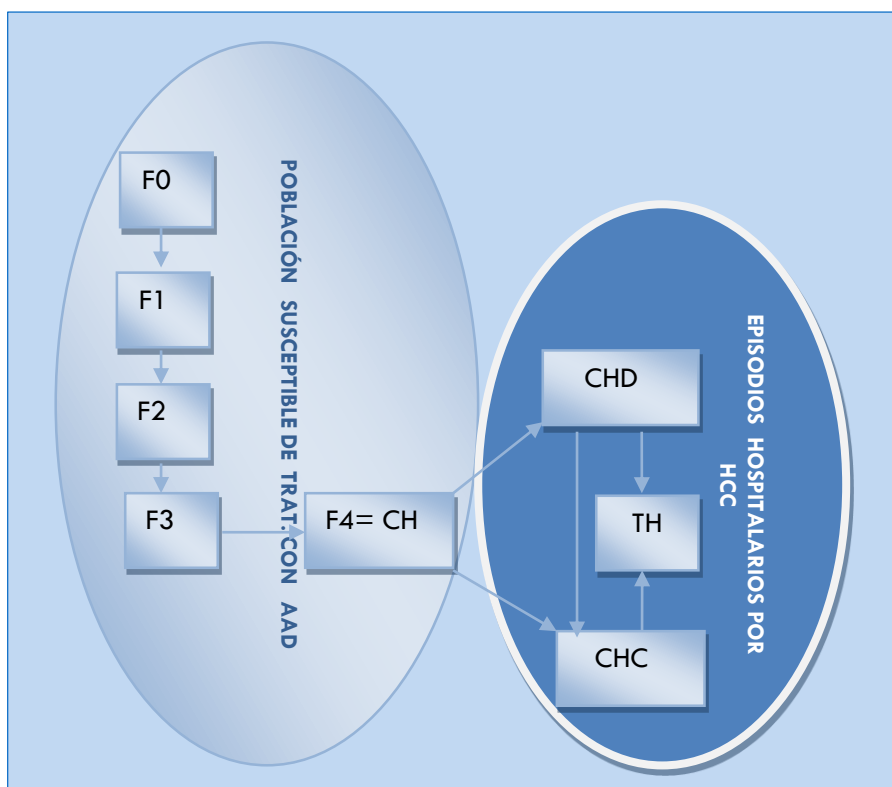


Figura 11. Poblaciones del estudio, según el estadio evolutivo de la HCC. Elaboración propia.

3.1.1. Pacientes susceptibles de ser tratados con Antivirales de Acción Directa de segunda generación

Es evidente que para calcular el precio teórico de los AAD, debemos conocer el número de pacientes que debe ser tratado. En este sentido podemos plantear dos escenarios.

Uno sería tratar a todos los pacientes de la CV diagnosticados de HCC, con independencia de su fase evolutiva, y otro sería tratar a los pacientes que cumplan las condiciones descritas en el actual Plan estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el SNS (Ministerio de Sanidad Servicios

Sociales e Igualdad, 2015) que es de aplicación en todas las comunidades autónomas, incluida la CV. Los vemos a continuación.

3.1.1.1. Tratar todos los pacientes diagnosticados de Hepatitis Crónica C

A falta de registros oficiales de acceso público, recurrimos a los datos contenidos en la Resolución del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud (Agencia Valenciana de Salud, 2013), donde estima que la prevalencia de la HCC para toda la CV es el 1,5 %, de los cuales solo están diagnosticados el 14%.

Con estos datos, y como vemos en la Tabla 7, para una población en la CV de 4.949.219 habitantes, según los datos de población del INE de 2013, se calcula que existen 10.393 pacientes diagnosticados de HCC.

Tabla 7. Prevalencia de HCC en la CV.

Población CV (INE 2013)	Prevalencia HCC 1,5 %	Diagnosticados 14%
4.949.219 habitantes	74.238 casos	10.393 casos

Elaboración propia. Basado en (Agencia Valenciana de Salud. 2013).

Por lo tanto, con este criterio el número de pacientes a tratar serían 10.393.

3.1.1.2. Tratar los pacientes incluidos en el Plan Estratégico para abordaje de la Hepatitis C

Según este Plan Estratégico, la población susceptible de recibir tratamiento puede considerarse en dos grandes grupos:

- **Pacientes con una fibrosis hepática significativa (F2-F4).** Se indica tratamiento de todos los pacientes con estos grados de fibrosis, independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.

- **Pacientes con fibrosis F0-F1.** Dado que los recursos son limitados, el tratamiento se puede diferir y considerar su indicación individualmente, debiendo monitorizarse de manera estrecha e indicar el tratamiento si se producen cambios relevantes en su evolución o en la progresión de su enfermedad. En cualquier caso y con independencia del grado de fibrosis se debe indicar tratamiento en pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección, y en mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.

El siguiente paso es conocer la fase evolutiva en que se hallan los pacientes de la CV con HCC. Para ello recurrimos a los datos de la Agencia Valenciana de Salud, que basado en el grado de fibrosis determinado con FibroScan®, y como expresamos en la Figura 12, observamos que las fases iniciales F0-F1 representan el 33%, y F2-F4 el restante 67%.

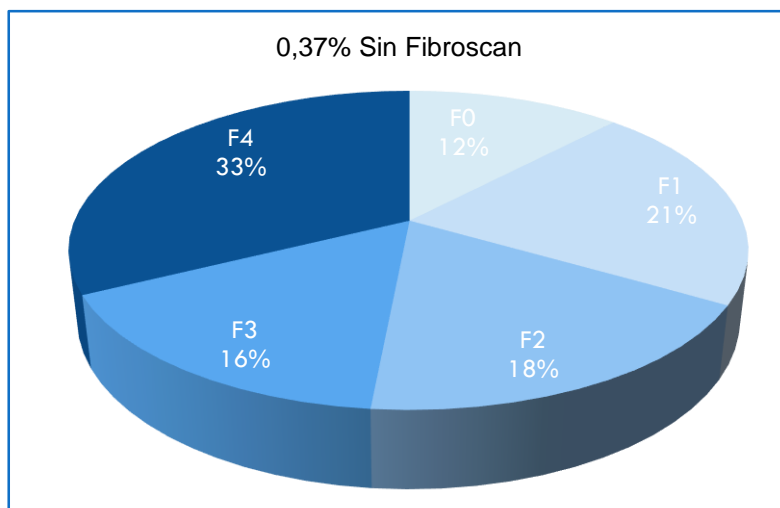


Figura 12. Grados de fibrosis de la HCC en la C.V. Fuente: (Agencia Valenciana de Salud, 2013).

Aplicando estos porcentajes a los 10.393 pacientes diagnosticados de HCC, obtenemos la distribución por fases, que recogemos en la siguiente Tabla 8.

Tabla 8. Clasificación de los pacientes con HCC en la CV, según su grado de fibrosis.

Pacientes con HCC Diagnosticados en CV			
F0	12%	1.247	Fibrosis incipiente: 3.461
F1	21%	2.214	
F2	18%	1.902	Fibrosis significativa: 6.932
F3	16%	1.694	
F4	32%	3.336	
Total	100%	10.393	10.393

Elaboración propia. Basado en (Agencia Valenciana de Salud, 2013).

Por lo tanto, el número de pacientes a tratar según el Plan Estratégico, serían al menos los 6.932 pacientes con fibrosis F2-F4, a los que hay que añadir un porcentaje de difícil cuantificación de los 3.461 pacientes con fibrosis F0-F1, que serían los que presenten un riesgo elevado de transmisión de la infección, y de mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.

En cualquier caso, como recogemos en la Tabla 9, la población susceptible de ser tratada con AAD, estará comprendida entre 10.393 que corresponde a tratar todos los pacientes, con independencia de su grado de fibrosis (F0-F4), y al menos 6.932 de pacientes con fibrosis significativa (F2-F4).

Tabla 9. Población de la CV susceptible de ser tratada con AAD.

	Pacientes
Todos los pacientes (F0-F4)	10.393
Pacientes Plan Estratégico (F2-F4)	6.932

Elaboración propia.

3.1.2. Pacientes hospitalizados por complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C

Los pacientes objeto de nuestro estudio, serán todos aquellos que durante el año 2013, han sido hospitalizados a consecuencia de las complicaciones evolutivas de la HCC, y aquellos otros que son hospitalizados por cualquier otro motivo sin vinculación directa con la HCC, pero cuya presencia puede influir negativamente en la evolución de dicha enfermedad, considerándose esta una comorbilidad.

La información de estos episodios de ingreso hospitalario, la hemos obtenido del Área de Información y Estadísticas de Actividad Sanitaria de la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, del Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de Madrid.

Este organismo dispone de la explotación estadística del CMBD, implantado en todo el SNS por decisión del Consejo Interterritorial de 14-12-1987, y recientemente actualizado por medio del Real Decreto 69/2015 de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de la Atención Sanitaria Especializada, y que con carácter normativo determina los datos con información clínica y administrativa que deben constar en el informe de alta hospitalaria, y que identifican cada episodio de ingreso hospitalario.

En la Tabla 10 recogemos los datos contenidos en los episodios de hospitalización, señalando que los correspondientes a los diagnósticos, intervenciones y procedimientos deben codificarse según la clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC).

Tabla 10. Datos del CMBD de cada episodio de hospitalización.

Año de asistencia	Edad	2 Morfologías de neoplasias
Hospital	Fecha de ingreso	Fecha de Intervención
Comunidad Autónoma	Tipo Ingreso	20 Procedimientos
CCAA Residencia	Días de estancia	GDR AP
Provincia Residencia	Fecha de alta	CDM AP
Régimen Financiación	Tipo Alta	Tipo GDR AP
Código Postal	Servicio de ingreso	Valor Peso Español
Nº Historia Clínica	Reingreso	Coste
Fecha de nacimiento	1 Diagnóstico Principal	
Sexo	13 Diagnósticos secundarios	

Elaboración propia.

Sentada en el capítulo anterior la base de que las complicaciones de la HCC requieren ingreso hospitalario, se trata de seleccionar estos episodios, lo que hacemos con los siguientes criterios de selección:

- Pacientes ingresados en hospitales del SNS de la CV.
- Durante los últimos 5 años disponibles.
- Cuyo diagnóstico principal o secundario contenga los códigos CIE-9-MC vinculados con la HCC, descritos en la siguiente Tabla 11.

Tabla 11. Códigos CIE-9-MC para seleccionar los casos incluidos en el estudio.

CIE-9-MC	Descripción
070.44	HCC con mención de coma
070.54	HCC sin mención de coma hepático
070.70	Hepatitis C no especificada, sin mención de coma hepático

Elaboración propia.

Previo compromiso de confidencialidad, conforme a lo previsto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal y en la Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, así como la Ley 12/1987 de Función Estadística Pública, nos fueron remitidos dos ficheros decodificados, que impiden identificar al paciente y al hospital.

Uno conteniendo 18.708 registros de pacientes hospitalizados, y otro con 1.271 registros de pacientes atendidos de forma ambulatoria especializada (AEA), que se lleva a cabo en régimen de hospital de día, porque requieren un procedimiento diagnóstico o terapéutico concreto, de una complejidad que podría considerarse intermedia entre la atención primaria y el ingreso hospitalario.

Con pequeñas diferencias, ambas bases contienen los mismos datos que necesitamos, y el coste que se le asigna a los episodios es idéntico, por lo que para facilitar la exposición posterior, procedemos a fusionarlas obteniendo un total de 19.979 registros que contienen todos los episodios hospitalarios durante los años 2009-2013, y que exponemos en la Tabla 12.

Tabla 12. Ingresos por HCC en hospitales del SNS de la CV 2009-2013.

Año	Episodios hospitalización	Episodios AEA	Total
2009	3.440	145	3.585
2010	3.447	154	3.601
2011	3.794	206	4.000
2012	3.921	386	4.307
2013	4.106	380	4.486
Total	18.708	1.271	19.979

Elaboración propia.

Respecto a los 4.486 ingresos durante el año 2013, en la siguiente Figura 13 representamos la edad y sexo de estos pacientes, observando un mayor número de varones que de mujeres. La franja de edad con mayor frecuencia se da en hombres de 45-55 años, y de mujeres de 75-85 años.

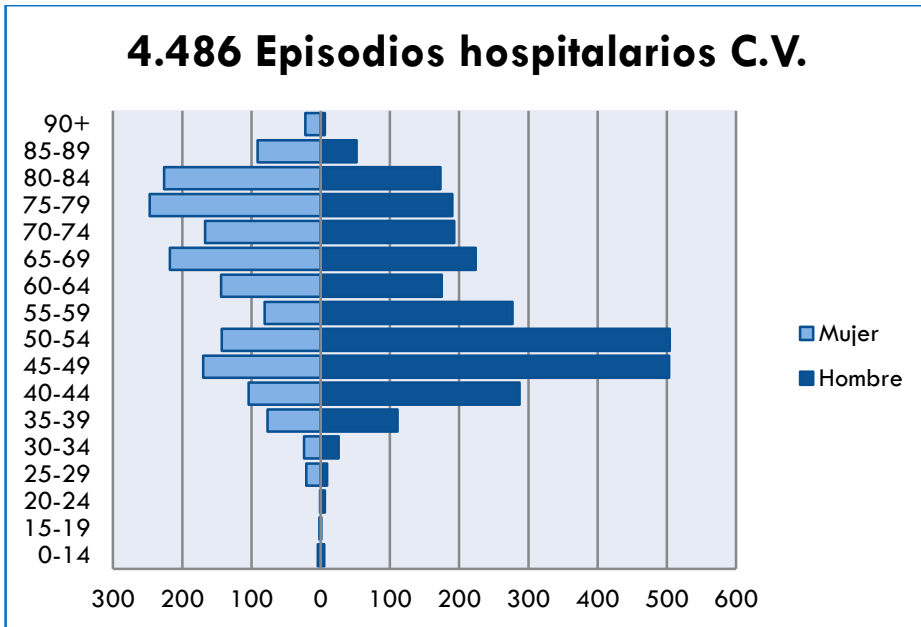


Figura 13. Edad y sexo de los pacientes ingresados en hospitales del SNS de la CV por HCC durante 2013. Elaboración propia.

Aunque la serie es de solo 5 años, en la Figura 14 se observa una tendencia anual ascendente, que coincide con la predicción hecha para España por Razavi (Razavi et al., 2014) anteriormente expuesto en la introducción.

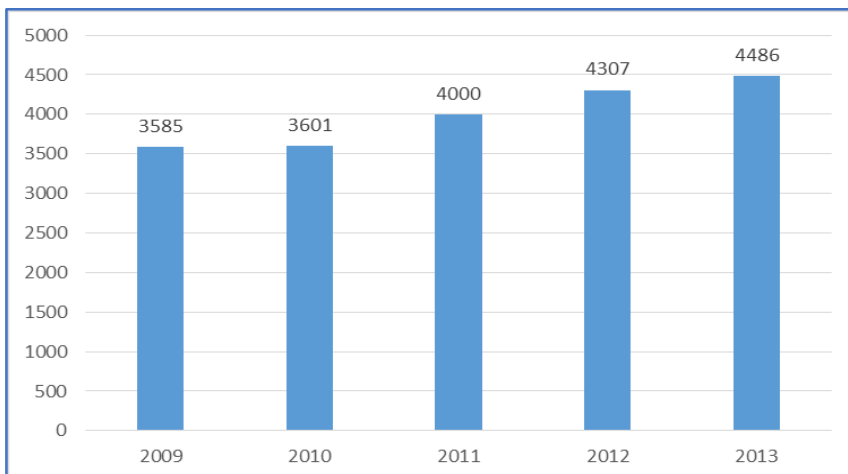


Figura 14. Ingresos en hospitales del SNS de la CV 2009-2013 por HCC. Elaboración propia.

Dada la relevancia que en nuestro estudio adquiere la diferenciación entre el Diagnóstico Principal y los eventuales Diagnósticos Secundarios, resumimos las directrices del Manual de Codificación CIE-9-MC (Ministerio de Sanidad, 2014).

Se codifica como Diagnóstico Principal, el proceso patológico o circunstancia que después del estudio pertinente y según criterio facultativo, se establece como causa del ingreso en el hospital, aunque durante su estancia apareciesen otras complicaciones importantes o incluso otras enfermedades más severas independientes de la que motivó el ingreso. Por tanto, el Diagnóstico Principal no es necesariamente el más importante o el más grave sino el que motivó el ingreso.

Diagnósticos Secundarios son las enfermedades que coexisten con el Diagnóstico Principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante la estancia hospitalaria e influyen en su duración o en el tratamiento administrado.

No se debe codificar como un Diagnóstico Secundario una enfermedad que aunque esté presente, no tiene que ver con el episodio de ingreso actual y no influye en su duración ni en los cuidados necesarios para la asistencia de ese paciente.

Como posteriormente veremos, esta diferenciación es muy importante para la adecuada selección de nuestros pacientes.

Respecto a aspectos formales de codificación, ciertas afecciones tienen a la vez una etiología fundamental (CH) y cursan con manifestaciones en múltiples sistemas corporales debidas a dicha etiología (encefalopatía, ascitis, etc.). Para tales afecciones la CIE-9-MC tiene una regla de codificación que obliga a que la causa etiológica sea codificada primero seguida de la manifestación. Así la CH por VHC con VE requiere codificar tanto la manifestación como la etiología, siendo esta siempre diagnóstico principal.

Los signos y síntomas que forman parte del cuadro sintomático propio de la patología principal no deben ser codificados, excepto en aquellos casos en los que por presentar una especial relevancia se convierten por sí mismos en el objetivo de los cuidados o de los procedimientos. Así ocurre en el

paciente con CH que ingresa por ascitis para drenaje percutáneo, en cuyo caso se codifica en la categoría 780, del capítulo 16 de la CIE-9-MC, que incluye la codificación de signos y síntomas o estados mal definidos.

Para nuestro estudio, y basado en la historia natural de la infección crónica por el VHC, ya relatado en el punto 1.3 de la Introducción, desarrollamos el esquema de las complicaciones evolutivas de la HCC que representamos en la Figura 15 y le asignamos su correspondiente CIE-9-MC.

Destacamos que desde la fase F4 o CH, puede progresar hasta el CHC, la descompensación de la CH, y esta lo puede hacer en forma de HTP que se manifiesta fundamentalmente en forma de VE, pero también como HDA. Otras formas de descompensación son la ascitis, y su eventual infección en forma de PBE, la EH, y otras secuelas y complicaciones menos frecuentes como son la trombosis de la vena porta (TVP) o el S. Hepatorrenal.

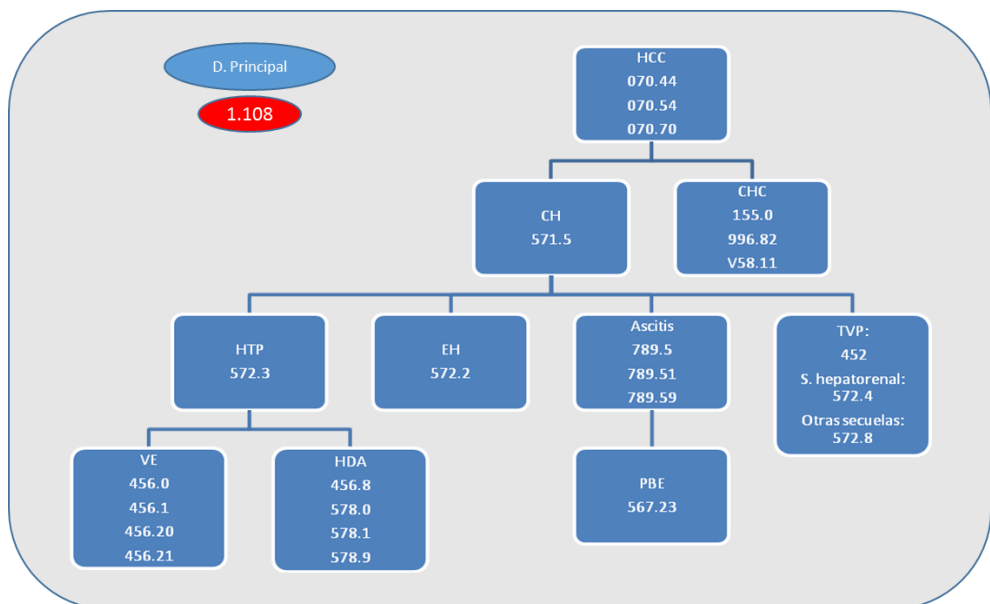


Figura 15. Códigos CIE-9-MC de las complicaciones evolutivas de la HCC.
Elaboración propia.

Seleccionando los episodios hospitalarios cuyo diagnóstico principal corresponda a alguno de los mencionados, obtendremos los episodios

debidos a complicaciones evolutivas de la HCC y que por orden decreciente exponemos en la siguiente Tabla 13.

Tabla 13. Episodios por complicaciones evolutivas de la HCC en hospitales del SNS de la CV. 2013.

CIE-9-MC	Descripción	Episodios
571.5	CH sin mención alcohol	356
070.54	HCC sin mención de coma hepático	230
155.0	CHC	109
070.44	HCC con mención de coma	98
572.2	EH	84
V58.11	Admisión para QT antineoplásica	64
578.9	Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada	47
996.82	Complicaciones de hígado trasplantado	26
572.3	HTP	24
567.23	PBE	18
070.70	Hepatitis C no especificada, sin mención de coma hepático	10
578.0	Hematemesis	10
789.59	Otra ascitis	10
578.1	Melena	7
572.8	Otras secuelas de enfermedad hepática crónica	5
452	TVP	4
456.0	VE con hemorragia	2
456.1	VE sin mención de hemorragia	2
572.4	S. hepatorenal	1
789.51	Ascitis maligna	1
	Total	1.108

Elaboración propia.

Vemos como durante el año 2013, se han producido un total de 1.108 episodios de hospitalización, siendo el motivo más importante la CH.

Enfatizamos respecto a que el número de episodios recogidos en esta tabla, no representan valores reales en cuanto a su incidencia en la práctica clínica, sino a las normas de codificación antes mencionadas.

Por eso solo aparecen 11 episodios de ascitis, siendo la descompensación más frecuente de la CH. Lo mismo podemos decir de las hemorragias por VE y EH. Por otra parte, en un elevado porcentaje de casos las descompensaciones son asociadas (Planas et al., 2004), y solo una puede figurar como diagnóstico principal.

Para simplificar la exposición posterior, elaboramos la siguiente Figura 16 de forma que seleccionando estos códigos CIE-9-MC como diagnósticos principales obtenemos los episodios por complicaciones de la HCC, y cuando figuran como diagnósticos secundarios obtenemos los episodios de comorbilidad por HCC.

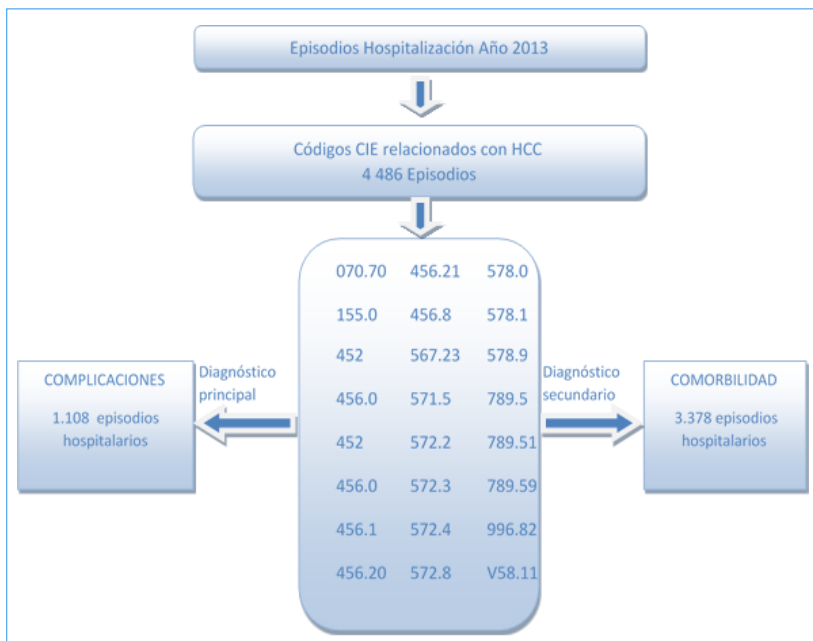


Figura 16. Episodios por complicaciones y comorbilidad por HCC. 2.013. Elaboración propia.

Observamos que durante el año 2013, se han producido 4.486 episodios hospitalarios vinculados con la HCC. De ellos 1.108 episodios son por complicaciones evolutivas de la HCC, y 3.378 son por comorbilidad.

3.1.3. Pacientes con comorbilidad hospitalaria por Hepatitis crónica C

Se define la comorbilidad (Feinstein, 1970), como la presencia de uno o más trastornos (o enfermedades), además de la enfermedad o trastorno primario, o al efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.

Este término se puede confundir con multimorbilidad, definida como la concurrencia de varias enfermedades o condiciones de salud en una persona sin dominancia o relación entre ambas (Martínez Velilla & Gaminde Inda, 2011).

Otros autores se refieren a esta situación bajo el concepto de pluripatología (Rivas Costa et al., 2009), para referirse a pacientes con dos o más enfermedades crónicas sintomáticas en las que resulta difícil establecer los protagonismos, pues en general presentan un grado de complejidad equivalente, con similar potencial de desestabilización, dificultades de manejo e interrelaciones.

De hecho estos tres términos aparecen en la literatura médica utilizados de manera indistinta, e incluso la mayoría de índices de comorbilidad, lo que miden realmente es multimorbilidad. De ellos goza de gran popularidad tanto en unidades de cuidados intensivos como en servicios de medicina interna y geriatría el Índice de comorbilidad de Charlson (Charlson, Pompei, Ales, & MacKenzie, 1987). Lo reproducimos en la Tabla 14.

Tabla 14. Severidad de las complicaciones de la HCC, según el Índice de comorbilidad de Charlson.

Severidad	Descripción
6 puntos	SIDA
	Tumor solido metastásico (Metástasis por CHC)
3 puntos	Enfermedad hepática moderada o severa
2 puntos	Cualquier tumor solido no metastásico (CHC)
	Linfoma maligno
	Leucemia
	Diabetes con daño orgánico terminal
	Enfermedad renal moderada o severa
	Hemiplejia
1 punto	Enfermedad hepática leve
	Diabetes sin daño orgánico terminal
	Enfermedad ulcerosa
	Enfermedad del tejido conjuntivo
	Enfermedad pulmonar crónica
	Demencia
	Enfermedad cerebrovascular
	enfermedad vascular periférica
	Insuficiencia cardiaca
	Infarto de miocardio

Elaboración propia basado en (Charlson et al., 1987).

En cualquier caso, nosotros estudiamos la comorbilidad producida por la HCC y sus complicaciones evolutivas, que existen con anterioridad o se desarrollan durante el curso clínico de un episodio de ingreso hospitalario motivado por otra enfermedad a la que acompaña a modo de satélite.

Dicho de otra manera, estudiamos los ingresos hospitalarios que ocurren por cualquier motivo distinto de la HCC, pero cuya presencia puede afectar

al proceso de curación de la enfermedad primaria, y en consecuencia prolongar la estancia hospitalaria e implicar mayor consumo de recursos.

Este concepto se clarifica describiendo los principales servicios en los que han sido ingresados estos pacientes, y que en orden decreciente enumeramos en la siguiente Tabla 15, exponiendo la totalidad en el Anexo A.

Tabla 15. Comorbilidad por HCC. Servicios de ingreso durante 2.013.

Servicios	Episodios
Medicina Interna	852
Digestivo	429
Traumatología y C. Ortopédica	274
Enfermedades infecciosas	254
Cirugía General	246
Cardiología	105
Unidad de Corta Estancia	103
Psiquiatría	101
Urología	99
Oftalmología	81

Elaboración propia.

Para estudiar la comorbilidad hospitalaria asociada a la HCC, disponemos de una herramienta válida, que son los GRD, dado que clasifica a determinados grupos clínicos con el concepto de complicación o comorbilidad.

Recordemos que los GRD son un sistema de clasificación de pacientes en grupos homogéneos en cuanto al consumo de recursos, ampliamente difundido en los hospitales españoles de igual forma que en otros países de nuestro entorno, dado que sirven para conocer la casuística hospitalaria y son de gran utilidad en la gestión y en la financiación de los hospitales.

La información necesaria para clasificar cada episodio de ingreso hospitalario y realizar la agrupación en un determinado GRD está contenida en los siguientes campos del CMBD:

- Edad
- Sexo
- Diagnóstico Principal
- Intervenciones u otros procedimientos realizados durante el ingreso
- Diagnósticos secundarios que coexisten con el principal en el momento del ingreso o se desarrollan durante el mismo
- Circunstancias del alta (traslado a otro hospital, alta a domicilio, alta voluntaria, o exitus).

La agrupación GRD es única y excluyente de forma que cada paciente (en realidad, cada episodio de hospitalización) se clasifica en un único GRD que queda descrito por:

- Un número
- Un título que pretende ser descriptivo de su contenido
- Una indicación de si es un GRD médico o quirúrgico
- Peso español, que es el peso relativo respecto al coste medio de las altas, que representa la unidad. Pondera el consumo de recursos necesario para asistir ese grupo de pacientes.

Hay tres familias de GRD, la HCFA-GRD (*Health Care Financing Administration*), la AP-GRD, (*All Patient-GRD*) y la APR-GRD, (*All Patient refined*), que representa una versión modificada del anterior. En nuestro medio, la versión utilizada es la AP-GRD, y en concreto, del MSSSI nos remiten la información basada en la versión APv27 que tiene 684 grupos GRD, que están divididos en 26 grandes capítulos o Categorías Diagnósticas Mayores (CDM), que agrupa a los pacientes con enfermedades de un aparato o sistema. Existe una PreCDM con GRD especiales y 25 CDM normales.

Como vemos en la Figura 17, para asignar un GRD a un episodio concreto, el programa de codificación, (*Groupier AP- DRG*, agrupador AP-GRD), lee primero el Diagnóstico Principal (el que motivó el ingreso) y lo clasifica en la CDM correspondiente.

Después, analiza si tiene un código de intervención quirúrgica y, si es así, lo clasifica entre los GRD quirúrgicos, según la intervención practicada. En el caso de no tener un código de intervención quirúrgica, lo clasifica entre los GRD médicos según la enfermedad concreta.

Un GRD médico agrupa a pacientes con una enfermedad similar y un GRD quirúrgico a pacientes que han sufrido una intervención parecida.

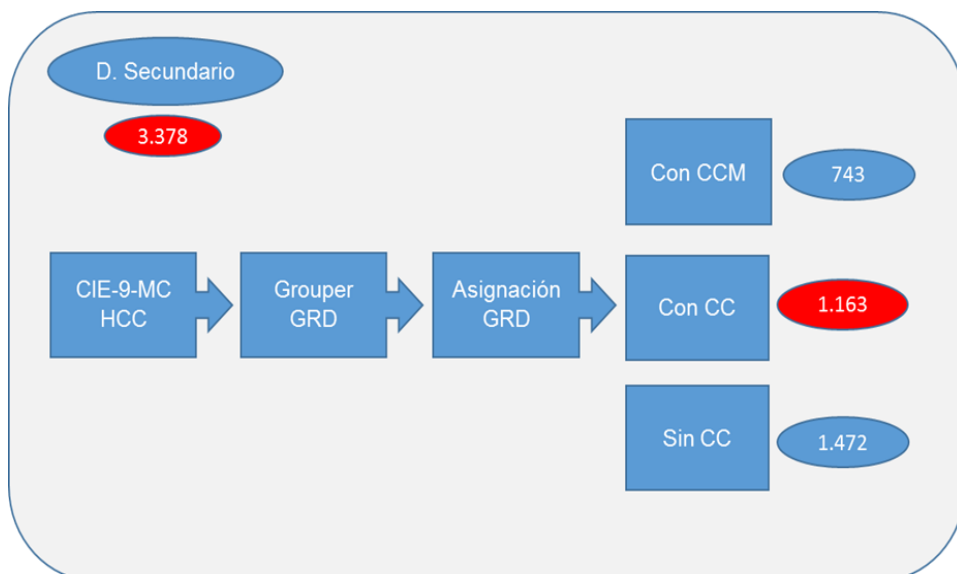


Figura 17. Algoritmo de asignación de un episodio hospitalario a un GRD.
Elaboración propia.

Por último, en algunos casos, según la edad, la circunstancia del alta o los eventuales diagnósticos secundarios que pudiese tener el paciente lo clasifica como:

- GRD con Complicación o Comorbilidad (con CC).
- GRD con Complicación y Comorbilidad Mayor (con CCM).
- GRD sin mención de Complicación o Comorbilidad (sin CC).

Es fácil asumir que algunas complicaciones y comorbilidades tienen un impacto mayor sobre los recursos hospitalarios que otras.

Por ejemplo, un diagnóstico secundario de septicemia consumirá normalmente más recursos que uno de úlcera crónica. Por ello los AP-GRD designan como “con Complicación y Comorbilidad Mayor” (con CCM) a un subconjunto de las posibles complicaciones y comorbilidades, cuya presencia suele tener un efecto dominante sobre los recursos utilizados por el paciente.

Como decimos, la metodología seguida para estudiar la comorbilidad hospitalaria por la HCC, la basamos en el GRD asignado a cada episodio hospitalario, y puesto que todos los episodios están obtenidos de una base de datos con registros de HCC, siguiendo las normas de codificación expuestas, entendemos que en todos los casos seleccionados la HCC representa una comorbilidad, aunque en algunos casos la “CC” también puede codificar alguna complicación adicional.

A modo de ejemplo, la ictericia que codifica el GRD de colecistectomía con complicación o comorbilidad (CC), puede deberse a una ictericia por lesión accidental del colédoco (complicación), o la podía tener el paciente antes del ingreso debido a una CH por HCC (comorbilidad).

Con la nueva reglamentación contenida en el Real Decreto 69/2015, de 6 de febrero, por el que se regula el Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada, se introduce el marcador POA (*Present on Admission*, presente al ingreso) de los diagnósticos secundarios. Así se establecerá si el diagnóstico secundario es preexistente en el momento del ingreso (comorbilidad) o bien se produce con posterioridad (complicación).

Según el GRD asignado podemos clasificar los episodios hospitalarios, en tres grupos según sean con CC, con CCM o sin descripción de complicaciones o comorbilidad. Lo exponemos en la siguiente Tabla 16, con los resultados del año 2013.

Tabla 16. Episodios de comorbilidad por HCC en hospitales del SNS de la CV. 2013.

Comorbilidad	Episodios
Episodios con comorbilidad (con CC)	1.163
Episodios con comorbilidad mayor (con CCM)	743
Episodios sin descripción de comorbilidad	1.472
Total	3.378

Elaboración propia

3.2. Estudio de los episodios de hospitalización por complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C

A continuación, de estos 1.108 episodios de complicaciones evolutivas de la HCC durante el año 2013, y con la finalidad posterior de aplicar el modelo de Markov, separamos las relacionadas con la CHD y con el CHC, aun cuando en algunas ocasiones ambas patologías asientan en el mismo paciente.

3.2.1. Episodios por Cirrosis Hepática

En relación con el estudio de los episodios por complicaciones evolutivas de la CH, en el capítulo de introducción veíamos como la CH es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de necrosis, fibrosis y nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular y de la función del hígado representando el estadio final común de muchas enfermedades hepáticas crónicas, y que nosotros hemos descartado puesto que hemos seleccionado las específicamente causadas o vinculadas con el VHC, aunque en algún caso se puede asociar con Hepatitis por virus B (HVB) o con alcohol, entre otras. En la Tabla 17 detallamos los 909 episodios de hospitalización relacionados con descompensación por CH.

Tabla 17. Episodios por complicaciones evolutivas de la CH en hospitales del SNS de la CV. 2013.

CIE-9-MC	Descripción	Episodios
571.5	CH sin mención alcohol	356
070.54	HC sin mención de coma hepático	230
070.44	HCC con mención de coma	98
572.2	EH	84
578.9	Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada	47
572.3	HTP	24
567.23	PBE	18
070.70	Hepatitis C no especificada, sin mención de coma hepático	10
578.0	Hematemesis	10
789.59	Otra ascitis	10
578.1	Melena	7
572.8	Otras secuelas de enfermedad hepática crónica	5
452	TVP	4
456.0	VE con hemorragia	2
456.1	VE sin mención de hemorragia	2
572.4	S. hepatorenal	1
789.51	Ascitis maligna	1
	Total	909

Elaboración propia.

3.2.2. Episodios por Carcinoma hepatocelular

En la siguiente Tabla 18 se enumeran los códigos morfológicos de los cánceres hepáticos primarios y metastásicos más frecuentes.

Tabla 18. Clasificación morfológica de cánceres hepáticos.

CIE-9-MC	Descripción
M8000/3	Neoplasia maligna
M8000/6	Neoplasia metastásica
M8000/9	Neoplasia maligna, sin certeza si es primaria o metastásica
M8010/6	Carcinoma metastásico
M8140/6	Adenocarcinoma metastásico
M8160/3	Colangiocarcinoma
M8161/3	Cistoadenocarcinoma de vías biliares
M8170/3	CHC
M8180/3	Carcinoma combinado colangio y hepatocelular
M8500/3	Carcinoma ductal infiltrante

Elaboración propia.

De todos estos códigos en este trabajo nos referimos exclusivamente al CHC, cuya clasificación morfológica CIE-9-MC corresponde al código M8170/3, cuya etiología puede estar vinculada a multitud de factores, casi siempre asociados a la presencia de CH, y en nuestro caso siempre está asociada al VHC, aunque en algunas ocasiones puede asociarse además a otras hepatopatías crónicas (alcoholismo, hepatitis crónica por virus B, etc.).

Del estudio de la base de datos, recogemos los siguientes episodios de la Tabla 19, explicando que actualmente, la quimioterapia intravenosa no tiene indicación como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de hígado, siendo considerada como tratamiento sistémico paliativo.

Tabla 19. Episodios por CHC en hospitales del SNS de la CV. 2013.

CIE-9-MC	Descripción	Episodios
155.0	CHC	109
996.82	Complicaciones de hígado trasplantado	26
V58.11	Admisión para QT antineoplásica	64
	Total	199

Elaboración propia.

3.2.3. Episodios por Trasplante Hepático

El TH es un procedimiento terapéutico, y no una complicación evolutiva de la HCC, por lo que estos episodios ya han sido incluidos en los puntos anteriores.

Sin embargo, lo consideramos individualmente para poder desarrollar el esquema de Markov, y por el mayor consumo de recursos que implica.

Además nos permite apreciar las distintas causas que lo motivan, y que enumeramos en la siguiente Tabla 20.

Tabla 20. Causas de TH en hospitales del SNS de la CV por HCC durante 2013.

CIE-9-MC	Descripción	Episodios
155.0	CHC+CH	21
571.5	CH sin mención alcohol	19
070.44	HCC con mención de coma	2
996.82	Complicaciones de hígado trasplantado	1
	Total	43

Elaboración propia.

Es decir que durante el año 2013, se han realizado en la CV 43 TH vinculados a la HCC, de los cuales en 21 casos existía un CHC que asentaba sobre una CH.

Estos datos están en consonancia con los recientemente publicados en su memoria de actividad por la ONT (Organización Nacional de Trasplantes, 2015), que reporta en la C.V durante el año 2014, que por comunidades lidera el número de TH, un total de 107 TH por todas las causas, 74 realizados en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, (6 de ellos en población infantil) y 33 en el Hospital General de Alicante.

3.2.4. Reingresos

Hasta ahora hemos hablado de los 1.108 episodios hospitalarios, pero para el posterior desarrollo del modelo de Markov, debemos diferenciar entre episodios de ingreso y pacientes, y es que no son sinónimos, habida cuenta que un mismo enfermo puede ingresar varias veces a lo largo del año.

Por ello, en la siguiente Tabla 21, exponemos el número y las causas de reingreso por complicaciones evolutivas de la HCC. Vemos que durante el año 2013, han sido hospitalizados 879 pacientes con episodios únicos, y ha habido 229 reingresos, lo que representa una tasa de reingresos del 26,05%.

Tabla 21. Causas y porcentaje de reingresos por complicaciones evolutivas de la HCC en hospitales del SNS de la CV. 2013.

CIE-9-MC	Descripción	Episodios Únicos	n Reingresos	% Reingresos
571.5	CH sin mención alcohol	289	67	23,18
070.44	HCC con mención de coma	49	49	100,00
070.54	HCC sin mención de coma hepático	199	31	15,58
572.2	EH	55	29	52,73
155.0	CHC	91	18	19,78
996.82	Complicaciones de hígado trasplantado	18	8	44,44
578.9	Hemorragia gastrointestinal no especificada	39	8	20,51
V58.11	Admisión para QT antineoplásica	59	5	8,47
572.3	HTP	20	4	20,00
567.23	PBE	15	3	20,00
578.1	Melena	5	2	40,00
789.59	Otra ascitis	8	2	25,00
456.0	VE con hemorragia	1	1	100,00
452	TVP	3	1	33,33
578.0	Hematemesis	9	1	11,11
	Total	879	229	26,05

Elaboración propia.

Destaca el hecho que el 100% de los pacientes con HCC con coma, y el 52,73% de los que tienen EH reingresan, lo que traduce el avanzado estado de deterioro hepático.

En la Figura 18, representamos la edad de estos 879 pacientes que han ingresado una sola vez durante el año 2013, siendo su edad media 61,6 años, y observando un pico de incidencia entre los 50-54 años, y otro entre los 65-69 años.

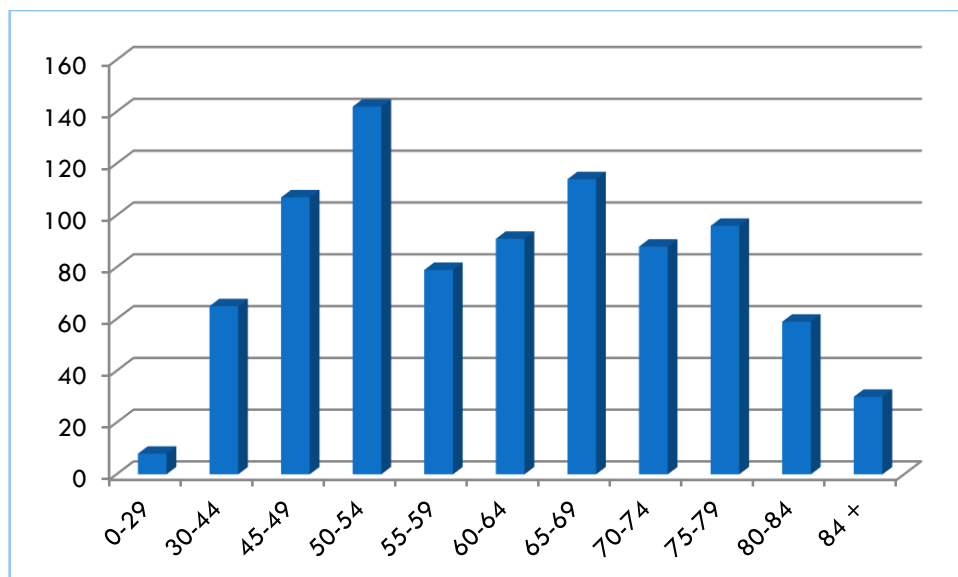


Figura 18. Edad de los pacientes con ingresos únicos en hospitales del SNS de la CV durante 2013. Elaboración propia.

A modo de resumen en la siguiente Tabla 22, exponemos los datos de los episodios de ingreso hospitalario, debidos a complicaciones evolutivas de la HCC durante el 2013.

Tabla 22. Resumen de las complicaciones evolutivas de la HCC en hospitales del SNS de la CV, durante 2013.

	CHD	CHC	Total
Episodio único	711	168	879
n Reingresos	198	31	229
Total	909	199	1.108
% Reingresos	27,84	18,45	26,05

Elaboración propia.

Puede sorprender el menor porcentaje de reingresos debidos a CHC, que posiblemente se explica por la menor supervivencia de estos pacientes.

3.3. Estudio de la comorbilidad hospitalaria por Hepatitis Crónica C.

En esta sección, siguiendo la clasificación de la anterior Tabla 16, sucesivamente estudiaremos los tipos de comorbilidad asociados a la HCC, en base a la codificación del GRD del episodio de hospitalización.

Recordemos que durante el año 2013, se han producido 1.163 episodios con comorbilidad, 743 episodios con comorbilidad mayor, y en 1.472 episodios, la codificación del episodio no escribe comorbilidad.

3.3.1. Episodios con comorbilidad por Hepatitis Crónica C

El interés que tiene estudiar este grupo de episodios, reside en el hecho de poder cuantificar la diferencia de coste según el GRD sea CC, o sin CC.

A modo de ejemplo, el GRD 89 agrupa las Neumonías simples y pleuritis en edad > 17 con CC, y el GRD 90 sin complicaciones o comorbilidad, siendo el coste de 3.111,38 € en el primer caso, y 2.370,91€ en el segundo. La diferencia entre ambos de 740,47€, representa el coste de la comorbilidad por HCC.

En la siguiente Tabla 23 enumeramos por orden de frecuencia, los primeros 10 GRD CC que describen la comorbilidad asociada a la HCC, y en el Anexo B, la tabla completa.

Tabla 23. Principales causas de ingresos en hospitales del SNS de la CV con comorbilidad por HCC. 2013.

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Episodios
89	Neumonía simple y pleuritis edad >17 con CC	51
320	Infecciones de riñón y tracto urinario edad >17 con CC	48
188	Otros diagnósticos de aparato digestivo edad >17 con CC	40
161	Procedimientos sobre hernia inguinal y femoral edad >17 con CC	37
174	Hemorragia gastrointestinal con CC	37
493	Colecistectomía laparoscópica sin explorac. conducto biliar con CC	36
813	Gastroenteritis no bacteriana y dolor abdominal edad > 17 con CC	33
101	Otros diagnósticos de aparato respiratorio con CC	32
207	Trastornos del tracto biliar con CC	31
182	Esofagitis, gastroenteritis y trast. digestivos misceláneos edad>17 con CC	28

Elaboración propia.

Para conocer la complicación de la HCC que representa la condición de comorbilidad, en la siguiente Tabla 24 enumeramos los porcentajes de los principales CIE vinculados con los GRD con complicaciones.

Tabla 24. Porcentaje de las causas hepáticas de comorbilidad en hospitales del SNS de la CV. 2013.

CIE-9-MC	Descripción	%
070.54	HCC sin mención de coma hepático	67,04
571.5	CH sin mención alcohol	13,33
456.21	VE en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos sin mención de hemorragia	4,26
070.70	Hepatitis C no especificada, sin mención de coma hepático	4,07
572.3	HTP	3,33
789.59	Otra ascitis	2,78
155.0	CHC	2,72
070.44	HCC con mención de coma	0,68
456.1	VE sin mención de hemorragia	0,31
456.20	VE en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos con hemorragia	0,25
572.4	S. hepatorenal	0,25
578.0	Hematemesis	0,25
578.9	Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada	0,25
572.8	Otras secuelas de enfermedad hepática crónica	0,19
578.1	Melena	0,19
456.8	Varices en otros sitios (gástricas)	0,12
	Total	100,00

Elaboración propia.

3.3.2. Episodios con comorbilidad mayor por Hepatitis Crónica C

Recordemos que los GRD con CCM designan a un subconjunto de las posibles CC, cuya presencia suele tener un efecto dominante sobre los recursos utilizados por el paciente.

En la Tabla 25 exponemos los principales GRD vinculados con complicaciones y comorbilidad mayor por HCC, y en el Anexo C la tabla completa.

Tabla 25. Principales causas de ingresos en hospitales del SNS de la CV con comorbilidad mayor. 2013.

GRD	GRD con complicaciones y comorbilidad mayor	Episodios
541	Neumonía simple y Otros Trastornos respiratorios exc. bronquitis y asma con CC mayor	122
557	Trastornos hepatobiliares y de páncreas con CC mayor	62
569	Trastornos de riñón y tracto urinario excepto insuficiencia renal con CCM	50
544	ICC y arritmia cardíaca con CCM	36
552	Trastornos ap. digestivo excepto esof., gastroent. y ulcera no compl. con CCM	34
533	Otros Trastornos sistema nervioso exc. AIT, convulsiones y cefalea con CCM	30
584	Septicemia con CCM	26
558	Procedimientos musculoesquelético mayor con CCM	25
551	Esofagitis, gastroenteritis y ulcera no complicada con CCM	23
560	Trastornos musculoesq. excepto osteomiel., art. Séptica y Trastornos t. conect. Con CCM	22

Elaboración propia.

En esta tabla observamos que las enfermedades respiratorias suponen la primera causa de comorbilidad asociada a al HCC.

Respecto a la patología hepática que representa la condición de comorbilidad mayor, en la siguiente Tabla 26, enumeramos el porcentaje de los CIE-9-MC vinculados con estos GRD.

Tabla 26. Porcentaje de las causas hepáticas de comorbilidad mayor en hospitales del SNS de la CV. 2013.

CIE-9-MC	GRD con complicaciones y comorbilidad mayor	%
070.54	Hepatitis C crónica sin mención de coma hepático	55,97
571.5	CH sin mención alcohol	11,68
789.59	Otra ascitis	5,38
070.70	Hepatitis C no especificada, sin mención de coma hepático	4,20
572.3	HTP	3,95
456.21	VE en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos sin mención de hemorragia	3,70
572.2	EH	2,61
155.0	CHC	2,44
452	Trombosis de la vena porta	2,44
070.44	Hepatitis C crónica con mención de coma	2,35
456.20	VE en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos con hemorragia	1,09
572.4	S. hepatorenal	0,84
567.23	PBE	0,76
578.9	Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada	0,67
456.1	VE sin mención de hemorragia	0,42
456.0	VE con hemorragia	0,17
572.8	Otras secuelas de enfermedad hepática crónica	0,17
578.1	Melena	0,17
	Total	100,00

Elaboración propia.

Para valorar en qué medida estos resultados suponen una comorbilidad mayor, utilizamos el índice de morbilidad de Charlson, obteniendo los resultados que exponemos en la Tabla 27.

Tabla 27. Índice de Charlson de los episodios hospitalarios con comorbilidad mayor, en hospitales del SNS de la CV. 2013.

Puntos	Severidad daño hepático	CIE-9-MC	%
1	Enfermedad hepática leve	070.44, 070.54, 070.70, 571.5	74,20
2	CHC	155.0	2,44
3	Enfermedad hepática moderada o severa	452, 456.0, 456.1, 456.20, 456.21, 456.8, 567.23, 572.2, 572.3, 572.4, 572.8, 578.0, 578.1, 578.9, 789.5, 789.59, 789.51, 996.82.	23,36

Elaboración propia.

Dado que el 74,20% de estos casos, corresponden a enfermedad hepática leve, cabe suponer que la comorbilidad mayor podría deberse a otra patología distinta (cardiopatía, nefropatía, etc.).

Este hecho nos induce a pensar que las complicaciones evolutivas de la HCC, son las responsables de la comorbilidad mayor en el restante 25,80% de los episodios.

3.3.3. Episodios sin descripción de comorbilidad

El tercer grupo según veíamos en la Tabla 16, lo constituyen 1.472 episodios hospitalarios cuyos GRD no describen complicaciones o comorbilidad.

En la siguiente Tabla 28, los exponemos por orden de frecuencia, y en el Anexo D, la lista completa.

Tabla 28. Principales causas de ingresos en hospitales del SNS de la CV sin mención de complicaciones o comorbilidad.

GRD	GRD Sin mención de complicaciones	Episodios
714	HIV con diagnostico relacionado significativo	116
202	CH y hepatitis alcohólica	76
127	Insuficiencia cardiaca y shock	71
39	Procedimientos sobre cristalino con o sin vitrectomia	66
430	Psicosis	50
712	HIV con diagnósticos mayores relacionados sin diagnósticos mayores múltiples o significativos sin TBC.	43
710	HIV con diagnósticos mayores relacionados con diagnósticos mayores múltiples o significativos sin TBC.	35
395	Trastornos de los hematíes edad >17	31
467	Otros factores que influyen en el estado de salud	31
203	Neoplasia maligna del sistema hepatobiliar o de Páncreas	30

Elaboración propia.

Respecto a la frecuencia de la patología hepática que figura como diagnostico secundario en este grupo de episodios sin descripción de complicaciones o comorbilidad, las exponemos en forma de porcentaje en la siguiente Tabla 29.

Tabla 29. Porcentaje de los episodios en hospitales del SNS de la CV sin descripción de complicación o comorbilidad.

CIE-9-MC	GRD sin descripción de complicaciones ni comorbilidad	%
070.54	HCC sin mención de coma hepático	66,58
571.5	CH sin mención alcohol	10,74
070.70	Hepatitis C no especificada, sin mención de coma hepático	5,64
456.21	VE en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos sin mención de hemorragia	4,90
572.3	HTP	4,85
789.59	Otra ascitis	2,82
155.0	CHC	1,53
070.44	HCC con mención de coma	0,64
789.51	Ascitis maligna	0,45
456.1	VE sin mención de hemorragia	0,40
456.20	VE en enfermedades clasificadas bajo otros conceptos con hemorragia	0,35
572.2	EH	0,35
578.9	Hemorragia del tracto gastrointestinal no especificada	0,25
578.1	Melena	0,20
572.4	S. hepatorrenal	0,10
456.8	Varices en otros sitios (gástricas)	0,05
578.0	Hematemesis	0,05
996.82	Complicaciones de hígado trasplantado	0,05
V58.11	Admisión para QT antineoplásica	0,05
	Total	100,00

Elaboración propia.

3.4. Modelo de Markov para calcular los años de supervivencia en la fase de Cirrosis Hepática Descompensada

Con el modelo de Markov pretendemos reproducir la historia natural de la enfermedad, para calcular los años de supervivencia de nuestros pacientes en la fase de CHD.

Recordemos que los modelos o cadenas de Markov son un modelo probabilístico estocástico discreto, en el que la probabilidad de que ocurra un evento depende solamente del evento inmediatamente anterior, y los individuos solo pueden permanecer en un estado concreto incluido dentro del conjunto finito de los estados previamente definidos, y lo hemos elegido por su utilidad para la representación matemática de la historia natural de la HCC, eligiendo las fases evolutivas de la fibrosis, y sus complicaciones, que se suceden con el paso del tiempo (Mar, Antoñanzas, Pradas, & Arrospide, 2010).

Respecto a la duración de los ciclos, al igual que todos los trabajos de evaluación económica publicados, hemos elegido ciclos anuales.

En cada ciclo el paciente lleva a cabo una transición de un estado a otro en función de las probabilidades de transición anual.

Los modelos de Markov, a pesar de algunas limitaciones metodológicas que tienen, muy bien descritas por Rodríguez Barrios (JM Rodríguez Barrios, Serrano, Monleón, & Caro, 2008), son el modelo de simulación de eventos discretos más utilizado en evaluaciones económicas.

En la Tabla 30, de los múltiples estudios publicados sobre coste-efectividad del tratamiento de la HCC, que utilizan el modelo de Markov, exponemos los más significativos, junto con sus probabilidades de evolución. Además destacamos los publicados en USA (Bacchetti et al., 2011), y (Leleu, Blachier, & Rosa, 2014) en Francia.

Tabla 30. Modelos de Markov elaborados con distintas probabilidades de evolución.

Transición		PROBABILIDAD DE TRANSICIÓN ANUAL																		
		(Thein, Yi, Dore, & Krahn, 2008)	(Davis, Alter, El-Serag, Poynard, & Jennings, 2010)	(McEwan, Kim, & Yuan, 2013)	(Saab et al., 2014)	(McEwan et al., 2014)	(Leleu, Blachier, & Rosa, 2014)	(Petta et al., 2014)	(Buti et al., 2014)	(McEwan et al., 2015)	(Younossi et al., 2015)									
DE	A																			
	F0	0.117	0.1938	0.079														0.079		0.117
	F1	0.085	0.1323	0.073														0.095		0.085
	F2	0.121	0.1883	0.111														0.048		0.121
	F3	0.115	0.1971	0.051	0.043	0.064	0.07	0.014	0.048	0.051								0.048		0.115
	F3	CD																		0.012
	F3	CHC			0.002				0.016											0.001
	F4	CD		0.03	0.030	0.030	0.030	0.06	0.07	0.039	0.039	0.039								0.039
	CD	F4		0.3																
	F4	CHC		0.03	0.017	0.015	0.043	0.03	0.022	0.014	0.014	0.024								
	CD	CHC			0.079	0.015	0.083	0.01	0.022	0.014	0.014	0.014								
	CD	TH			0.031	0.017		0.03	0.0003			0.031								
	CD	Exitus		0.1	0.100	0.260	0.153	0.13	0.075			0.129								
	CHC	TH			0.103			0.13	0.0003	0.040	0.040									
	CHC	Exitus		0.85	0.427	0.485	0.200	0.43	0.33	0.430	0.485									
	TH1	Exitus			0.150	0.107		0.21	0.043	0.210	0.107									
	TH2	Exitus			0.030	0.049		0.06		0.057	0.049									
	TH2	años																		

Elaboración propia

Por tanto con nuestro modelo Markov, que representamos en la Figura 19, pretendemos reproducir la historia natural de la HCC, en particular los años de supervivencia en la fase de CHD, que es durante la cual los pacientes requieren ingresos hospitalarios para tratar las complicaciones de la CH y CHC.

Este dato es muy importante, porque conocido el coste anual del tratamiento hospitalario de la HCC, deberemos multiplicarlo por los años de supervivencia para conocer el coste total producido por las complicaciones evolutivas de la HCC.

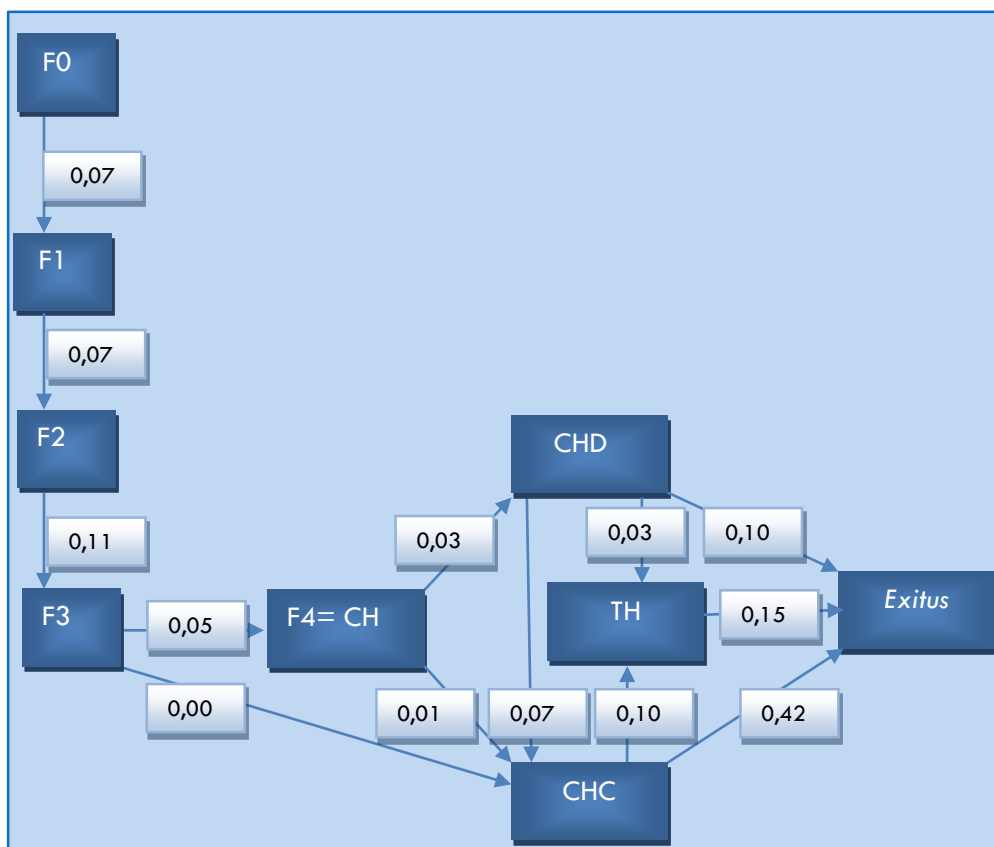


Figura 19. Diseño y fases de nuestro Modelo de Markov de la HCC. Elaboración propia. Basada en (McEwan, Ward, Yuan, Kim, & L'italien, 2013).

Recordemos que la evolución natural de la infección crónica por virus C es la fibrosis sucesiva desde F0 a F4 o CH, que puede evolucionar a la CHD o al CHC, y de estos al TH o a la muerte, que es el único estado absorbente.

En la Tabla 31, exponemos la probabilidad de evolución anual desde una fase a la siguiente.

Tabla 31. Probabilidad de transición anual de nuestro Modelo de Markov.

De	→	A	%
F0		F1	0,079
F1		F2	0,073
F2		F3	0,111
F3		F4	0,051
F3		CHC	0,002
F4		CHD	0,030
F4		CHC	0,017
CHD		CHC	0,079
CHD		TH	0,031
CHD		Exitus	0,100
CHC		TH	0,103
CHC		Exitus	0,427

Elaboración propia. Basado en (McEwan et al., 2013).

El ciclo 0 contiene la distribución de los pacientes de la CV en el año 2013, que reflejamos en la Tabla 32.

Tabla 32. Ciclo 0 de Markov. Distribución de pacientes en el año 2013.

Fase evolutiva	n Pacientes
F0	1.247
F1	2.214
F2	1.902
F3	1.694
F4	2.457
CHD	688
CHC	148
TH	43
Total	10.393

Elaboración propia.

Aplicando el modelo de Markov, en la siguiente Tabla 33 exponemos la probabilidad de evolución de nuestros 879 pacientes hospitalizados en 2013, durante los primeros años, y en el Anexo E, la tabla completa.

Tabla 33. Modelo de Markov. Probabilidad de evolución anual de la CHD.

Año	CHD	TH	CHC	Exitus
2013	0,782708	0,048919	0,168373	0,000000
2014	0,618339	0,083188	0,140969	0,157504
2015	0,488488	0,104398	0,115104	0,292010
2016	0,385905	0,115737	0,092690	0,405668
2017	0,304865	0,119887	0,074051	0,501198
2018	0,240844	0,118982	0,058888	0,581287
2019	0,190266	0,114666	0,046704	0,648363
2020	0,150310	0,108175	0,036982	0,704533

Elaboración propia.

Vemos como en el año 2017 la supervivencia es del 50%, lo que representa que la supervivencia media de nuestros pacientes es de 4 años.

Aplicando estos porcentajes a nuestros pacientes, en la siguiente Tabla 34, exponemos por años sucesivos su distribución en cada estado, apreciando que en el año 2017, existen 441 pacientes fallecidos, y 438 pacientes que sobreviven. En el Anexo F, exponemos la completa.

Tabla 34. Modelo de Markov. Distribución anual de los pacientes con CHD.

Año	CHD	TH	CHC	Exitus
2013	688	43	148	0
2014	544	73	124	138
2015	429	92	101	257
2016	339	102	81	357
2017	268	105	65	441
2018	212	105	52	511
2019	167	101	41	570
2020	132	95	33	619

Elaboración propia.

4. RESULTADOS

El análisis económico que desarrollamos en este trabajo, conceptualmente podría encuadrarse en el análisis coste-beneficio, ya que consideramos que el coste de un tratamiento con AAD necesario para curar la HCC, debe relacionarse con el beneficio social que produce, que en este caso es el coste hospitalario evitado de tratar las consecuencias de esta enfermedad.

La herramienta con la que medimos los costes hospitalarios tanto de las complicaciones derivadas del tratamiento de la CH y del CHC, como el coste que implica su condición de comorbilidad, se basa en los costes de los GRD.

Todos los resultados de costes son referidos al año 2013, y nos fueron remitidos por la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, del MSSSI.

Estudiaremos en primer lugar el coste de las complicaciones evolutivas de la HCC, a continuación el coste de la comorbilidad hospitalaria por HCC, y por último determinaremos el precio teórico de los AAD en base a los costes hospitalarios evitados.

4.1. Coste hospitalario de las complicaciones evolutivas de la Hepatitis Crónica C

En el anterior Capítulo de Metodología, estudiamos por separado los episodios de hospitalización por CH y por CHC

En esta sección, a dichos episodios les asignamos su coste correspondiente.

4.1.1. Coste hospitalario de la Cirrosis Hepática Descompensada

Aunque exponemos separadamente los costes hospitalarios por descompensación de la CH, y del CHC, esta distinción estanca, no se corresponde con la práctica clínica habitual donde como hemos dicho es frecuente el ingreso de un paciente motivado por una descompensación de

su CH, que además es portador de un CHC, o este se le diagnostica durante su ingreso.

En este caso y otros similares, puede resultar difícil al clínico que elabora el informe de alta, decidir el diagnóstico principal, que es la base de la codificación clínica y en definitiva de la asignación de un determinado GRD.

En la anterior Tabla 17, vimos que en el año 2013 se produjeron 909 episodios de hospitalización por CH.

Para calcular el coste de estos episodios, les asignamos su GRD correspondiente, con su peso y coste, al tiempo que indicamos los episodios producidos y el coste total.

En la Tabla 35, vemos que el coste total de los episodios de hospitalización por CH, durante el año 2013, fue de 6.801.206,09 €.

Tabla 35. Coste por CH en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.

GRD	Descripción	Peso	Coste GRD €	Episodios	Coste Total €
480	TH en el ingreso actual	14,7093	68.904,03	42	2.893.969,26
557	Trastornos hepatobiliares y de páncreas con CCM	1,3718	6.426,15	181	1.163.133,15
205	Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna,	0,6253	929,01	266	779.116,66
202	Ascitis o VE sangrantes	0,7481	3.504,52	207	725.435,64
191	Hepatectomía parcial. Shunt portocava, con CC	2,1342	9.997,32	53	529.857,96
174	Hemorragia gastrointestinal con CCM	0,7148	3.348,44	45	150.679,80
552	Trastornos del aparato digestivo excepto esofagitis, gastroenteritis y ulcera no complicada con CCM	1,3546	6.345,70	23	145.951,10
206	Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, sin CC	0,3777	1.769,48	49	86.704,52
555	Procedimientos sobre páncreas, hígado y otros vía biliar con CCM	5,1328	24.044,27	3	72.132,81
201	Ligadura quirúrgica de varices esofágicas	1,958	9.172,16	6	55.032,96
895	Trastornos mayores gastrointestinales e infecciones peritoneales con CCM	0,7752	3.631,45	12	43.577,40
556	Colecistectomía y otros procedimientos hepatobiliares con CC Mayor	2,6544	12.434,33	3	37.302,99
63	Signos y síntomas con CC	0,7212	3.378,59	11	37.164,49
302	Trasplante renal	5,1023	23.901,28	1	23.901,28
710	HIV con diagnósticos mayores relacionados con diagnósticos mayores múltiples o significativos sin TBC	1,74	8.150,64	2	16.301,28
553	Procedimiento ap.digest. excepto hernia y proc.mayor estomago o intest. con CCM	2,8694	13.441,41	1	13.441,41
154	Procedimientos sobre estómago, esófago y duodeno en edad mayor de 17 con CCM	2,4664	11.553,76	1	11.553,76
468	Procedimiento quirúrgico extensivo sin relación con el diagnóstico principal	2,1764	10.195,18	1	10.195,18
894	Hemorragia por varices esofágicas	0,6142	2.877,22	2	5.754,44
	Total		Total	909	6.801.206,09

Elaboración propia.

Destacamos que durante el año 2013, el coste más elevado es debido al trasplante hepático, con un coste de 2.893.696,26 €, sobre un coste total por todas las causas de 6.801.206.09 €.

4.1.2. Coste hospitalario del Carcinoma hepatocelular

Siguiendo el desarrollo anterior, durante el año 2013, como constatamos en el apartado 3.2.2. se produjeron 199 episodios por CHC, cuyo coste exponemos en la Tabla 36, y fue de 1.129.424,81 €.

Puede resultar sorprendente que solo exista un TH, lo que sin duda obedece a las normas de codificación ya mencionadas.

Tabla 36. Coste por CHC en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.

GRD	Descripción	Peso	Coste GRD €	Episodios	Coste Total €
203	Neoplasia maligna de sistema hepatobiliar	0,8687	4.069,41	58	236.025,78
557	Trastornos hepatobiliares y de páncreas con CCM	1,3718	6.426,15	36	231.341,40
410	Quimioterapia	0,743	3.480,72	56	194.920,32
191	Hepatectomía parcial. Shunt portocava, con CC	2,1342	9.997,32	18	179.951,76
480	TH en el ingreso actual	14,7093	68.904,03	1	68.904,03
577	Trastornos mieloproliferativos y neoplasias mal diferenciadas con CCM	2,6834	12.570,33	5	62.851,65
555	Procedimientos sobre páncreas, hígado y otros vía biliar con CCM	5,1328	24.044,27	2	48.088,54
205	Trastornos de hígado excepto neoplasia maligna, cirrosis, con CC	0,6253	2.929,01	15	43.935,15
468	Procedimiento quirúrgico extensivo sin relación con el diagnóstico principal	2,1764	10.195,18	3	30.585,54
408	Trastornos mieloproliferativo o neoplasia mal diferenciada con otro procedimiento	1,1161	5.228,27	3	15.684,81
193	Procedimientos sobre vía biliar excepto colecistectomía solo, con o sin exploración del conducto biliar con CCM	2,3679	11.092,31	1	11.092,31
200	Procedimiento diagnóstico hepatobiliar excepto por neoplasia	1,2901	6.043,52	1	6.043,52
			Total	199	1.129.424,81

Elaboración propia.

Sumando el coste de los dos apartados anteriores, y como reflejamos en la Tabla 37, el coste hospitalario total del tratamiento por CH y CHC durante el año 2013, fue de 7.930.630,90 €.

Tabla 37. Coste por CH y CHC en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.

	Coste €
Episodios CH	6.801.206,09
Episodios CHC	1.129.424,81
Coste total	7.930.630,90

Elaboración propia.

4.2. Coste de la comorbilidad hospitalaria por Hepatitis Crónica C

El coste de la comorbilidad hospitalaria por HCC, lo entendemos como la diferencia en el coste de un determinado GRD respecto al coste de ese mismo GRD cuando no se presenta asociado a una complicación evolutiva de la HCC.

Para simplificar la exposición de esta sección, de nuevo nos remitimos a la Tabla 16, que reproducimos a continuación, anticipando que nos centraremos en el estudio del coste de los 1.163 episodios cuyo GRD describe la existencia de comorbilidad.

Comorbilidad	Episodios
Episodios con comorbilidad	1.163
Episodios con comorbilidad mayor	743
Episodios sin descripción de comorbilidad	1.472

Respecto a los 743 episodios que presentan comorbilidad mayor, como vimos en el apartado 3.3.2. de metodología, las complicaciones evolutivas de la HCC podrían ser las responsables en un 25,8% de los mismos.

Por otra parte, desde el punto de vista metodológico resulta imposible calcular el coste de esta comorbilidad mayor, por cuanto se trata de GRD de elevada complejidad, y carecemos de un referente de comparación.

En todo caso tanto la estancia media como el coste medio del GRD, son superiores al grupo anterior. En concreto la EM es de 10,36 días, y el coste medio del GRD en el 2013, fue de 7.732,76 €.

En lo que se refiere a los 1.472 episodios sin descripción de complicaciones o comorbilidad, se trata de episodios que en base a la enfermedad primaria que motiva el ingreso hospitalario, han sido asignados a un GRD de mayor

peso, y por tanto aunque exista algún diagnóstico secundario con un código CIE-9-MC de HCC, su presencia no representa mayor consumo de recursos, porque en ese caso el agrupador-GRD, le hubiera asignado un GRD con complicaciones o comorbilidad, por lo que no se le puede asignar ningún coste.

La estancia media en este grupo fue de 7,07 días, y el coste medio del GRD en 2013, fue de 5.207,63 €.

A modo de resumen, en la Tabla 38 exponemos como datos más significativos la estancia media y el coste medio del GRD de cada uno de estos 3 grupos.

Tabla 38. Coste medio del GRD según el tipo de comorbilidad en hospitales del SNS de la CV. 2013.

Comorbilidad	Episodios	Días EM	Coste medio del GRD €
Episodios con comorbilidad	1.163	5,39	4.547,73
Episodios con comorbilidad mayor	743	10,36	7.732,76
Episodios sin descripción de comorbilidad	1.472	7,07	5.207,63

Elaboración propia.

Por tanto nos vamos a centrar en calcular el coste de los 1.163 episodios con comorbilidad,

En la siguiente Tabla 39 exponemos la diferencia de costes con y sin comorbilidad de los principales GRD.

Lo explicamos con el GRD 148, que es el primero de esta tabla. Agrupa los procedimientos mayores de intestino delgado y grueso, con comorbilidad, y su coste es de 10.972,57 €. El coste de este mismo procedimiento sin comorbilidad (GRD 149) es de 7.390,56 €. La diferencia entre ambos es de 3.582,01 €, que es el coste de la comorbilidad, que multiplicada por el número de episodios hospitalarios nos da el coste total para este GRD determinado.

Tabla 39. Coste de la Comorbilidad por HCC, en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013.

GRD	GRD con complicaciones / comorbilidad	coste €	GRD	GRD sin complicaciones / comorbilidad	Coste €	Diferencia coste €	Episodios	Total €
148	Procedimientos mayores de intestino delgado & grueso con cc	10.972,5	149	Procedimientos mayores de intestino delgado & grueso sin cc	7.390,56	3.582,01	18	64.476,18
218	Proc. extr. inferior & humero exc. cadera, pie, femur edad>17 con cc	7.465,41	219	Proc. extr. inferior & humero exc. cadera, pie, femur edad>17 sin cc	4.861,58	2.603,83	21	54.680,43
154	Procedimientos sobre estómago, esófago & duodeno edad>17 con cc	11.553,7	155	Procedimientos sobre estómago, esófago & duodeno edad>17 sin cc	5.776,37	5.777,39	8	46.219,12
320	Infecciones de riñón & tracto urinario edad>17 con cc	3.028,51	321	Infecciones de riñón & tracto urinario edad>17 sin cc	2.095,35	933,16	48	44.791,68
493	Colecistectomía laparoscópica sin explorac. conducto biliar con cc	3.949,71	494	Colecistectomía laparoscópica sin explorac. conducto biliar sin cc	2.742,08	1.207,63	36	43.474,68
207	Trastornos del tracto biliar con cc	4.190,87	208	Trastornos del tracto biliar sin cc	2.849,93	1.340,94	31	41.569,14
210	Proc. de cadera & fémur excepto artulación mayor edad>17 con cc	8.689,43	211	Proc. de cadera & fémur excepto artulación mayor edad>17 sin cc	6.746,11	1.943,32	21	40.809,72
157	Procedimientos sobre ano & enterostomía con cc	3.409,79	158	Procedimientos sobre ano & enterostomía sin cc	1.793,63	1.616,16	25	40.404,00
89	Neumonía simple & pleuritis edad>17 con cc	3.111,38	90	Neumonía simple & pleuritis edad>17 sin cc	2.370,91	740,47	51	37.763,97
174	hemorragia gastrointestinal con cc	3.348,44	175	hemorragia gastrointestinal sin cc	2.416,27	932,17	37	34.490,29
46	Otros trastornos del ojo edad>17 con cc	3.674,49	47	Otros trastornos del ojo edad>17 sin cc	3.041,81	632,68	1	632,68
444	Lesiones de localización no especificada o múltiple edad>17 con cc	2.497,38	445	Lesiones de localización no especificada o múltiple edad>17 sin cc	1.944,97	552,41	1	552,41
						Total	1.163	1.458.866,09

Elaboración propia.

Las últimas filas de la Tabla 39, que se expone completa en el Anexo G, corresponden a los episodios con menos relevancia económica, pero sirven para explicar que el total de los episodios con comorbilidad son 1.163, y que el coste total de la comorbilidad durante el año 2013 fue de 1.458.866,09 €.

En resumen, como vemos en la Tabla 40, durante el año 2013, el coste total producido por los episodios hospitalarios debidos a las complicaciones evolutivas de la HCC, y por su condición de comorbilidad, ha sido de 9.389.496,99 €.

Con datos del Banco de España, su capitalización a 2015, considerando una renta fija del 2,48 % y un IPC de 0,2% en 2014, y -1,3% en 2015, es de 9.754.900,91 €.

Tabla 40. Coste por complicaciones evolutivas y comorbilidad de la HCC en hospitales del SNS de la CV durante el año 2013, capitalizado a 2015.

	2.013	2014 (2,68%)	2015 (1,18%)
Coste por complicaciones €	7.930.630,90	8.143.171,81	8.239.261,24
Coste por comorbilidad €	1.458.866,09	1.497.963,70	1.515.639,67
Total €	9.389.496,99	9.641.135,51	9.754.900,91

Elaboración propia.

4.3. Determinación del precio de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación basado en costes hospitalarios evitados

En este estudio calculamos el precio de los AAD en base a los costes hospitalarios evitados, tanto por complicaciones evolutivas de la HCC, como asociados a su comorbilidad.

En la tabla anterior, vimos que el coste hospitalario capitalizado a 2015 de tratar las consecuencias de la HCC durante el año 2013, es de 9.754.900,91 €.

El precio de los AAD, vendrá determinado por los costes que evitan durante los años de supervivencia en la fase de CHD, que es cuando los pacientes requieren ingresos hospitalarios, que según hemos determinado con el modelo de Markov son 4 años.

Por lo tanto debemos actualizar los costes de los próximos 4 años, con una tasa de descuento anual del 3%, que es la habitualmente utilizada en evaluaciones de fármaco-economía de nuestro entorno (Buti et al., 2014).

Además del número de años de supervivencia, otro aspecto a considerar en el precio de los AAD, es el número de pacientes que se tienen que tratar para evitar las complicaciones evolutivas descritas.

A este respecto podemos aplicar un concepto clásico de la Medicina Basada en la Evidencia que es el *Number Needed to Treat* (Laupacis, A., Sackett, D.L., and Robin S. Roberts, 1998).

En la Tabla 8 del apartado 3.1.1.2 de metodología vimos que podemos considerar dos criterios para cuantificar el número de pacientes susceptibles de ser tratados con AAD:

- Tratar a todos los pacientes con HCC (F0-F4) = 10.393
- Tratar los pacientes, según las directrices del Plan Estratégico para el abordaje de la HCC en el SNS (F2-F4) = 6.932

El resumen de estos datos, los exponemos en la Tabla 41, explicando que para simplificar la exposición inicial, los cálculos los hemos realizado para

una eficacia teórica de los AAD del 100%, aunque posteriormente analizaremos esta variable.

Tabla 41. Precio de un tratamiento con AAD, basado en el coste de hospitalización en hospitales del SNS de la CV. 2015.

Población a tratar (NNT)			
Años de supervivencia	Tasa descuento anual 3%	10.393 pacientes	6.932 pacientes
	Eficacia ADD (100%)	Precio de 1 tratamiento con AAD basado en coste hospitalización €	
1 (2015)	9.754.900,91	938,60	1.407,23
2 (2016)	19.802.448,85	1.905,36	2.856,67
3 (2017)	30.151.423,22	2.901,13	4.349,60
4 (2018)	40.810.866,83	3.926,76	5.887,31
5 (2019)	51.790.093,74	4.983,17	7.471,16
6 (2020)	63.098.697,47	6.071,27	9.102,52

Elaboración propia.

Este precio se refiere al coste de un curso completo del tratamiento que necesita un paciente para tratar su HCC, con independencia de los fármacos asociados o su duración.

Lógicamente el precio de los AAD se incrementa con el mayor número de años de supervivencia desde que se inician las complicaciones producidas por la CH y el CHC.

Por el contrario, el valor de los AAD se reduce cuantos más pacientes deban ser tratados para evitar las complicaciones de la HCC.

En la Figura 20, representamos esquemáticamente el precio de un tratamiento de con AAD, basado en el coste evitado de la hospitalización en el SNS, para una supervivencia calculada de 4 años.

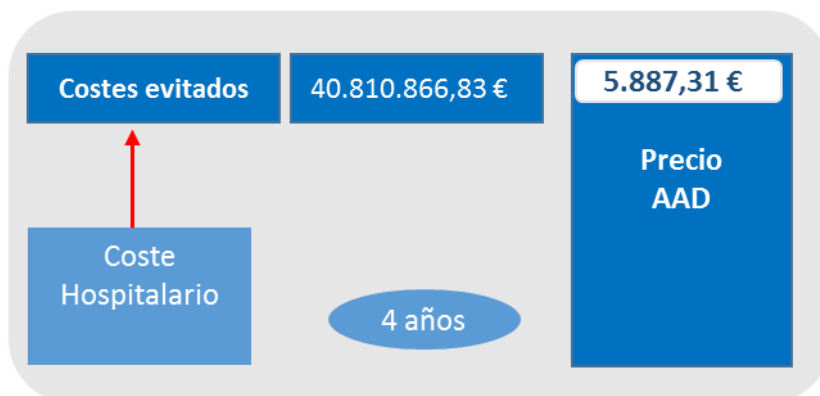


Figura 20. Precio de un tratamiento con AAD. 2015. Elaboración propia.

En resumen podemos decir que el precio de un curso completo de tratamiento con AAD, basado en los costes evitados por ingresos en hospitales del SNS por complicaciones evolutivas y comorbilidad de la HCC, para tratar a 6.932 pacientes, que son los que contempla el actual Plan Estratégico para el abordaje de la HCC en el SNS, es de 5.887.31 €, que se reduce a 3.926,76 € cuando los pacientes a tratar son 10.393.

En la misma tabla vemos como se modifica el precio calculado en función de los años de supervivencia en la fase de CHD.

5. DISCUSIÓN

Los costes hospitalarios producidos a consecuencia de la HCC en hospitales de la CV del SNS, se han calculado forma rigurosa y objetiva con datos reales y exactos procedentes de la explotación estadística del CMDB.

Por ello el precio calculado de 5.887,31 € para un curso de tratamiento de los AAD basado como decimos en el coste de hospitalización evitado, que es el objetivo de este estudio, es muy riguroso.

Sin embargo somos conscientes que además de los mencionados costes hospitalarios, estos fármacos evitan otros costes directos e indirectos, por lo que en este capítulo realizamos estimaciones de las variables que influyen en la determinación del precio de los AAD.

Posteriormente describimos el ARC suscrito entre el MSSSI y la industria farmacéutica para la financiación de los AAD, que evidencia la falta de criterios objetivos con la que hasta ese momento se habían fijado sus precios.

Por último describiremos las limitaciones de este estudio y su aplicabilidad en el futuro.

5.1. Variables que influyen en el precio de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación

Las variables que influyen en precio de los AAD son el número de episodios hospitalarios anuales, los años de supervivencia en la fase de CHD, el número de pacientes a tratar con AAD, los costes incluidos en el tratamiento de la HCC, y la eficacia de los AAD. Las exponemos a continuación.

5.1.1. Años de supervivencia en la fase de Cirrosis hepática Descompensada

Es una variable muy determinante, de modo que a mayor número de años, mayor valor de los AAD. Así lo reflejábamos en la anterior Tabla 41.

Con el modelo de Markov aplicado a nuestros pacientes, con las probabilidades de evolución de (McEwan et al., 2013) hemos obtenido una supervivencia media de 4 años.

Para comprobar la verosimilitud de este dato, desarrollamos el modelo de Markov con otras probabilidades de transición (Leleu et al., 2014).

En la Tabla 42, comparamos ambas probabilidades evolutivas para cada estado.

Tabla 42. Desarrollo del modelo de Markov con otras probabilidades evolutivas (Leleu et al., 2014).

De	→ A	(McEwan et al., 2013)	(Leleu et al., 2014)
CHD	CHC	0,079	0,01
CHD	TH	0,031	0,03
CHD	Exitus	0,100	0,13
CHC	TH	0,103	0,13
CHC	Exitus	0,427	0,43
TH	Exitus	0,150	0,21

Elaboración propia.

A pesar de variar las probabilidades de transición, en la Tabla 43 vemos como la supervivencia media de nuestros pacientes sigue siendo de 4 años, puesto que en el 2017 han fallecido más de la mitad de nuestros pacientes.

Tabla 43. Resultado del modelo de Markov, con otras probabilidades evolutivas (Leleu et al., 2014).

Evolución de los 879 pacientes con CHD				
Año	CHD	TH	CHC	Exitus
2013	688	43	148	0
2014	544	74	86	162
2015	474	85	37	283
2016	393	86	21	378
2017	327	83	13	456
2018	271	77	9	522
2019	225	70	7	577
2020	187	63	5	624
2021	155	56	4	664
2022	129	49	3	698

Elaboración propia.

Es decir que con nuestros datos la supervivencia media en la fase de CHD, no llega a los 5 años del clásico trabajo de (Fattovich et al., 1997), lo que puede deberse a las probabilidades de transición aplicadas en nuestros modelos de Markov, a la mayor severidad de nuestra casuística, o al mejor tratamiento ambulatorio de estos pacientes, que ingresan en el hospital con mayor deterioro de su función hepática.

5.1.2. Costes de los episodios en hospitalización privada

Todos los costes expuestos hasta ahora, se refieren al tratamiento de la HCC en hospitales públicos del SNS.

Otro coste evitado que debemos añadir es el derivado de los episodios en hospitales no pertenecientes al SNS (No SNS).

Los datos disponibles de estos episodios son limitados ya que los que nos proporciona el Área de Información y Estadísticas de Actividad Sanitaria del MSSSI, son globales y solo referidos al número de episodios totales, pero sin codificación GRD, ni datos de costes.

Para calcular su coste, realizamos una estimación calculando el porcentaje que suponen respecto a los episodios de ingresos hospitalarios en la sanidad pública, que de media para los 3 últimos años disponibles (2011-2013) es el 3,63%. Lo vemos en la Tabla 44.

Tabla 44. Episodios por HCC en hospitales privados de la CV.

Episodios	2011	2012	2013
SNS	4.000	4.307	4.486
No SNS	167	173	121
% No SNS	4,17	4,02	2,70

Elaboración propia.

Por lo tanto, el coste de los episodios en hospitales privados lo calculamos incrementando el coste de los episodios hospitalarios en el SNS en el 3,63%

En la Tabla 45 calculamos el precio, con costes actualizados a 2015, para 6.932 pacientes, y con una tasa de descuento del 3% anual.

Tabla 45. Precio de un tratamiento con AAD basado en costes de hospitales públicos y privados de la CV. 2015.

Años supervivencia	Coste SNS €	Coste No SNS €	Coste Total €	Precio € AAD
1 (2015)	9.754.900,91	354.102,90	10.109.003,81	1.458,31
2 (2016)	19.802.448,85	718.828,89	20.521.277,73	2.960,37
3 (2017)	30.151.423,22	1.094.496,65	31.245.919,88	4.507,49
4 (2018)	40.810.866,83	1.481.434,45	42.292.301,28	6.101,02
5 (2019)	51.790.093,74	1.879.980,39	53.670.074,13	7.742,36
6 (2020)	63.098.697,47	2.290.482,70	65.389.180,17	9.432,95

Elaboración propia.

La columna de coste No SNS, representa el 3,63% del coste en el SNS, y la columna de coste total, es la suma de los dos anteriores.

El precio de los AAD, se calcula según los años de supervivencia en base al coste total.

Vemos como cuanto mayor es el coste del tratamiento hospitalario de la HCC, mayor es el precio de los AAD, que para una supervivencia de 4 años es de 6.101,02 €.

5.1.3 Costes evitados por tratamientos anteriores contra el Virus de la Hepatitis C

Todos los cálculos que hemos realizado hasta ahora, son con pacientes que han estado ingresados durante el 2013, o sea todos aquellos que no habían recibido ningún tratamiento anterior contra el VHC, o que habiéndolo recibido fue ineficaz.

Sin embargo con los tratamientos instaurados antes del 2013, cabe pensar que se han evitado episodios de hospitalización en los pacientes que obtuvieron una RVS.

Conocer el número de estos episodios de hospitalización evitados, es tarea difícil, para la que necesitaríamos saber:

- El año que se inició el tratamiento
- El número de pacientes tratados
- La fase evolutiva en la que se encontraban estos pacientes
- En caso de supervivencia, su fase evolutiva en 2013
- Las pautas indicadas y su eficacia real.

A falta de estos datos, hacemos una estimación, consideramos un escenario en el que la eficacia del tratamiento con la pauta PEG-IF+RBV fue del 40%.

Dado el lento curso evolutivo de la HCC, estimamos que consiguieron detener la progresión a CHD, y evitar el 10% de episodios hospitalarios durante el 2013. Lo expresamos en la Tabla 46.

Tabla 46. Precio de un tratamiento con AAD basado en costes evitados con tratamientos anteriores. 2015.

Años supervivencia	Costes hospitalarios €	Coste evitado con tratamiento anterior €	Coste total €	Precio AAD €
1 (2015)	10.109.003,81	1.010.900,38	11.119.904,19	1.604,14
2 (2016)	20.521.277,73	2.052.127,77	22.573.405,51	3.256,41
3 (2017)	31.245.919,88	3.124.591,99	34.370.511,86	4.958,24
4 (2018)	42.292.301,28	4.229.230,13	46.521.531,41	6.711,13
5 (2019)	53.670.074,13	5.367.007,41	59.037.081,54	8.516,60
6 (2020)	65.389.180,17	6.538.918,02	71.928.098,18	10.376,24

Elaboración propia.

Es decir que el precio de los AAD basado en los costes evitados por los tratamientos anteriores, calculados para tratar a 6.932 pacientes con una supervivencia de 4 años es de 6.711,13 €.

5.1.4. Costes de revisiones periódicas de los pacientes con Hepatitis Crónica C

Hasta ahora solo hemos considerado los costes hospitalarios evitados de tratar la HCC, pero para un estudio más completo del precio de los AAD, también tendríamos que incluir otros costes evitados, como los producidos por las revisiones periódicas de estos pacientes, que como vemos en la Tabla 47 incluyen los siguientes costes:

- Visita médica (40 €), analítica básica de sangre (45 €), ecografía abdominal completa (60 €), fibrogastroscopia (90 €) (Generalitat de Catalunya, 2013).
- FibroScan©: 58,60 € (García-Jurado et al., 2012).

Tabla 47. Costes de revisiones periódicas de la HCC. 2015.

Coste unitario (€)	2013	2014 (2,68%)	2015 (1,18%)
Visita Medica	40,00	41,07	41,56
A. Sangre	45,00	46,21	46,75
Eco abdominal	60,00	61,61	62,33
FibroScan©	58,60	60,17	60,88
Fibrogastroscopia	90,00	92,41	93,50
Total	293,60	301,47	305,03

Elaboración propia.

Estos costes capitalizados a 2015, suponen 305,03 € por cada revisión anual.

En el capítulo de Introducción, hemos visto que los pacientes con HCC, son una población muy heterogénea, por lo que resulta difícil o imposible saber el número de revisiones que se realizarán a lo largo de la vida.

Por ello en la Tabla 48, estimamos en una media de 10 revisiones de seguimiento para cada uno de los 6.932 pacientes desde que son diagnosticados de HCC.

Tabla 48. Calculo de costes ambulatorios de las revisiones anuales por HCC. 2015.

Pacientes	1 Revisión	10 Revisiones
1	305,03 €	3.050,30 €
6.932	2.114.467,96 €	21.144.679,60 €

Elaboración propia.

De esta forma estimamos que el coste de 10 revisiones a los 6.932 pacientes, es de 21.144.679,60 €.

Por lo tanto además de los costes hospitalarios evitados, el precio de los AAD debería basarse también en los costes evitados de las revisiones periódicas.

Lo exponemos en la siguiente Tabla 49, con costes capitalizados a 2015, y con una tasa de descuento anual del 3%.

Tabla 49. Precio de un tratamiento con AAD, basado en costes hospitalarios y revisiones periódicas. 2015.

Años supervivencia	Coste hospitalario €	Coste revisiones periódicas €	Coste total €	Precio € AAD
1 (2015)	11.119.904,19	21.144.679,60	32.264.583,79	4.654,44
2 (2016)	22.573.405,51	21.779.019,99	44.352.425,50	6.398,21
3 (2017)	34.370.511,86	22.432.390,59	56.802.902,45	8.194,30
4 (2018)	46.521.531,41	23.105.362,31	69.626.893,72	10.044,27
5 (2019)	59.037.081,54	23.798.523,17	82.835.604,71	11.949,74
6 (2020)	71.928.098,18	24.512.478,87	96.440.577,05	13.912,37

Elaboración propia.

Lógicamente, los costes evitados por revisiones periódicas de la HCC, le otorgan mayor valor terapéutico a los AAD, por lo que su precio es mayor.

En concreto el precio calculado para tratar a 6.932 pacientes, con una supervivencia calculada de 4 años es de 10.044,27 €.

5.1.5. Eficacia de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación

Otra variable a estudiar es la eficacia de los AAD, porque las cifras expresadas hasta ahora son para una eficacia del 100%.

Sin embargo no existe ningún tratamiento ni para esta, ni para cualquier otra enfermedad, que alcance una eficacia del 100%.

En la siguiente Figura 21, vemos los resultados de recientes ensayos clínicos, que muestran el % de RVS a las 12 semanas, utilizando distintas asociaciones de AAD (Schinazi, Halfon, Marcellin, & Asselah, 2014).

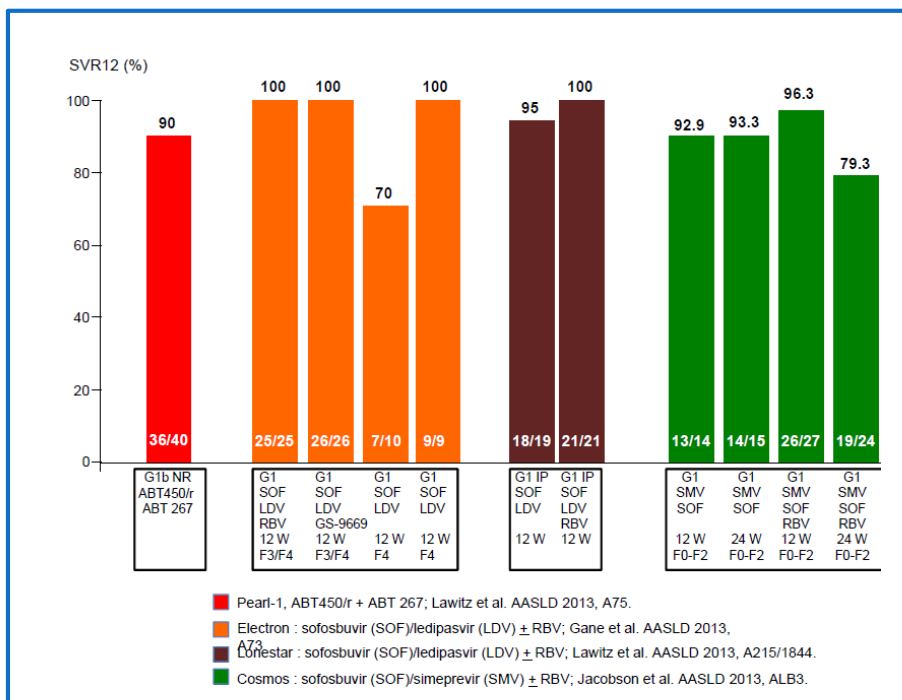


Figura 21. Eficacia de los AAD en distintos ensayos clínicos. Fuente (Schinazi et al., 2014).

Además debemos considerar que los resultados de la eficacia en condiciones de práctica clínica habitual serán inferiores, como ya ocurrió con los fármacos anteriores, a lo que contribuirá la resistencia a los AAD, relativamente bajo en los estudios publicados con tasas de 1% a 7%, pero más alto en la vida real (Buti et al., 2015).

Por ello elaboramos la siguiente Tabla 50, observando en la primera columna el coste total evitado para una eficacia de los AAD del 100%. Como es lógico, los costes evitados son menores conforme disminuye la eficacia de los AAD, y por lo tanto el precio de los AAD, debe ser inferior.

Tabla 50. Costes hospitalarios y ambulatorios evitados basados en la eficacia de los AAD. 2015.

Costes evitados €, según la eficacia de los AAD				
Años supervivencia	100%	97%	93%	90%
1 (2015)	32.264.583,79	31.296.646,28	30.006.062,92	29.038.125,41
2 (2016)	44.352.425,50	43.021.852,74	41.247.755,72	39.917.182,95
3 (2017)	56.802.902,45	55.098.815,38	52.826.699,28	51.122.612,21
4 (2018)	69.626.893,72	67.538.086,91	64.753.011,16	62.664.204,35
5 (2019)	82.835.604,71	80.350.536,57	77.037.112,38	74.552.044,24
6 (2020)	96.440.577,05	93.547.359,74	89.689.736,66	86.796.519,35

Elaboración propia.

Por estos razonamientos anteriores, consideramos adecuado estimar la eficacia de los AAD en el 93%.

De esta forma en la siguiente Tabla 51, exponemos el precio de un tratamiento con AAD, y observamos que su precio es mayor cuanto mayor sea la supervivencia de los pacientes desde la CHD, y cuanto menor es el número de pacientes que debemos tratar para evitar las consecuencias de la HCC.

Tabla 51. Precio de un tratamiento con AAD para una eficacia del 93%. 2015.

Población a tratar (NNT)			
	Tasa descuento 3%	10.393 pacientes	6.932 pacientes
Años supervivencia	Costes evitados €	Precio de 1 tratamiento con AAD (€)	
1 (2015)	30.006.062,92	2.887,14	4.328,63
2 (2016)	41.247.755,72	3.968,80	5.950,34
3 (2017)	52.826.699,28	5.082,91	7.620,70
4 (2018)	64.753.011,16	6.230,44	9.341,17
5 (2019)	77.037.112,38	7.412,40	11.113,26
6 (2020)	89.689.736,66	8.629,82	12.938,51

Elaboración propia.

Vemos que el precio de los AAD para tratar a los 6.932 pacientes, que sería el número según el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el SNS, con todos los costes evitados, para una supervivencia de 4 años, es de 9.341,17 €.

En caso de tratar a todos los diagnosticados de HCC en la CV, que estimamos en 10.393, el precio de un tratamiento con AAD debería ser de 6.230,44 €.

Como resumen de todos los costes evitados por los AAD, y para una eficacia estimada del 93%, en la Tabla 52 exponemos el precio para tratar a 6.932 pacientes, con una supervivencia de la CHD de 4 años.

Tabla 52. Costes evitados y precio de un tratamiento con AAD, calculado para una supervivencia de la CHD de 4 años. 2015.

Pacientes 6.932	Costes evitados 4 años €	Total Costes evitados 4 años €	Precio € AAD
Coste hospitalario SNS	40.810.866,83	40.810.866,83	5.887,31
Coste hospital No SNS	1.481.434,45	42.292.301,28	6.101,02
Coste hospital tratamiento pre-AAD	4.229.230,13	46.521.531,41	6.711,13
Coste revisiones periódicas	23.105.362,31	69.626.893,72	10.044,27
Eficacia AAD 93%	- 4.873.882,56	64.753.011,16	9.341,17

Elaboración propia.

5.2. Acuerdo de Riesgo Compartido: Precio actual de los Antivirales de Acción Directa de segunda generación

Con la comercialización de SOF, en febrero del 2014, se inició una nueva época en el tratamiento de la HCC, ya que a su mayor eficacia, menor duración de un tratamiento estándar (12 semanas), y mayor comodidad de administración (por vía oral), se une su menor tasa de efectos secundarios.

En la Tabla 53, vemos la pauta de administración más frecuente, y el PVP con el que se registró el SOF para un curso de tratamiento de 12 semanas. Se indica asociado a SMP con o sin RBV. Además debemos señalar que en algunas situaciones clínicas, el tratamiento hay que prolongarlo hasta 24 semanas.

Tabla 53. PVP de la pauta SOF+SMP.

PVP actual	Presentación comercial	Dosis	PVP € 4 semanas	PVP € 12 semanas
SOF	28 comp de 150 mg	1 comp/día	14.618,15 €	43.854,45 €
SMP	28 comp de 400 mg	1 comp/día	9.591,13 €	28.773,39 €
RBV	168 comp de 200 mg	3 comp c/12 hs	424,66 €	1.273,98 €
Total			24.633,94 €	73.901,82 €

Elaboración propia.

El siguiente paso se produjo en los meses de marzo de 2015, con la comercialización de nuevos AAD, con nuevas asociaciones, y disminución de precios respecto a la pauta anterior, lo que induce a pensar que pudo deberse a la competencia entre los distintos laboratorios que los producen.

Lo vemos en la siguiente Tabla 54 para la asociación sofosbuvir+ledispavir, que se comercializa en un solo comprimido, asociado o no a RBV.

Tabla 54. PVP de la pauta Harvoni®.

PVP actual	Presentación comercial	Dosis	PVP € 4 semanas	PVP € 12 semanas
SOF + LDV (Harvoni®)	28 comp 90/400	1 comp/día	16.351,47	49.054,41
RBV	168 comp de 200 mg	3 comp c/12 hs	424,66	1.273,98
Total				50.328,39

Elaboración propia.

Posteriormente, en abril de 2015, se comercializó la asociación Paritaprevir/Ombitasvir/ Ritonavir, que se indica asociada a Dasabuvir, con o sin RBV. Tabla 55.

Tabla 55. PVP de la pauta (Viekirax®)+ (Exviera®).

PVP actual	Presentación comercial	Dosis	PVP € 4 semanas	PVP € 12 semanas
PTV/OBV/rtv (Viekirax®)	56 comp 12,5/75/50 mg	2 comp/día	13.453,35	40.360,05
DSV (Exviera®)	56 comp de 200 mg	1 comp c/12 hs	1.222,95	3.668,85
RBV	168 comp de 200 mg	3 comp c/12 hs	424,66	1.273,98
Total				45.302,88

Elaboración propia.

En las anteriores Tablas 54 y 55, hemos expuesto los PVP de las dos pautas actuales de tratamiento de los AAD más indicadas por los hepatólogos, ya que precinden del PEG, y sus efectos indeseables. Incluimos el coste de la RBV, aunque no siempre se asocia. Todas se administran por vía oral, y cubren la práctica totalidad de indicaciones según la situación clínica del paciente y genotipos del VHC.

Sin embargo, el precio actual de los AAD es muy inferior a los expuestos en dichas tablas, toda vez que se financian con un ARC suscrito entre el Ministerio de Sanidad, y la industria farmacéutica, (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2015), que contempla tres aspectos:

- Techo máximo de gasto conjunto, de 786.000.000 € para tratar 51.900 pacientes con los tres medicamentos (Harvoni® y Viekirax®-Exviera®), para todo el SNS, incluidas las Mutualidades de funcionarios del estado (MUFACE, MUGEJU e ISFAS) y Sanidad Penitenciaria, durante el total de los tres años siguientes a la fecha de inclusión en la financiación. Cualquiera de los dos aspectos es finalista y en el momento de alcanzar el techo o el tratamiento de ese número de pacientes se volverá a negociar con los laboratorios titulares.
- Gasto máximo por paciente (*capping*). Los costes de tratamiento se establecen con un límite máximo que corresponde con un periodo de tres meses, independientemente de la duración real del tratamiento.
- Acuerdo precio-volumen a escala nacional por paciente. Se fija un coste máximo por paciente variable según tramos, que expresan número de pacientes que inician tratamiento, y medicamentos. A medida que aumenta el número de los pacientes tratados y se van superando los tramos, el coste del tratamiento va disminuyendo. Lo exponemos en la Tabla 56.

Tabla 56. Acuerdo de Riesgo Compartido para la financiación de los AAD.

ACUERDO PRECIO-VOLUMEN HARVONI		ACUERDO PRECIO-VOLUMEN VIEKIRAX-EXVIERA	
TRAMOS DE PACIENTES	COSTE POR PACIENTE Harvoni	TRAMOS DE PACIENTES	COSTE POR PACIENTE Viekirax/Exviera
1 a 8.000		1 a 4.000	
8.001 a 16.000		4.001 a 8.000	
16.001 a 25.000		8.001 a 16.000	
25.001 a 35.000		16.001 a 25.000	
35.001 a 45.000		25.001 a 35.000	
45.001 a 50.000		35.001 a 40.000	
	-		-

Fuente: (Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, 2015).

En base a estos acuerdos, y siendo imposible conocer el coste exacto de un tratamiento, estimamos que es de 15.411,76 €, que es el resultado de dividir el techo de gasto por el número de pacientes a tratar.

A este coste estimado de los AAD, y aun cuando no siempre se asocia, añadimos el coste de la RBV, cuyo PVP es de 1.273,98 €, resultando un total de 16.685,74 € para un tratamiento completo con AAD. Tabla 57.

Tabla 57. Precio de un tratamiento con AAD, según el ARC

Techo de gasto	n pacientes	Coste/tratamiento
786.000.000 €	51.000	16.685,74 €

Elaboración propia.

Llegado a este punto, la pregunta que nos hacemos es, ¿Qué criterios o que parámetros se han tenido en cuenta para llegar a este acuerdo?

En nuestra opinión, y dada la gran diferencia con el precio de comercialización inicial, es posible que para alcanzar el actual ARC, se haya tenido en cuenta el valor terapéutico de estos medicamentos, que interpretamos como los costes directos e indirectos evitados, y a los que a lo largo de esta exposición hemos hecho referencia.

En la siguiente Tabla 58, comparamos el PVP con el que fueron autorizados, el Precio del Acuerdo de Riesgo Compartido (PARC) y el precio calculado en nuestro estudio, con costes actualizados a 2015.

Dicho cálculo lo hemos basado en los siguientes parámetros:

- Supervivencia en la fase de CHD de 4 años,
- Costes de hospitalización pública y privada,
- Costes de hospitalización evitados por tratamientos previos a los AAD,
- Costes de revisiones ambulatorias,
- Eficacia calculada de los AAD del 93%.

Tabla 58. Comparación de precios de un tratamiento con AAD con el ARC y nuestros resultados.

Población a tratar	PVP €	PARC €	Precio calculado €
1	45.302,88	16.685,74	9.341,17
6.932	314.039.564,16	115.665.549,68	64.752.990,44

Elaboración propia.

Vemos que el PVP con el que inicialmente se comercializaron los AAD, triplica el PARC, lo que sin duda evidencia “la falta de objetividad” con la que fueron autorizados.

Sin embargo vemos una cierta aproximación en las cifras del PARC (16.685,74 €) y del precio calculado por nosotros (9.341,17 €), lo que nos induce a pensar que esta metodología ha podido ser utilizada en alcanzar dicho acuerdo, e indirectamente da validez a nuestro planteamiento.

Respecto a la magnitud que representan para el SNS, los 786 millones para la financiación de los AAD durante 3 años, la deducimos de la figura 22, siendo que el gasto farmacéutico total previsto para el año 2015 es de 13.574 millones.

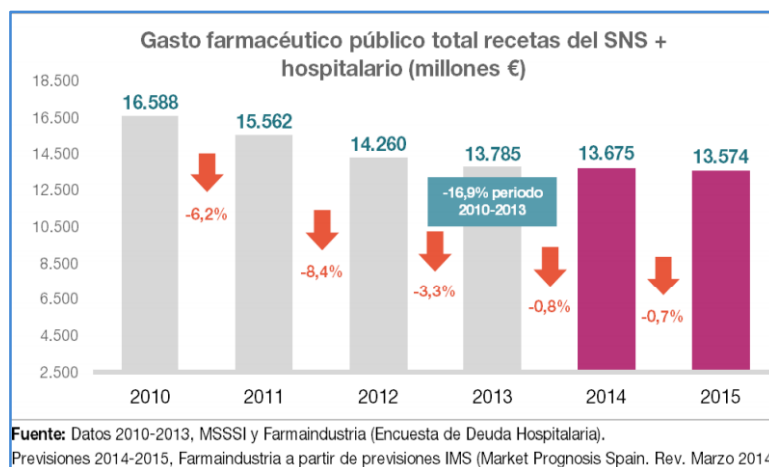


Figura 22. Gasto farmacéutico del SNS. Estimación para el 2015. Fuente: Farmaindustria.

5.3. Limitaciones del estudio

El precio de los AAD puede basarse en los costes que evitan, tanto directos como indirectos. Tabla 59.

Tabla 59. Costes directos e indirectos evitados por los AAD.

Costes directos	Hospitalización
	Atención ambulatoria
	Visitas a urgencias
	Medicación
Costes indirectos	Absentismo laboral
	Presentismo laboral
	Cuidados informales
	Ayuda a la dependencia

Elaboración propia.

Nuestra investigación se ha centrado en el estudio pormenorizado de los costes hospitalarios evitados a consecuencia de las complicaciones evolutivas y comorbilidad por HCC.

Con el objetivo de una mayor aproximación al precio real de los AAD basado en los costes evitados, hemos realizado una estimación de los costes evitados por revisiones periódicas.

Por ello entendemos que las limitaciones de este estudio hacen referencia a los siguientes aspectos:

- Los datos de costes directos evitados por revisiones periódicas, se basan en estimaciones. Por ello serían necesarios nuevos estudios para desarrollar este extremo.

- No hemos contemplado los costes de la atención en urgencias, ni de costes de fármacos indicados en el tratamiento ambulatorio de la CH y del CHC.
- No hemos considerado los costes indirectos, que entendemos de mayor complejidad, e incluiría los costes del absentismo y presentismo laboral, el coste de los cuidados informales, y el coste de la ayuda a la dependencia.
- Respecto a los 4 años de supervivencia en la fase de CHD, que hemos obtenido con el Modelo de Markov, nos parece que tienen una buena correlación con la práctica clínica habitual, y con la bibliografía estudiada, si bien es posible que utilizando otras probabilidades de transición pudieran variar los resultados obtenidos.
- Respecto a la limitación metodológica que puede suponer haber trabajado con los datos del año 2013, en cuanto su representatividad para determinar costes hospitalarios en el futuro, va a depender fundamentalmente de la relación entre el número de nuevos casos incidentes de HCC, y el número de personas que se curen con los actuales AAD u otros nuevos que con seguridad aparecerán en el futuro, y de su efectividad clínica (Kershenobich et al., 2011).
- En cuanto a la representatividad de la CV respecto a la prevalencia de la HCC en todo el país, ya vimos en la Introducción las dificultades en obtener datos “oficiales”.

En este sentido, el título de la editorial de la Revista Española de Aparato Digestivo (Muñoz-Gamez & Salmerón, 2013): *“Prevalencia de la hepatitis B y C en España: Se necesitan más datos”*, resume la situación comentada respecto al desconocimiento epidemiológico real de la HCC.

En cualquier caso, y con los datos de (Muñoz-Gamez & Salmerón, 2013), la prevalencia de la HCC en la CV, del 1,5% utilizada en este estudio, se sitúa en valores intermedios entre los mínimos de Zamora (0,74%), y los máximos de Cataluña (2,6%), por lo que entendemos que los resultados pueden ser representativos para todo el país.

5.4. Aplicabilidad en el futuro

Entendemos que el sistema de regulación del precio de los medicamentos basado en el valor, que se está aplicando en Reino Unido desde el 2014, es el sistema más racional ya que sigue la lógica de un consumidor corriente.

Este sistema requiere como decimos la evaluación económica que considere la eficiencia (relación entre el coste y el valor terapéutico o social), para fundamentar la toma de decisiones de asignación de recursos en el ámbito de la salud

En este sentido ya hemos comentado que la mayoría de evaluaciones económicas de medicamentos, son estudios de coste efectividad, que expresan sus resultados en unidades monetarias/AVAC, habiéndose definido un umbral coste-efectividad (Figura 23), que en el Reino Unido sitúan en 20.000-30.000 £ por AVAC (Claxton et al., 2008).

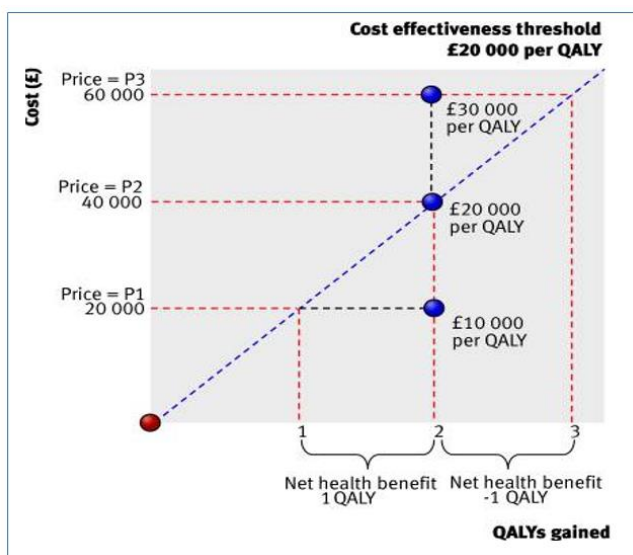


Figura 23. Umbral Coste-efectividad en Reino Unido. Fuente (Claxton et al., 2008).

Estos análisis coste-efectividad, que son imprescindibles para realizar comparaciones entre distintos fármacos, y para cuantificar la ganancia en salud, no resultan adecuados para fijar el precio de los medicamentos.

En este sentido, la metodología que proponemos pretende determinar el precio de los AAD basado en los costes que evitan.

Desde este punto de vista, sería factible determinar un Umbral Precio de un tratamiento con AAD/Costes evitados por HCC, que como vemos en la Figura 24, con los resultados de nuestro estudio se fijaría en 9.341,17 €, para tratar a 6.932 pacientes.

Esta cifra no es una verdad absoluta, y deja abierta la posibilidad a incorporar nuevos estudios que perfeccionen los resultados aquí expuestos, así como a la incorporación de nuevos costes, con los que el precio de un tratamiento completo con AAD, podría ser $> 9.341,17 \text{ €}$.

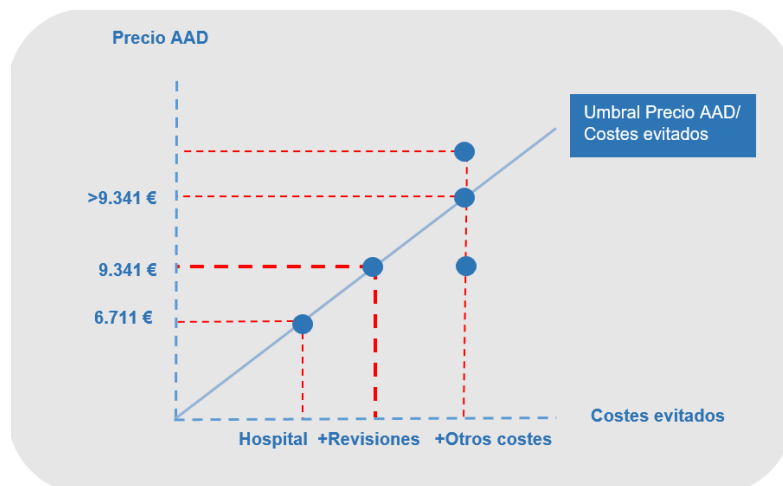


Figura 24. Umbral Precio AAD/Costes evitados. Fuente: Elaboración propia.

Por todo ello, y vista la falta de criterios objetivos con la que se comercializaron los fármacos contra el VHC, entendemos que la fijación del precio de los medicamentos basado en los costes que evitan, puede ser una herramienta interesante para decisores políticos con responsabilidad en la fijación del precio de los medicamentos, así como para el futuro Comité coste-efectividad que podría formarse en base al RDL 9/2011 de 19 de agosto.

En este sentido además de priorizar e iniciar estudios con los fármacos que suponen un mayor coste para el SNS, la aplicación más inmediata nos parece que puede ser fijar el precio de nuevos AAD de próxima aparición, o incluso renegociar el próximo ARC con la posibilidad de ofertar el tratamiento al 100% de los pacientes con HCC.

6. CONCLUSIONES

1. La población de la CV diagnosticada en 2013 con HCC, susceptible de ser tratada con AAD es de 10.393 pacientes (F0-F4), y según los criterios actuales contenidos en el Plan Estratégico para el abordaje de la Hepatitis C en el SNS (F2-F4) es de 6.932 pacientes.
2. Durante el año 2013, se han producido 1.108 episodios de ingresos hospitalarios debidos a complicaciones evolutivas de la HCC, que corresponden a 879 pacientes, con una tasa de reingresos del 26%, y 3.378 episodios asociados a comorbilidad por esta enfermedad.
3. La supervivencia media de los pacientes en la fase de CHD, obtenida con el Modelo de Markov, ha sido de 4 años.
4. El coste por HCC basado en el sistema de GRD en hospitales de la CV del SNS durante el año 2013 fue de 9.389.496,99 €. De ellos, el coste por complicaciones evolutivas de la HCC fue de 7.930.630,90 €, y el coste por comorbilidad fue de 1.458.866.09 €.
5. Este coste hospitalario evitado por los AAD durante el año 2013, capitalizado a 2015 es de 9.754.900,91 €.
6. Considerando únicamente este coste evitado en hospitales del SNS, para una supervivencia en la fase de CHD de 4 años, el precio de un tratamiento completo con AAD, para tratar a 6.932 pacientes, debería ser de 5.887,31 €, que se reduce a 5.298,58 € para una eficacia estimada de los AAD del 93%.
7. El precio de los AAD no puede basarse únicamente en los costes hospitalarios que evitan. Además habría que considerar otros costes evitados, tanto directos como indirectos.
8. Para completar los costes evitados por los AAD, a este coste en hospitales del SNS que hemos obtenido de forma rigurosa y objetiva, añadimos estimaciones de costes evitados en hospitales privados, de costes por tratamientos previos a los AAD y de costes ambulatorios de revisiones anuales.
9. Con estos datos, nuestros resultados indican que el precio de un tratamiento completo con AAD, debería ser de 9.341,17 €. Este coste es

el calculado para tratar a 6.932 pacientes, para una eficacia estimada de los AAD del 93%, y con una supervivencia de 4 años en la fase de CHD.

10. En caso de ampliarse el criterio y tratar a todos los pacientes con HCC de la CV, que calculamos en 10.393 pacientes, el precio de un curso completo de tratamiento con AAD, con los parámetros anteriores debería reducirse a 6.230,44 €.
11. El interés y originalidad de nuestra investigación, más allá de los resultados concretos obtenidos, consiste en sugerir que es posible determinar el precio de los AAD basado en los costes que evitan, y definir un Umbral Precio AAD/Costes evitados por HCC.
12. Nuestro trabajo puede servir para el desarrollo de nuevos estudios que aporten nuevos conocimientos a un aspecto tan importante de la farmacoeconomía, como es la fijación del precio de los medicamentos. Hecho que consideramos de capital importancia para la sostenibilidad de nuestro sistema sanitario.

We wish to suggest....

Concluimos diciendo que nos gustaría sugerir esta forma objetiva de fijar el precio de los medicamentos basado en los costes que evitan, especialmente aquellos que suponen un mayor gasto para el SNS.

7. BIBLIOGRAFIA

- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. (2009). Elastografía de transición (Fibroscan®) en el diagnóstico de fibrosis hepática: Revisión sistemática y meta-análisis, 2009. Retrieved from <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=14/09/2012-eab16a6bf7>
- Agencia Valenciana de Salud. (2013). *Resolución del Secretario Autonómico de la Agencia Valenciana de Salud*. Retrieved from <http://ww.san.gva.es/.../RESOLUCION+DECLARACION+MAISE+TEL+APR...> En caché Similares
- Aleman, S., Rahbin, N., Weiland, O., Davidsdottir, L., Hedenstierna, M., Rose, N., ... Hultcrantz, R. (2013). A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. *Clin Infect Dis*, 57(2), 230–236. <http://doi.org/10.1093/cid/cit234>
- American Association for the Study of the Liver. (2014). Recommendations for Testing , Managing , and Treating Hepatitis C. Retrieved from <http://www.hcvguidelines.org/>
- Arostegui Madariaga, I., & Núñez-Antón, V. (2008). Aspectos estadísticos del Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con salud Short Form – 36 (SF-36). *Estadística Española*, 50(167), 147–192.
- Asociación Española para el Estudio del Hígado. Documento del II Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C (2015). Retrieved from <http://aeeh.es/wp-content/uploads/2015/04/II-Conferencia-de-consenso-sobre-el-tratamiento-de-la-hepatitis-C-de-la-AEEH.pdf>
- Bacchetti, P., Boylan, R., Astemborski, J., Shen, H., Mehta, S. H., Thomas, D. L., ... Monto, A. (2011). Progression of biopsy-measured liver fibrosis in untreated patients with hepatitis c infection: Non-markov multistate model analysis. *PLoS ONE*, 6(5).
- Bacchetti, P., Tien, P. C., Seaberg, E. C., O'Brien, T. R., Augenbraun, M. H., Kral, A. H., ... Edlin, B. R. (2007). Estimating past hepatitis C infection risk from reported risk factor histories: implications for imputing age of infection and modeling fibrosis progression. *BMC Infectious Diseases*, 7, 145. <http://doi.org/10.1186/1471-2334-7-145>
- Bacon, B. R. (2011). Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*, 2011, 234–

236. <http://doi.org/10.1016/j.ygas.2011.07.059>
- Becker, L., Salameh, W., Sferruzza, A., Zhang, K., ng Chen, R., Malik, R., ... Afdhal, N. H. (2009). Validation of hepascore, compared with simple indices of fibrosis, in patients with chronic hepatitis C virus infection in United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7(6), 696–701. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19514117>
- Bedossa, P., & Carrat, F. (2009). Liver biopsy: The best, not the gold standard. *Journal of Hepatology*, 50(1), 1–3. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.014>
- Bedossa, & Poynard. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 24, 289–293. <http://doi.org/10.1002/hep.510240201>
- Bruguera, M., & Forns, X. (2006). Hepatitis C en España. *Medicina Clínica*, 127(3), 113–117. <http://doi.org/10.1157/13090276>
- Bunchorntavakul, C., Jones, L. M., Kikuchi, M., Reddy, K. R., & Chang, K. (2014). Distinct Features in Natural History and Outcomes. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 00(00), 1–10. <http://doi.org/10.1097/mcg.0000000000000076>
- Buti, M., Gros, B., Oyagüez, I., Andrade, R. J., Serra, M. A., & Casado, M. A. (2014). Análisis coste-utilidad de la triple terapia con telaprevir en pacientes con hepatitis C no tratados previamente. *Farm Hosp.*, 38(5), 418–429. <http://doi.org/10.7399/FH.2014.38.5.7640>
- Buti, M., Riveiro-Barciela, M., & Esteban, R. (2015). Management of Direct Antiviral Agent Failures. *Journal of Hepatology*. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.010>
- Cacoub, P., Ratziu, V., Myers, R. P., Ghillani, P., Piette, J. C., Moussalli, J., & Poynard, T. (2002). Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 36(6), 812–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044533>
- Cammà, C., & Cabibbo, G. (2009). Prognostic scores for hepatocellular carcinoma: None is the winner. *Liver International*, 29(4), 478–480. <http://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.01994.x>

- Cardoso, A.-C., Moucari, R., Figueiredo-Mendes, C., Ripault, M.-P., Giully, N., Castelnau, C., ... Marcellin, P. (2010). Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *Journal of Hepatology*, 52(5), 652–657. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.028>
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, 40(5), 373–83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>
- Chen, S. L., & Morgan, T. R. (2006). The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection. *International Journal of Medical Sciences*, 3(2), 47–52. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1415841&to=ol=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Chhatwal, J., Kanwal, F., Roberts, M. S., & Dunn, M. A. (2015). Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. *Annals of Internal Medicine*, 162(6), 397–406. <http://doi.org/10.7326/M14-1336>
- Choo, Q. L., Kuo, G., Weiner, A. J., Overby, L. R., Bradley, D. W., & Houghton, M. (1989). Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science (New York, N.Y.)*, 244(4902), 359–62. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523562>
- Claxton, K., Briggs, A., Buxton, M. J., Culyer, A. J., McCabe, C., Walker, S., & Sculpher, M. J. (2008). Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? *BMJ*, 336(7638), 251–254. <http://doi.org/10.1136/bmj.39434.500185.25>
- D'Amico, Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Caltagirone, M., Malizia, G., ... Pagliaro, L. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 39(10), 1180–1193. <http://doi.org/10.1111/apt.12721>
- D'Amico, G., Garcia-Tsao, G., & Pagliaro, L. (2006). Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*, 44, 217–231. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>

- Danta, M., Semmo, N., Fabris, P., Brown, D., Pybus, O. G., Sabin, C. a, ... Klenerman, P. (2008). Impact of HIV on host-virus interactions during early hepatitis C virus infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(11), 1558–1566. <http://doi.org/10.1086/587843>
- David L. et al. (2009). Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*, 461(7265), 3–5. <http://doi.org/10.1038/nature08463>. Genetic
- Deuffic, S. (1999). Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology*, 29(5), 1596–1601. <http://doi.org/10.1002/hep.510290528>
- Di Bisceglie, A. M. (2000). Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 31, 1014–1018. <http://doi.org/10.1053/he.2000.5762>
- Di Bisceglie, A. M., Martin, P., Kassianides, C., Lisker-Melman, M., Murray, L., Waggoner, J., ... Hoofnagle, J. H. (1989). Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The New England Journal of Medicine*, 321(22), 1506–10. <http://doi.org/10.1056/NEJM198911303212204>
- Di Bisceglie, A. M., Shiffman, M. L., Everson, G. T., Lindsay, K. L., Everhart, J. E., Wright, E. C., ... Dienstag, J. L. (2008). Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *The New England Journal of Medicine*, 359(23), 2429–41. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa0707615>
- Dienstag J.L., Ghany, M. G., & , Timothy R. Morgan, Adrian M. Di Bisceglie, Herbert L. Bonkovsky, Hae-Young Kim, Leonard B. Seeff, Gyongyi Szabo, Elizabeth C. Wright, for the H.-C. T. G. (2011). A Prospective Study of the Rate of Progression in Compensated, Histologically Advanced Chronic Hepatitis C. *Hepatology*, 54(2), 396–405. <http://doi.org/10.1002/hep.24370>. A
- Dubuisson J, C. F. (2014). Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle – An update. *Journal of Hepatology*, 61(1), S3–S13. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.031>
- Esteban, J. I., Sauleda, S., & Quer, J. (2008). The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *Journal of Hepatology*, 48(1), 148–162. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.07.033>
- European Association for the Study of the Liver. (2015). EASL

- recommendations on treatment of hepatitis C 2014. *Journal of Hepatology*, 61(2), 373–395. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.001>
- Faden, R. R., & Chalkidou, K. (2011). Determining the value of drugs--the evolving British experience. *The New England Journal of Medicine*, 364(14), 1289–1291. <http://doi.org/10.1056/NEJMp1101047>
- Fartoux, L., Chazouillères, O., Wendum, D., Poupon, R., & Serfaty, L. (2005). Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology*, 41(1), 82–87. <http://doi.org/10.1002/hep.20519>
- Fattovich, G., Giustina, G., Degos, F., Tremolada, F., Diodati, G., Almasio, P., ... Realdi, G. (1997). Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*, 112(2), 463–472. <http://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9024300>
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455–468. [http://doi.org/10.1016/0021-9681\(70\)90054-8](http://doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8)
- Feinstone, S. M., & , Kapikian A., Purcell R H., Alter, H. J. (1975). Transfusion-Associated Hepatitis Not Due to Viral Hepatitis Type A or B — NEJM. Retrieved March 20, 2015, from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197504102921502>
- Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., Cohen, D., Luo, Y., Cooper, C., ... Reddy, K. R. (2014). ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *The New England Journal of Medicine*, 370(21), 1983–92. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1402338>
- Ferrer, M., Córdoba, J., Garin, O., Olivé, G., Flavià, M., Vargas, V., ... Alonso, J. (2006). Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment. *Liver Transplantation*, 12(1), 95–104. <http://doi.org/10.1002/lt.20551>
- Finance and NHS/ Medicines, & Pharmacy and Industry Group/17089. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014 (2013). Retrieved from https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/282523/Pharmaceutical_Price_Regulation.pdf
- Fitzmaurice, K., Hurst, J., Dring, M., Rauch, A., McLaren, P. J., Gunthard, H. F., ... Yerly, S. (2014). Additive effects of HLA alleles and innate

- immune genes determine viral outcome in HCV infection. *Gut*, 0, 1–7. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306287>
- Forns, X., Gordon, S. C., Zuckerman, E., Lawitz, E., Calleja, J. L., Hofer, H., ... Buti, M. (2015). Grazoprevir and elbasvir plus ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection after failure of combination therapy containing a direct-acting antiviral agent. *Journal of Hepatology*, 63(3), 564–72. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.009>
- García-Fulgueiras, A., García-Pina, R., Morant, C., Fernández de Larrea-Baz, N., & Álvarez, E. (2011). Burden of disease related to hepatitis C and hepatitis B in Spain: a methodological challenge of an unfolding health problem. *Journal of Viral Hepatitis*, 18(10), 453–460. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01467.x>
- García-Jurado, L., Oyagüez, I., Casado, M. Á., Tural, C., González-García, J., Ortega, E., & Pineda, J. A. (2012). [Evaluation of the costs of transient elastography (FibroScan®) in the diagnosis of liver fibrosis in HIV patients with hepatitis C virus]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 30(6), 294–9. <http://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.11.004>
- Generalitat de Catalunya. (2013). *Diari Oficial*. Retrieved from http://www.ccoo.cat/ceres/documents/recull_legislatiu/12249.pdf
- Ghany, M. G., Kleiner, D. E., Alter, H., Doo, E., Khokar, F., Promrat, K., ... Hoofnagle, J. H. (2003). Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 124(1), 97–104. <http://doi.org/10.1053/gast.2003.50018>
- Gower, E., Estes C, C., Hindman, S., Razavi-Shearer, K., & Razavi, H. (2014). Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 61(1), S45–S57. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>
- Hajarizadeh, B., Grebely, J., & Dore, G. J. (2013). Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(9), 553–62. <http://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.107>
- Harris, A., Sc, M., Johnson, D. W., Ph, D., Kesselhut, J., Li, J. J., ... Study, I. (2010). Boceprevir for untreated chronic HCV Genotype 1 infection. *New England Journal*, 609–619. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1109071>

- Heim, M. H. (2013). 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nature Reviews. Immunology*, 13(7), 535–42. <http://doi.org/10.1038/nri3463>
- Hernando, V., Perez-Cachafeiro, S., Lewden, C., Gonzalez, J., Segura, F., Oteo, J. A., ... Amo, J. Del. (2012). All-cause and liver-related mortality in HIV positive subjects compared to the general population: differences by HCV co-infection. *Journal of Hepatology*, 57(4), 743–51. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.06.010>
- Hill, A., Khoo, S., Fortunak, J., Simmons, B., & Ford, N. (2014). Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 58(7), 928–36. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu012>
- Ishak, K., Baptista, A., Bianchi, L., Callea, F., De Groote, J., Gudat, F., ... MacSween, R. N. (1995). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology*, 22(6), 696–9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7560864>
- Jacobson, I. M., Dore, G. J., Foster, G. R., Fried, M. W., Radu, M., Rafalsky, V. V., ... Beumont-Mauviel, M. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 384(9941), 403–13. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60494-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60494-3)
- Jacobson, I. M., Gordon, S. C., Kowdley, K. V., Yoshida, E. M., Rodriguez-Torres, M., Sulkowski, M. S., ... Nelson, D. R. (2013). Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *The New England Journal of Medicine*, 368(20), 1867–77. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1214854>
- Jacobson, I. M., McHutchison, J. G., Dusheiko, G., Di Bisceglie, A. M., Reddy, K. R., Bzowej, N. H., ... Zeuzem, S. (2011). Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*, 364, 2405–2416. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1012912>
- Jafferbhoy, H., Gashau, W., & Dillon, J. (2010). Cost effectiveness and quality of life considerations in the treatment of hepatitis C infection. *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR*, 2, 87–96. Retrieved from

- <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3169967&to=ol=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Jiménez Hernández, N. (2005). *Evolución del virus de la hepatitis C en muestras hospitalarias de la Comunidad Valenciana*. Tesis doctoral. Universitat de València. Retrieved from <http://www.tdx.cat/handle/10803/9928>
- Kato, T., Date, T., Miyamoto, M., Furusaka, A., Tokushige, K., Mizokami, M., & Wakita, T. (2003). Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon. *Gastroenterology*, *125*(6), 1808–17. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724833>
- Kershenovich, D., Razavi, H. a., Cooper, C. L., Alberti, A., Dusheiko, G. M., Pol, S., ... Negro, F. (2011). Applying a system approach to forecast the total hepatitis C virus-infected population size: model validation using US data. *Liver International*, *31*(SUPPL. 2), 4–17. <http://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02535.x>
- Kleinke, J. D., & McGee, N. (2015). Breaking the Bank: Three Financing Models for Addressing the Drug Innovation Cost Crisis. *American Health & Drug Benefits*, *8*(3), 118–26. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4467013&to=ol=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C., Chen, T. S., Craig, R., Kaplowitz, N., ... Wollman, J. (1981). Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, *1*(5), 431–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7308988>
- Kohli, A., Shaffer, A., Sherman, A., & Kottlil, S. (2014). Treatment of Hepatitis C. *JAMA*, *312*(6), 631. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.7085>
- Koretz, R. L., Pleguezuelo, M., Arvaniti, V., Barrera Baena, P., Ciria, R., Gurusamy, K. S., ... Burroughs, A. K. (2013). Interferon for interferon nonresponding and relapsing patients with chronic hepatitis C. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*, CD003617. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003617.pub2>
- Laupacis, A., Sackett, D.L. , and Robin S. Roberts, R. S. (1998). An Assessment of Clinically Useful Measures of the Consequences of Treatment — NEJM. Retrieved October 14, 2015, from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM198806303182605>

- Lawitz, E., Mangia, A., Wyles, D., Rodriguez-Torres, M., Hassanein, T., Gordon, S. C., ... Gane, E. J. (2013). Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *The New England Journal of Medicine*, 368, 1878–87. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1214853>
- Lawitz, E., Poordad, F. F., Pang, P. S., Hyland, R. H., Ding, X., Mo, H., ... Membreno, F. E. (2014). Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*, 383(9916), 515–523. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62121-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62121-2)
- Leleu, H., Blachier, M., & Rosa, I. (2014). Cost-effectiveness of sofosbuvir in the treatment of patients with hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 1–8. <http://doi.org/10.1111/jvh.12311>
- Levine, R. a., Sanderson, S. O., Ploutz-Snyder, R., Murray, F., Kay, E., Hegarty, J., ... Crowe, J. (2006). Assessment of Fibrosis Progression in Untreated Irish Women With Chronic Hepatitis C Contracted From Immunoglobulin Anti-D. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4, 1271–1277. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.05.028>
- Liu, C.-J. (2014). Updates on the treatment and outcomes of dual chronic hepatitis C and B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, 20(11), 2955. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2955>
- Lok, A. A. S., Seeff, L. L. B., Morgan, T. T. R., di Bisceglie, A. M., Sterling, R. K., Curto, T. M., ... Goodman, Z. D. (2009). Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136(1), 138–148. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.014>. INCIDENCE
- López Bastida, J., Oliva, J., Antoñanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J., & Puig-Junoy, J. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 24(2), 154–170. <http://doi.org/10.1016/j.gaceta.2009.07.011>
- Manns, M. P., Marcellin, P., Poordad, F., de Araujo, E. S. A., Buti, M., Horsmans, Y., ... Beumont-Mauviel, M. (2014). Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 384(9941), 414–26. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60538-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60538-9)

- Manns, M. P., & von Hahn, T. (2013). Novel therapies for hepatitis C - one pill fits all? *Nature Reviews. Drug Discovery*, 12(8), 595–610. <http://doi.org/10.1038/nrd4050>
- Mar, J., Antoñanzas, F., Pradas, R., & Arrospeide, A. (2010). Los modelos probabilísticos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias: una guía práctica. *Gaceta Sanitaria / S.E.S.P.A.S*, 24(3), 209–14. <http://doi.org/10.1016/j.gaceta.2010.02.006>
- Marcellin, P., Asselah, T., & Boyer, N. (2002). Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology*, 36, 47–56. <http://doi.org/10.1053/jhep.2002.36993>
- Marcellin, P., Grotzinger, K., Theodore, D., Demuth, D., Manns, M., Bañares Cañizares, R., ... Forssen, U. M. (2015). Severity of liver disease among chronic hepatitis C patients: An observational study of 4594 patients in five European countries. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 30, 364–371. <http://doi.org/10.1111/jgh.12698>
- Martínez Velilla, N. I., & Gaminde Inda, I. de. (2011). Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Medicina clínica*, 136(10), 441–6. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.018>
- Maylin, S., Martinot-Peignoux, M., Moucari, R., Boyer, N., Ripault, M.-P., Cazals-Hatem, D., ... Marcellin, P. (2008). Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 135(3), 821–9. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.044>
- Mccaughan, G. (2009). Results of the IDEAL Trial. *Hepatology*, 5, 705–711. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18161719>
- McCombs, J., Matsuda, T., Tonnu-Mihara, I., Saab, S., Hines, P., L'italien, G., ... Yuan, Y. (2014). The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Internal Medicine*, 174(2), 204–12. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12505>
- McEwan, P., Ward, T., Yuan, Y., Kim, R., & L'italien, G. (2013). The impact of timing and prioritization on the cost-effectiveness of birth cohort testing and treatment for hepatitis C virus in the United States. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 58(1), 54–64. <http://doi.org/10.1002/hep.26304>

- Ministerio de Sanidad, S. S. e igualdad. (2014). *CIE 9 MC. Clasificación Internacional de Enfermedades*. Retrieved from http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/CIE9MC_2014_def_accesible.pdf
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2014a). *Indicadores de Salud 2013*. Retrieved from <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/home.htm>
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2014b). Sistema de Información Sanitaria del Sistema Nacional de Salud. Retrieved from <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/SISNS.pdf>
- Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. (2015). Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud. Retrieved from http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf
- Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007a). Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews. Microbiology*, 5(6), 453–63. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1645>
- Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007b). Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews. Microbiology*, 5(6), 453–63. <http://doi.org/10.1038/nrmicro1645>
- Morgan, R. L., Baack, B., Smith, B. D., Yartel, A., Pitasi, M., & Falck-ytter, Y. (2013). Eradication of Hepatitis C Virus Infection and the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Annals of Internal Medicine*, 158, 329–337.
- Morisco, F., Granata, R., Stroffolini, T., Guarino, M., Donnarumma, L., Gaeta, L., ... Caporaso, N. (2013). Sustained virological response: a milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 19(18), 2793–8. <http://doi.org/10.3748/wjg.v19.i18.2793>
- Muñoz-Gamez, J., & Salmerón, J. (2013). Prevalencia de la hepatitis B y C en España : Se necesitan más datos. *Rev Esp Enferm Dig*, 105, 245–248.

- Naggie, S., & Kim, A. Y. (2015). PHOTON-2: hope for patients with HIV and HCV co-infection? *Lancet (London, England)*, 385(9973), 1052–4. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60122-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60122-2)
- Nakabayashi, H., Taketa, K., Miyano, K., Yamane, T., & Sato, J. (1982). Growth of Human Hepatoma Cell Lines with Differentiated Functions in Chemically Defined Medium Growth of Human Hepatoma Cell Lines with Differentiated Chemically Defined Medium, 42(September), 3858–3863.
- Navarro Caballero, J. A. (2012). *La consideración del valor de los medicamentos en el nuevo sistema de fijación de precios del NHS. Nota Técnica* 2012/1. Retrieved from http://www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/nav/observatorio/observatorio/NT_2012_1_LA_CONSIDERACION_DEL_VALOR_DE_LOS_MEDICAMENTOS_EN_EL_NUEVO_SISTEMA_DE_FIJACION_DE_PRECIOS_DEL_NHS.pdf
- Negro, F. (2014). Facts and fictions of HCV and comorbidities: Steatosis, diabetes mellitus, and cardiovascular diseases. *Journal of Hepatology*, 61(1), S69–S78. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.003>
- Nelson, D. R., Cooper, J. N., Lalezari, J. P., Lawitz, E., Pockros, P. J., Gitlin, N., ... Hughes, E. a. (2015). All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology*, n/a–n/a. <http://doi.org/10.1002/hep.27726>
- Ng, V., & Saab, S. (2011). Effects of a sustained virologic response on outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 9(11), 923–30. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.05.028>
- Organización Nacional de Trasplantes. (2015). *Memoria de Actividad 2.014*. Retrieved from [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria trasplante hepatico 2014.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20trasplante%20hepatico%202014.pdf)
- Pearlman, B. L., & Traub, N. (2011). Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more. *Clinical Infectious Diseases*, 52(7), 889–900. <http://doi.org/10.1093/cid/cir076>
- Pérez-álvarez, R., García-samaniego, J., Solà, R., Pérez-lópez, R., Bárcena,

- R., Planas, R., ... Rodrigo, L. (2012). Hepatitis aguda C en España : estudio retrospectivo de 131 casos, *104*, 21–28.
- Planas, R., Ballesté, B., Antonio Álvarez, M., Rivera, M., Montoliu, S., Anton Galeras, J., ... Solà, R. (2004). Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *Journal of Hepatology*, *40*(5), 823–830. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.01.005>
- Poordad, F., Hezode, C., Trinh, R., Kowdley, K. V., Zeuzem, S., Agarwal, K., ... Bernstein, B. (2014). ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine*, *370*, 1973–1982. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1402869>
- Porter, M. E., & Teisberg., E. O. (2006). *Redefining Health Care: Creating Value-Based Competition on Results*. Harvard Business School Press. <http://doi.org/10.1007/s11293-007-9091-9>
- Poveda, E., Wyles, D. L., Mena, A., Pedreira, J. D., Castro-Iglesias, A., & Cachay, E. (2014). Update on hepatitis C virus resistance to direct-acting antiviral agents. *Antiviral Research*, *108*, 181–91. <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.05.015>
- Poynard, T., Bedossa, P., & Opolon, P. (1997). Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*, *349*(9055), 825–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9121257>
- Puig-Junoy, J., & Meneu, R. (2004). Aplicación de los contratos de riesgo compartido a la financiación de nuevos medicamentos. *Gestión Clínica Y Sanitaria*, *7*(3), 88–93.
- Razavi, H., Waked, I., Sarrazin, C., Myers, R. P., Idilman, R., Calinas, F., ... Estes, C. (2014). The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *Journal of Viral Hepatitis*, *21 Suppl 1*, 34–59. <http://doi.org/10.1111/jvh.12248>
- Reed, K. E., & Rice, C. M. (2000). Overview of hepatitis C virus genome structure, polyprotein processing, and protein properties. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *242*, 55–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10592656>
- Rivas Costa, G., Felicitas, M., Berjón, D., Mochales, J. A., Maleras, R. G., Rodríguez, Á., ... Vasallo, E. (2009). Características epidemiológicas de la pluripatología y su influencia en la utilización de servicios

- sanitarios a partir de una encuesta de salud. Madrid,2007. *Rev Esp Salud Publica*, 835–846.
- Rovira Forns, J. (2012). *La regulación del precio de los medicamentos en base al valor*. Retrieved from http://www.fgcasal.org/publicaciones/Lilly_FGC-Libro_La_Regulacion_del_precio_medicamentos.pdf
- Russo, M. W. (2010). Antiviral therapy for hepatitis C is associated with improved clinical outcomes in patients with advanced fibrosis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 4(5), 535–539. <http://doi.org/10.1586/egh.10.60>
- Saab, S., Gordon, S. C., Park, H., Sulkowski, M., Ahmed, A., & Younossi, Z. (2014). Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir plus peginterferon/ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 657–675. <http://doi.org/10.1111/apt.12871>
- Scheel, T. K. H., & Rice, C. M. (2013). Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nature Medicine*, 19(7), 837–49. <http://doi.org/10.1038/nm.3248>
- Schinazi, R., Halfon, P., Marcellin, P., & Asselah, T. (2014). HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*, 34 Suppl 1, 69–78. <http://doi.org/10.1111/liv.12423>
- Schneider, M. D., & Sarrazin, C. (2014). Antiviral therapy of hepatitis C in 2014: do we need resistance testing? *Antiviral Research*, 105, 64–71. <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.02.011>
- Seeff, L. B. (1997). Natural history of hepatitis C. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 26(3 Suppl 1), 21S–28S. <http://doi.org/10.1002/hep.510260704>
- Shiffman, M. L., Suter, F., Bacon, B. R., Nelson, D., Harley, H., Solá, R., ... Zeuzem, S. (2007). ACCELERATE Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *The New England Journal of Medicine*, 357, 124–134. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa066403>
- Singal, A. G., Volk, M. L., Jensen, D., Di Bisceglie, A. M., & Schoenfeld, P. S. (2010). A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(3), 280–8, 288.e1.

<http://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.11.018>

- Smith-Palmer, J., Cerri, K., & Valentine, W. (2015). Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infectious Diseases*, 15(1), 19. <http://doi.org/10.1186/s12879-015-0748-8>
- Soriano, G. y Roman, E. (2012). El reto de la calidad de vida en pacientes con cirrosis. *Gastroenterología Y Hepatología*, 35, 52–59. Retrieved from http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90095590&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=14&ty=136&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v35nEsp.Congreso_1a90095590pdf001.pdf
- Squadrito, G., Cacciola, I., Alibrandi, A., Pollicino, T., & Raimondo, G. (2013). Impact of occult hepatitis B virus infection on the outcome of chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 59(4), 696–700. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.043>
- Sulkowski, M. S., Naggie, S., Lalezari, J., Fessel, W. J., Mounzer, K., Shuhart, M., ... Dieterich, D. (2014). Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA*, 312(4), 353–61. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.7734>
- Svensson, S., Menkes, D. B., & Lexchin, J. (2013). Surrogate outcomes in clinical trials: a cautionary tale. *JAMA Internal Medicine*, 173(8), 611–2. <http://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3037>
- Swain, M. G., Lai, M.-Y., Shiffman, M. L., Cooksley, W. G. E., Zeuzem, S., Dieterich, D. T., ... Diago, M. (2010). A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*, 139(5), 1593–601. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.009>
- Tawalkar, J. (2008). Elastography for detecting hepatic fibrosis: Options and considerations. *Gastroenterology*, 135(1), 299–302. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>. Secreted
- Thein, H. H., Yi, Q., Dore, G. J., & Krahn, M. D. (2008). Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology*, 48, 418–431. <http://doi.org/10.1002/hep.22375>
- Toccali, F., Laghi, V., Capurso, L., Koch, M., Sereno, S., & Scuderi, M. (2003). Long-term liver histology improvement in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon. *Journal of Viral Hepatitis*, 10(2), 126–33. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614469>

- Tsochatzis, E. a., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *The Lancet*, 383(14), 1749–1761. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60121-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60121-5)
- Uriz, J., & Briz, R. (2004). Historia natural de la infección por el VHC Natural history of hepatitis C virus infection. *AN. SIST. SANIT. NAVAR.*, 27, 51–58.
- Van der Meer, A. J., Wedemeyer, H., Feld, J. J., Dufour, J.-F., Zeuzem, S., Hansen, B. E., & Janssen, H. L. A. (2014). Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA*, 312(18), 1927–8. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.12627>
- Van Der Meer, A. J., Wedemeyer, H., Feld, J. J., Hansen, B. E., Manns, M. P., Zeuzem, S., & Janssen, H. L. a. (2014). Is there sufficient evidence to recommend antiviral therapy in hepatitis C? *Journal of Hepatology*, 60(1), 191–196. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.07.043>
- Veldt, B. J., Heathcote, E. J., Wedemeyer, H., Reichen, J., Hofmann, W. P., Zeuzem, S., ... Janssen, H. L. A. (2007). Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Annals of Internal Medicine*, 147(10), 677–84. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18025443>
- Vespasiani-Gentilucci, U., Gallo, P., De Vincentis, A., Galati, G., & Picardi, A. (2014). Hepatitis C virus and metabolic disorder interactions towards liver damage and atherosclerosis. *World Journal of Gastroenterology*, 20(11), 2825–2838. <http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2825>
- Wang, C. C., Krantz, E., Klarquist, J., Krows, M., McBride, L., Scott, E. P., ... Rosen, H. R. (2007). Acute hepatitis C in a contemporary US cohort: modes of acquisition and factors influencing viral clearance. *The Journal of Infectious Diseases*, 196, 1474–1482. <http://doi.org/10.1086/522608>
- Wang, Q.-B., Zhu, H., Liu, H.-L., & Zhang, B. (2012). Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 56(1), 239–47. <http://doi.org/10.1002/hep.25610>
- Webb, D. J. (2011). Value-based medicine pricing: NICE work? *Lancet (London, England)*, 377(9777), 1552–3. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62137-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62137-X)

- Wedemeyer, H., Dore, G. J., & Ward, J. W. (2015). Estimates on HCV disease burden worldwide - filling the gaps. *Journal of Viral Hepatitis*, 22 Suppl 1, 1–5. <http://doi.org/10.1111/jvh.12371>
- White, D. L., Ratziu, V., & El-Serag, H. B. (2008). Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*, 49(5), 831–44. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.006>
- Wiese, M., Grüngreiff, K., Güthoff, W., Lafrenz, M., Oesen, U., & Porst, H. (2005). Outcome in a hepatitis C (genotype 1b) single source outbreak in Germany—a 25-year multicenter study. *Journal of Hepatology*, 43(4), 590–598. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.04.007>
- World Health Organization. (1994). Quality of Life Assessment. Retrieved from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/61629/1/WHO_MNH_PSF_94.1.pdf
- World Health Organization. (2014). Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection, (April), 124. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
- Younossi, Z. M., Stepanova, M., Afdhal, N., Kowdley, K. V., Zeuzem, S., Henry, L., ... Marcellin, P. (2015). Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir. *Journal of Hepatology*. <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.014>
- Zeuzem et al. (2014). Retreatment of HCV with ABT-450/r–Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin — NEJM. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1401561>
- Zeuzem, S., Andreone, P., Pol, S., Lawitz, E., Diago, M., Roberts, S., ... Beumont, M. (2011). Telaprevir for retreatment of HCV infection. *The New England Journal of Medicine*, 364, 2417–2428. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1013086>
- Zeuzem, S., Dusheiko, G. M., Salupere, R., Mangia, A., Flisiak, R., Hyland, R. H., ... Esteban, R. (2014). Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *New England Journal of Medicine*, 140504060027001. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1316145>

8. ANEXOS

Anexo A. Comorbilidad por HCC. Servicios de ingreso hospitalario. 2013.

Servicio de ingreso	Episodios
Medicina Interna	852
Digestivo	429
Traumatología y C. Ortopédica	274
Enfermedades infecciosas	254
Cirugía General	246
Cardiología	105
Unidad de Corta Estancia	103
Psiquiatría	101
Urología	99
Oftalmología	81
Cirugía General y Digestiva	80
Neumología	77
Nefrología	67
Neurología	67
Medicina Intensiva	62
Oncología Medica	60
Otorrinolaringología	54
Angiología y Cirugía Vascular	49
Ginecología	45
Obstetricia	44
Cirugía Plástica y Reparadora	33
Cirugía Torácica	27

Servicio de ingreso	Episodios
Cirugía Cardíaca	24
Neurocirugía	22
Hematología Clínica	21
Cirugía Maxilofacial	16
Anestesia y Reanimación	14
Estomatología	14
Unidad de Larga Estancia	14
Endocrinología	
Reumatología	6
Dermatología	4
Unidades de Extracción y Trasplantes	4
Urgencias	3
Radioterapia	2
Unidad de Cuidados Paliativos	2
Unidad de Desintoxicación	2
Unidad del Dolor	2
Total	3.378

Anexo B. Episodios con complicaciones o comorbilidad. 2013.

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Episodios
89	Neumonía simple y pleuritis edad >17 con CC	51
320	Infecciones de riñón y tracto urinario edad >17 con CC	48
188	Otros diagnósticos de aparato digestivo edad >17 con CC	40
161	Procedimientos sobre hernia inguinal y femoral edad >17 con CC	37
174	Hemorragia gastrointestinal con CC	37
493	Colecistectomía laparoscópica sin explorac. conducto biliar con CC	36
813	Gastroenteritis no bacteriana y dolor abdominal edad > 17 con CC	33
101	Otros diagnósticos de aparato respiratorio con CC	32
207	Trastornos del tracto biliar con CC	31
182	Esofagitis, gastroenteritis y trast. digest. misceláneos edad>17 con CC	28
138	Arritmias cardiacas y trastornos de conducción con CC	26
157	Procedimientos sobre ano y enterostomía con CC	25
172	Neoplasia maligna digestiva con CC	21
210	Procedimientos de cadera y fémur excepto articulación mayor edad >17 con CC	21
218	Procedimientos extr.inferior y humero exc. cadera, pie, fémur edad >17 con CC	21
372	Parto vaginal CC	21
277	Celulitis edad >17 con CC	20
85	Derrame pleural con CC	19
159	Procedimientos sobre hernia excepto inguinal y femoral edad >17 con CC	19
96	Bronquitis y asma edad >17 con CC	18
148	Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso con CC	18
205	Trastornos de hígado exc. n. maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica con CC	18

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Episodios
223	Procedimientos mayores hombro/codo, u otros Procedimientos extr. superior con CC	17
141	Sincope y colapso con CC	16
310	Procedimientos transuretrales con CC	16
336	Prostatectomía transuretral con CC	15
130	Trastornos vasculares periféricos con CC	14
296	Trastornos nutricionales y metabólicos misceláneos edad>17 con CC	14
358	Procedimientos sobre útero y anejos por ca.in situ y proceso no maligno con CC	14
68	Otitis media e ITRS edad >17 con CC	13
331	Otros diagnósticos de riñón y tracto urinario edad >17 con CC	13
452	Complicaciones de tratamiento con CC	13
79	Infecciones e inflamaciones respiratorias excepto neumonía simple edad >17 con CC	12
228	Proc.mayor sobre pulgar o articulación, u otros proc. s. mano o muñeca con CC	12
866	Escisión local y extracción de dispositivo fijación interna excepto cadera y fémur, con CC	12
463	Signos y síntomas con CC	11
7	Proced. sobre n. craneales y periféricos con CC	10
191	Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación con CC	10
226	Procedimientos sobre tejidos blandos con CC	10
269	Otros Procedimientos sobre piel, tejido subcutáneo y mama con CC	10
370	Cesárea, CC	10
180	Obstrucción gastrointestinal con CC	9
233	Otros proc. quirúrgicos de s. musculoesquelético y tejido conectivo con CC	9
419	Fiebre de origen desconocido edad >17 con CC	9
744	Abuso o dependencia de opiáceos con CC	9
34	Otros trastornos del sistema nervioso con CC	8

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Episodios
154	Procedimientos sobre estómago, esófago y duodeno edad >17 con CC	8
193	Proc s. vía biliar excepto colecistectomía solo, con CC	8
750	Abuso o dependencia de alcohol, con CC	8
99	Signos y síntomas respiratorios con CC	7
747	Abuso o dependencia de cocaína u otras drogas con CC	7
755	Fusión vertebral excepto cervical con CC	7
889	Convulsiones edad > 17 con CC	7
10	Neoplasias de sistema nervioso con CC	6
144	Otros diagnósticos de aparato circulatorio con CC	6
221	Procedimientos sobre la rodilla con CC	6
304	Procedimientos riñón y uréter por procedimiento no neoclásico con CC	6
403	Linfoma y leucemia no aguda con CC	6
449	Envenenamiento y efecto toxico de drogas edad >17 con CC	6
478	Otros Procedimientos vasculares con CC	6
757	Procedimientos sobre espalda y cuello exc. fusión espinal con CC	6
76	Otros Procedimientos quirúrgicos de aparato respiratorio con CC	5
92	Neumopatía intersticial con CC	5
240	Trastornos de tejido conectivo con CC	5
244	Enfermedades óseas y artropatías específicas con CC	5
280	Traumatismo de piel, tejido subcutáneo y mama edad >17 con CC	5
300	Trastornos endocrinos con CC	5
318	Neoplasias de riñón y tracto urinario con CC	5
413	Otros trastornos mieloproliferativos o neoplasias mal difer. con CC	5
766	Estupor y coma traumáticos, coma<1h, edad >17 con CC	5

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Episodios
18	Trastornos de nervios craneales y periféricos con CC	4
110	Procedimientos cardiovasculares mayores con CC	4
135	Trastornos cardiacos congénitos y valvulares edad >17 con CC	4
168	Procedimientos sobre boca con CC	4
253	Fractura, esguince, desgarro y luxación brazo, pierna excl. pie edad >17 con CC	4
263	Injerto piel y/o desbrid. por ulcera cutánea, celulitis con CC	4
265	Injerto piel y/o desbrid. excepto por ulcera cutánea, celulitis con CC	4
283	Trastornos menores de la piel con CC	4
312	Procedimientos sobre uretra, edad >17 con CC	4
398	Trastorno de s. reticuloendotelial e inmunitarios con CC	4
1	Craneotomía edad>17 con CC	3
94	Neumotórax con CC	3
132	Aterosclerosis con CC	3
146	Resección rectal con CC	3
150	Adhesiolisis peritoneal con CC	3
170	Otros procedimientos quirúrgicos sobre aparato digestivo con CC	3
325	Signos y síntomas de riñón y tracto urinario edad >17 con CC	3
442	Otros Procedimientos quirúrgicos por lesión traumática con CC	3
197	Colecistectomía sin exploración vía biliar con CC	3
259	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna con CC	3
864	Fusión vertebral cervical con CC	3
874	Linfoma y leucemia con procedimiento quirúrgico mayor, con CC	3
152	Procedimientos menores de intestino delgado y grueso con CC	2
166	Apendicetomía sin diagnostico principal complicado con CC	2

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Episodios
257	Mastectomía total por neoplasia maligna con CC	2
272	Trastornos mayores de piel con CC	2
274	Procesos malignos de mama con CC	2
308	Procedimientos menores sobre vejiga con CC	2
334	Procedimientos mayores sobre pelvis masculina con CC	2
346	Neoplasia maligna, aparato genital masculino, con CC	2
348	Hipertrofia prostática benigna con CC	2
401	Linfoma y leucemia no aguda con otros proc. quirúrgicos con CC	2
650	Cesárea de alto riesgo con CC	2
800	Tuberculosis con CC	2
16	Trastornos cerebrovasculares no específicos con CC	1
46	Otros trastornos del ojo edad >17 con CC	1
83	Traumatismo torácico mayor con CC	1
177	Úlcera péptica no complicada con CC	1
292	Otros Procedimientos quirúrgicos endocr., nutric. y metab. con CC	1
306	Prostatectomía con CC	1
328	Estenosis uretral edad >17 con CC	1
406	Trast. mieloproliferativo o neo. mal difer. con proc. quirúrgico mayor con CC	1
444	Lesiones de localización no especificada o múltiple edad >17 con CC	1
782	Leucemia aguda sin procedimiento quirúrgico mayor edad >17 con CC	1
796	Revascularización extremidad inferior con CC	1
823	Quemaduras de espesor total con inj. piel o lesiones inhalación con CC o trauma significativo	1
	Total	1.163

Anexo C. Episodios con complicaciones y comorbilidad mayor. 2013.

GRD	GRD con complicaciones y comorbilidad mayor	Episodios
541	Neumonía simple y Otros Trastornos respiratorios exc. bronquitis y asma con CC mayor	122
557	Trastornos hepato biliares y de páncreas con CC mayor	62
569	Trastornos de riñón y tracto urinario excepto insuficiencia renal con CCM	50
544	ICC y arritmia cardiaca con CCM	36
552	Trastornos ap. digestivo excepto esof., gastroent. y ulc. no compl. con CCM	34
533	Otros Trastornos sistema nervioso exc. AIT, convulsiones y cefalea con CCM	30
584	Septicemia con CCM	26
558	Procedimientos musculoesquelético mayor con CCM	25
551	Esofagitis, gastroenteritis y ulcera no complicada con CCM	23
560	Trastornos musculoesq. exc. osteomiel., art. séptica y Trastornos t. conect. con CCM	22
543	Trastornos circulatorios excepto IAM, endocarditis, ICC y arritmia con CCM	21
559	Procedimientos musculo esqueléticos no mayores con CCM	21
582	Lesiones, envenenamientos o efecto tóxico drogas exc. trauma múltiple con CCM	20
585	Procedimiento mayor estómago, esófago, duodeno, l.delgado y grueso con CCM	19
586	Trastornos orales y bucales con CCM, edad > 17	16
588	Bronquitis y asma edad >17 con CCM	16
553	Procedimientos ap.digest. excepto hernia y proc.mayor estomago o intest. con CCM	15
540	Infecciones e inflamaciones respiratorias excepto neumonía simple con CCM	14
550	Otros Procedimientos vasculares con CCM	12
563	Otros Trastornos de piel con CCM	12

GRD	GRD con complicaciones y comorbilidad mayor	Episodios
564	Procedimientos sobre piel y mama con CCM	11
532	AIT, oclusiones precerebrales, convulsiones y cefalea con CCM	10
554	Procedimientos sobre hernia con CCM	9
580	Infecciones y parasitosis sistémicas excepto septicemia con CCM	9
568	Insuficiencia renal con CCM	8
573	Procedimientos no radicales aparato genital femenino con CCM	8
539	Procedimientos respiratorios excepto proc. torácicos mayores con CCM	7
574	Trastornos de sangre, órganos hemopoyéticos e inmunológicos con CCM	7
581	Procedimientos para infecciones y parasitosis sistémicas con CCM	7
545	Procedimiento valvular cardiaco con CCM	6
555	Procedimientos páncreas, hígado y Otros vía biliar con CCM	6
556	Colecistectomía y Otros Procedimientos hepatobiliares con CCM	6
566	Trastornos endocrino, nutric. y metab. exc. Trastornos de ingesta o fibrosis quística con CCM	6
538	Procedimientos torácicos mayores con CCM	5
567	Procedimientos riñón y tracto urinario excepto trasplante renal con CCM	5
578	Linfoma y leucemia no aguda con CCM	5
530	Craneotomía con CCM	4
536	Procedimientos ORL y bucales excepto proc. mayores cabeza y cuello con CCM	4
534	Procedimientos oculares con CCM	3
549	Procedimientos cardiovasculares mayores con CCM	3
562	Trastornos mayores de piel y mama con CCM	3
570	Trastornos aparato genital masculino con CCM	3
583	Procedimientos para lesiones excepto trauma múltiple con CCM	3
561	Osteomielitis, artritis séptica y Trastornos t. conect. con CCM	2

GRD	GRD con complicaciones y comorbilidad mayor	Episodios
565	Procedimientos endocr., nutric. y metab. exc. amputación m.inf. con CCM	2
531	Procedimientos sistema nervioso excepto craneotomía con CCM	1
546	Bypass coronario con CCM	1
572	Trastornos aparato genital femenino con CCM	1
576	Leucemia aguda con CCM	1
579	Procedimientos para linfoma, leucemia y Trastornos mieloproliferativo con CCM	1
	Total	743

Anexo D. Episodios sin descripción de complicaciones ni comorbilidad. 2013.

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
714	HIV con diagnostico relacionado significativo	116
202	CH y hepatitis alcohólica	76
127	Insuficiencia cardiaca y shock	71
39	Procedimientos sobre cristalino con o sin vitrectomia	66
430	Psicosis	50
712	HIV con diag. mayores relacionados sin diag. mayores mult. o signif. sin TBC	43
710	HIV con diag. mayores relacionados con diag. mayores mult. o signif. sin TBC	35
395	Trastornos de los hematíes edad>17	31
467	Otros factores que influyen en el estado de salud	31
203	Neoplasia maligna de sistema hepatobiliar o de páncreas	30
818	Sustitución de cadera excepto por complicaciones	30
715	HIV con otros diagnósticos relacionados	28
125	Trastornos circulatorios excepto IAM, con cateterismo sin diag. complejo	24
204	Trastornos de páncreas excepto neoplasia maligna	23
316	Otros Procedimientos sobre riñón y tracto urinario	23
315	Procedimientos sobre riñón y uréter por neoplasia	22
87	Edema pulmonar insuficiencia respiratoria	21
14	Ictus con infarto	20
716	HIV sin otros diagnósticos relacionados	19
187	Extracciones y reposiciones dentales	17

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
810	Hemorragia intracraneal	17
88	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	16
225	Procedimientos sobre el pie	16
901	Septicemia sin vent. mec. +96 horas, edad >17	16
294	Procedimientos sobre tiroides	15
143	Dolor torácico	14
6	Liberación de túnel carpiano	10
55	Procedimientos misceláneos sobre oído, nariz, boca y garganta	10
209	Sustitución articulación mayor excepto cadera y reimplante miembro inferior, excepto por cc	10
428	Trastornos de personalidad y control de impulsos	10
470	No agrupable	10
119	Ligadura y stripping de venas	9
239	Osteomielitis	9
267	Biopsia de mama y escisión local por proceso no maligno	9
323	Admisión para diálisis renal	9
425	Reacción de adaptación aguda y disfunción psicosocial	9
808	Proced. cardiovasc. percutáneos con ama, fallo cardiaco o shock	9
116	Otras implantaciones de marcapasos cardiaco permanente	8
243	Artritis séptica	8
895	Trastornos mayores gastrointestinales e infecciones peritoneales	8
897	Diagnostico hematológico o inmunológico mayor exc crisis enf. cel. falciformes y coagulación	8
73	Otros diagnósticos de oído, nariz, boca y garganta edad>17	7
75	Procedimientos torácicos mayores	7

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
105	Procedimientos sobre valv. cardíacas y otros proc. cardioráquicos mayores sin cat. cardíaco	7
236	Fracturas de cadera y pelvis	7
360	Procedimientos sobre vagina, cérvix y vulva	7
709	HIV con diag. mayores relacionados con diag. mayores mult. o signif. con TBC	7
713	HIV con diagnóstico relacionado significativo, alta voluntaria	7
832	Isquemia transitoria	7
853	Procedimiento cardiovascular percutáneo con stent liberador de fármaco, con IAM	7
15	Accidente cerebrovascular no específico y oclusión precerebral sin infarto	6
40	Procedimientos extraoculares excepto órbita edad >17	6
140	Angina de pecho	6
206	Trastornos de hígado exc. n. maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica sin cc	6
217	Desbridamiento herida	6
290	Procedimientos gástricos para obesidad	6
423	Otros diagnósticos de enfermedad infecciosa y parasitaria	6
427	Neurosis excepto depresiva	6
711	HIV con diag. mayores relacionados sin diag. mayores mult. o signif. con TBC	6
786	Procedimientos mayores sobre cabeza y cuello por neoplasia maligna	6
812	Malfunción, reacción o compl. de dispositivo o proc. cardíac. o vascular	6
820	Mal función, reacción o compl. de dispositivo, injerto o trasplante genitourinario	6
882	Diagnóstico de sistema respiratorio con ventilación mecánica <96 hrs	6
64	Neoplasia maligna de oído, nariz, boca y garganta	5
66	Epistaxis	5

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
124	Trast. circulatorios excepto IAM, con cateterismo y diag. complejo	5
176	Úlcera péptica complicada	5
201	Otros Procedimientos quirúrgicos hepatobiliares o de páncreas	5
249	Tendinitis, miositis y bursitis	5
356	Proc. de reconstrucción aparato genital femenino	5
426	Neurosis depresivas	5
703	HIV con proced. quirúrgico con diagnóstico relacionado mayor	5
888	Infecciones no bacterianas del sistema nervioso excepto meningitis vírica	5
53	Procedimientos sobre senos y mastoides edad >17	4
78	Embolismo pulmonar	4
109	Bypass coronario sin cateterismo cardiaco	4
117	Revisión de marcapasos cardiaco excepto sustitución de generador	4
134	Hipertensión	4
246	Problemas médicos de la espalda	4
247	Artropatías no específicas	4
268	Procedimientos de región perianal y enfermedad pilonidal	4
286	Amputación m. inferior por trast. endocrinos, nutricionales y metabólicos	4
397	Trastornos de coagulación	4
408	Trast. mieloproliferativo o neo. mal difer. con otro procedimiento	4
461	Proc. quirúrgico con diag. de otro contacto con servicios sanitarios	4
466	Cuidados posteriores sin historia de neo. maligna como diag. secundario	4
468	Procedimiento quirúrgico extensivo sin relación con diagnóstico principal	4
477	Procedimiento quirúrgico no extensivo no relacionado con diag. principal	4

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
704	HIV con proced. quirúrgico sin diagnostico relacionado mayor	4
707	HIV con ventilación mecánica o soporte alimenticio	4
817	Revisión o sustitución de cadera por complicaciones	4
854	Procedimiento cardiovascular percutáneo con stent liberador de fármaco, sin IAM	4
877	Oxig. memb. extrac. o traqueotomía con vent. mec. + 96 hrs o sin diag. princ. trast. ORL con proc. quir. mayor	4
883	Apendicetomía laparoscopica	4
893	Procedimientos craneales/faciales	4
12	Trastornos degenerativos de sistema nervioso	3
36	Procedimientos sobre retina	3
42	Procedimientos intraoculares excepto retina, iris y cristalino	3
107	Bypass coronario con cateterismo cardiaco	3
118	Revisión de marcapasos cardiaco sustitución de generador	3
120	Otros Procedimientos quirúrgicos de aparato circulatorio	3
121	Trast. circulatorios con IAM y compl. mayores, alta con vida	3
179	Enfermedad inflamatoria intestinal	3
230	Escisión local y eliminación disp. fijación interna de cadera y fémur	3
271	Procedimientos plásticos sobre piel, t. subcutáneo y mama	3
288	Procedimientos sobre suprarrenales e hipófisis	3
341	Procedimientos sobre testículo, proceso no maligno edad >17	3
351	Inflamación de aparato genital masculino	3
353	Esterilización, varón	3
394	Otros proc. quirúrgicos hematológicos y de órganos hemopoyeticos	3
429	Alteraciones orgánicas y retraso mental	3

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
431	Trastornos mentales de la infancia	3
462	Rehabilitación	3
878	Traqueostomía con vent. mec. + 96 hrs o sin diag. princ. Trastornos ORL sin proc. quir. mayor	3
886	Otros diagnósticos anteparto sin procedimiento quirúrgico	3
13	Esclerosis múltiple y ataxia cerebelosa	2
41	Procedimientos extraoculares excepto órbita edad<18	2
45	Trastornos neurológicos del ojo	2
50	Sialoadenectomía	2
65	Alteraciones del equilibrio	2
113	Amputación por trast. circulatorios excepto m. superior y dedos del pie	2
122	Trast. circulatorios con IAM sin compl. mayores alta con vida	2
123	Trast. circulatorios con IAM, exitus	2
126	Endocarditis aguda y subaguda	2
185	Trast. dentales y bucales excepto extracciones y reposiciones edad>17	2
262	Proc. s. mama por proceso no maligno excepto biopsia y escisión local	2
285	Úlceras cutáneas	2
303	Trasplante renal	2
338	Cálculos urinarios con cc, y/o litotripsia extracorpórea por onda de choque	2
361	Laparoscopia o interrupción tubárica incisional	2
373	Parto vaginal sin complicaciones	2
418	Infecciones postoperatorias y postraumáticas	2
421	Enfermedad vírica edad>17	2
432	Otros diagnósticos de trastorno mental	2

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
482	Traqueostomía con Trastornos de boca, laringe o faringe	2
700	Traqueostomía por infección HIV	2
706	HIV con infecc. mayores múltiples relacionadas sin tuberculosis	2
708	HIV con diagnóstico relacionado mayor, alta voluntaria	2
732	Otros Procedimientos quirúrgicos para trauma múltiple significativo	2
749	Abuso o dependencia de alcohol, alta voluntaria	2
851	Implante de desfibrilador sin cateterismo cardiaco	2
852	Procedimiento cardiovascular percutáneo con stent no liberador de fármaco, sin IAM	2
880	Accidente isquémico agudo con utilización agente trombolítico	2
881	Diagnóstico de sistema respiratorio con ventilación mecánica + 96 hrs	2
891	Cefalea edad > 17	2
896	Procedimientos mayores sobre vejiga	2
898	Infecciones y parasitosis con proc. quirúrgico	2
22	Encefalopatía hipertensiva	1
23	Estupor y coma no traumáticos	1
49	Proced. mayores de cabeza y cuello excepto por neoplasia maligna	1
56	Rinoplastia	1
104	Proc. sobre valv. cardíacas y otros proc. cardioráxicos mayores con cat. cardiaco	1
186	Trast. dentales y bucales excepto extracciones y reposiciones edad<18	1
192	Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación sin cc	1
199	Procedimiento diagnóstico hepatobiliar por neoplasia maligna	1
213	Amputación por Trastornos músculo esqueléticos y tejido conectivo	1
216	Biopsias de sistema musculoesquelético y tejido conectivo	1

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
235	Fracturas de fémur	1
238	Esguince, desgarro y luxación de cadera, pelvis y muslo	1
242	Fracturas patológicas y neoplasia maligna musculoesquelética y t.conectivo	1
248	Signos y síntomas de sistema musculoesquelético y t. conectivo	1
261	Mal función, reacción o compl. de dispositivo ortopédico	1
295	Diabetes edad >35	1
299	Diabetes edad<36	1
302	Errores innatos del metabolismo	1
317	Insuficiencia renal	1
339	Procedimientos sobre testículo, neoplasia maligna	1
344	Procedimientos sobre el pene	1
350	Otros proc. quirúrgicos de ap. genital masc. para neoplasia maligna	1
363	Dilatación y legrado, conización y radio-implante por neoplasia maligna	1
364	Dilatación y legrado, conización excepto por neoplasia maligna	1
369	Trastornos menstruales y otros problemas de aparato genital femenino	1
374	Parto vaginal con esterilización y/o dilatación y legrado	1
375	Parto vaginal con procedimiento quirúrgico excepto esterilización	1
378	Embarazo ectópico	1
379	Amenaza de aborto	1
381	Aborto con dilatación y legrado, aspiración o histerotomía	1
382	Falso trabajo de parto	1
409	Radioterapia	1
422	Enfermedad vírica y fiebre de origen desconocido edad<18	1

GRD	GRD sin descripción de complicaciones	Episodios
440	Desbridamiento herida por lesión traumática, excepto herida abierta	1
465	Cuidados posteriores con historia de neo. maligna como diag. secundario	1
480	TH y/o trasplante intestinal	1
491	Procedimientos mayores reimplantación articulación y miembro extr. superior	1
702	HIV con proced. quirúrgico con infecc. mayores múltiples relacionadas	1
705	HIV con infecc. mayores múltiples relacionadas con tuberculosis	1
733	Diagnósticos de trauma múltiple significativo cabeza, tórax y m. inferior	1
743	Otros diagnósticos de trauma múltiple significativo	1
746	Abuso o dependencia de cocaína u otras drogas, alta voluntaria	1
761	Estupor y coma traumáticos, coma > 1 h	1
789	Revisión sustitución rodilla y reimplante miembro extr. inferior y articulación mayor (excepto cadera) por cc	1
803	Trasplante de medula ósea alogénico	1
804	Trasplante de medula ósea autólogo	1
819	Creación, revisión o retirada de dispositivo de acceso renal	1
827	Quemaduras no extensas con lesión por inhalación, cc o trauma significativo	1
894	Trastorno mayor de esófago	1
899	Infecciones postoperatorias o postraumáticas con proc. quirúrgico	1
809	Otros proced. cardiorácicos con diag. principal de anomalía congénita	0
	Total	1.472

Anexo E. Modelo de Markov. Probabilidad de evolución anual.

Año	CHD	TH	CHC	Exitus
2013	0,782708	0,048919	0,168373	0,000000
2014	0,618339	0,083188	0,140969	0,157504
2015	0,488488	0,104398	0,115104	0,292010
2016	0,385905	0,115737	0,092690	0,405668
2017	0,304865	0,119887	0,074051	0,501198
2018	0,240844	0,118982	0,058888	0,581287
2019	0,190266	0,114666	0,046704	0,648363
2020	0,150310	0,108175	0,036982	0,704533
2021	0,118745	0,100417	0,029256	0,751581
2022	0,093809	0,092049	0,023131	0,791011
2023	0,074109	0,083533	0,018283	0,824076
2024	0,058546	0,075183	0,014447	0,851823
2025	0,046251	0,067209	0,011415	0,875125
2026	0,036539	0,059737	0,009019	0,894705
2027	0,028866	0,052838	0,007126	0,911171
2028	0,022804	0,046541	0,005629	0,925026
2029	0,018015	0,040847	0,004447	0,936691
2030	0,014232	0,035736	0,003513	0,946519
2031	0,011243	0,031179	0,002776	0,954802
2032	0,008882	0,027136	0,002193	0,961789
2033	0,007017	0,023567	0,001732	0,967684
2034	0,005543	0,020428	0,001369	0,972660
2035	0,004379	0,017677	0,001081	0,976863

Año	CHD	TH	CHC	Éxitus
2036	0,003460	0,015272	0,000854	0,980414
2037	0,002733	0,013177	0,000675	0,983416
2038	0,002159	0,011354	0,000533	0,985953
2039	0,001706	0,009773	0,000421	0,988100
2040	0,001348	0,008403	0,000333	0,989916
2041	0,001065	0,007219	0,000263	0,991454
2042	0,000841	0,006196	0,000208	0,992755
2043	0,000664	0,005314	0,000164	0,993857
2044	0,000525	0,004555	0,000130	0,994791
2045	0,000415	0,003901	0,000102	0,995582
2046	0,000328	0,003339	0,000081	0,996252
2047	0,000259	0,002857	0,000064	0,996821
2048	0,000204	0,002443	0,000050	0,997302
2049	0,000162	0,002088	0,000040	0,997711
2050	0,000128	0,001784	0,000031	0,998057
2051	0,000101	0,001524	0,000025	0,998351

Anexo F. Modelo de Markov. Distribución anual de los pacientes.

Año	CHD	TH	CHC	Exitus
2013	688	43	148	0
2014	544	73	124	138
2015	429	92	101	257
2016	339	102	81	357
2017	268	105	65	441
2018	212	105	52	511
2019	167	101	41	570
2020	132	95	33	619
2021	104	88	26	661
2022	82	81	20	695
2023	65	73	16	724
2024	51	66	13	749
2025	41	59	10	769
2026	32	53	8	786
2027	25	46	6	801
2028	20	41	5	813
2029	16	36	4	823
2030	13	31	3	832
2031	10	27	2	839
2032	8	24	2	845
2033	6	21	2	851
2034	5	18	1	855
2035	4	16	1	859

Año	CHD	TH	CHC	Exitus
2036	3	13	1	862
2037	2	12	1	864
2038	2	10	0	867
2039	2	9	0	869
2040	1	7	0	870
2041	1	6	0	871
2042	1	5	0	873
2043	1	5	0	874
2044	0	4	0	874
2045	0	3	0	875
2046	0	3	0	876
2047	0	3	0	876
2048	0	2	0	877
2049	0	2	0	877
2050	0	2	0	877
2051	0	1	0	878

Anexo G. Coste de los episodios con complicaciones o comorbilidad. 2013.

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Coste € con CC	GRD	GRD sin complicaciones ni comorbilidad	Coste € sin CC	Dif. coste CC	Episodios	Total €
148	Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso con CC	10.972,57	149	Procedimientos mayores de intestino delgado y grueso sin CC	7.390,56	3.582,01	18	64.476,18
218	Proc. extr. inferior y humero exc. cadera, pie, fémur edad>17 con CC	7.465,41	219	Proc. extr. inferior y humero exc. Cadera, pie, fémur edad>17 sin CC	4.861,58	2.603,83	21	54.680,43
154	Procedimientos sobre estomago, esófago y duodeno edad>17 con CC	11.553,76	155	Procedimientos sobre estomago, esófago y duodeno edad>17 sin CC	5.776,37	5.777,39	8	46.219,12
320	Infecciones de riñón y tracto urinario edad>17 con CC	3.028,51	321	Infecciones de riñón y tracto urinario edad>17 sin CC	2.095,35	933,16	48	44.791,68
493	Colecistectomía laparoscopica sin explorac. conducto biliar con CC	3.949,71	494	Colecistectomía laparoscopica sin explorac. conducto biliar sin CC	2.742,08	1.207,63	36	43.474,68
207	Trastornos del tracto biliar con CC	4.190,87	208	Trastornos del tracto biliar sin CC	2.849,93	1.340,94	31	41.569,14
210	Proc. de cadera y fémur excepto artificación mayor edad>17 con CC	8.689,43	211	Proc. de cadera y fémur excepto artificación mayor edad>17 sin CC	6.746,11	1.943,32	21	40.809,72
157	Procedimientos sobre ano y enterostomía con CC	3.409,79	158	Procedimientos sobre ano y enterostomía sin CC	1.793,63	1.616,16	25	40.404,00
89	Neumonía simple y pleuritis edad>17 con CC	3.111,38	90	Neumonía simple y pleuritis edad>17 sin CC	2.370,91	740,47	51	37.763,97
174	Hemorragia gastrointestinal con CC	3.348,44	175	Hemorragia gastrointestinal sin CC	2.416,27	932,17	37	34.490,29
866	Escisión local y extracción de dispositivo fijación interna excepto cadera y fémur, con CC	5.407,78	867	Escisión local y extracción de dispositivo fijación interna excepto cadera y fémur, sin CC	2.540,47	2.867,31	12	34.407,72
188	Otros diagnósticos de aparato digestivo edad>17 con CC	3.051,00	189	Otros diagnósticos de aparato digestivo edad>17 sin CC	2.212,32	838,68	40	33.547,20
233	Otros Proc. quirúrgicos de s. musculoesquelético y l. conectivo con CC	10.956,61	234	Otros Proc. quirúrgicos de s. musculoesquelético y l. conectivo sin CC	7.403,93	3.552,68	9	31.974,12
813	Gastroenteritis no bacteriana y dolor abdominal edad > 17 con CC	2.782,82	814	Gastroenteritis no bacteriana y dolor abdominal edad > 17 sin CC	1.863,50	919,32	33	30.337,56
193	Proc. vía biliar excepto colecistectomía solo, con CC	11.092,31	194	Proc. vía biliar excepto colecistectomía solo, sin CC	7.923,97	3.168,34	8	25.346,72
161	Procedimientos sobre hernia inguinal y femoral edad>17 con CC	2.616,49	162	Procedimientos sobre hernia inguinal y femoral edad>17 sin CC	1.959,90	656,59	37	24.293,83
159	Procedimientos sobre hernia excepto inguinal y femoral edad>17 con CC	4.090,61	160	Procedimientos sobre hernia excepto inguinal y femoral edad>17 sin CC	2.816,92	1.273,69	19	24.200,11
101	Otros diagnósticos de aparato respiratorio con CC	3.040,04	102	Otros diagnósticos de aparato respiratorio sin CC	2.314,71	725,33	32	23.210,56
172	Neoplasia maligna digestiva con CC	4.453,01	173	Neoplasia maligna digestiva sin CC	3.383,50	1.069,51	21	22.459,71
755	Fusión vertebral excepto cervical con CC	15.571,94	756	Fusión vertebral excepto cervical sin CC	12.375,88	3.196,07	7	22.372,46

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Coste € con CC	GRD	GRD sin complicaciones ni comorbilidad	Coste € sin CC	Dif. coste CC	Episodios	Total €
757	Procedimientos sobre espalda y cuello exc. fusión espinal con CC	8.382,95	758	Procedimientos sobre espalda y cuello exc. fusión espinal sin CC	4.764,58	3.618,37	6	21.710,22
205	Trastornos de hígado exc. n. maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica con CC	2.929,01	206	Trastornos de hígado exc. n. maligna, cirrosis, hepatitis alcohólica sin CC	1.769,48	1.159,53	18	20.871,54
277	Celulitis edad>17 con CC	3.599,81	278	Celulitis edad>17 sin CC	2.575,42	1.024,39	20	20.487,80
331	Otros diagnósticos de riñón y tracto urinario edad>17 con CC	4.163,50	332	Otros diagnósticos de riñón y tracto urinario edad>17 sin CC	2.628,38	1.535,12	13	19.956,56
263	Injerto piel y/o desbr. por ulcera cutánea, celulitis con CC	9.806,39	264	Injerto piel y/o desbr. por ulcera cutánea, celulitis sin CC	4.881,25	4.925,14	4	19.700,56
182	Esofagitis, gastroenteritis y trast. digest. misceláneos edad>17 con CC	3.123,22	183	Esofagitis, gastroenteritis y trast. digest. misceláneos edad>17 sin CC	2.464,47	658,75	28	18.445,00
269	Otros Procedimientos sobre piel, t. subcutáneo y mama con CC	4.514,87	270	Otros Procedimientos sobre piel, t. subcutáneo y mama sin CC	2.728,21	1.786,66	10	17.866,60
34	Otros Trastornos del sistema nervioso con CC	4.711,29	35	Otros Trastornos del sistema nervioso sin CC	2.496,53	2.214,76	8	17.718,08
463	Signos y síntomas con CC	3.378,59	464	Signos y síntomas sin CC	1.790,81	1.587,78	11	17.465,58
226	Procedimientos sobre tejidos blandos con CC	4.779,40	227	Procedimientos sobre tejidos blandos sin CC	3.078,67	1.700,73	10	17.007,30
310	Procedimientos transuretrales con CC	3.542,44	311	Procedimientos transuretrales sin CC	2.501,54	1.040,90	16	16.654,40
864	Fusión vertebral cervical con CC	12.458,07	865	Fusión vertebral cervical sin CC	7.025,07	5.433,00	3	16.299,00
7	Proced. sobre n. craneales y periféricos y Otros p. q. s. nervioso con CC	5.274,08	8	Proced. sobre n. craneales y periféricos y Otros p. q. s. nervioso sin CC	3.720,80	1.553,28	10	15.532,80
478	Otros Procedimientos vasculares con CC	8.358,67	479	Otros Procedimientos vasculares sin CC	5.830,02	2.528,65	6	15.171,90
110	Procedimientos cardiovasculares mayores con CC	14.516,32	111	Procedimientos cardiovasculares mayores sin CC	10.760,32	3.756,00	4	15.024,00
10	Neoplasias de sistema nervioso con CC	6.708,58	11	Neoplasias de sistema nervioso sin CC	4.543,93	2.164,65	6	12.987,90
138	Arritmias cardíacas y Trastornos de conducción con CC	2.732,44	139	Arritmias cardíacas y Trastornos de conducción sin CC	2.250,04	482,4	26	12.542,40
85	Derrame pleural con CC	4.314,87	86	Derrame pleural sin CC	3.664,33	650,54	19	12.360,26
874	Linfoma y leucemia con Proc. quirúrgico mayor, con CC	9.824,89	875	Linfoma y leucemia con Proc. quirúrgico mayor, sin CC	5.711,36	4.113,53	3	12.340,59
1	Craneotomía edad>17 con CC	14.466,00	2	Craneotomía edad>17 sin CC	10.370,30	4.095,70	3	12.287,10
442	Otros Procedimientos quirúrgicos por lesión traumática con CC	7.616,64	443	Otros Procedimientos quirúrgicos por lesión traumática sin CC	3.539,19	4.077,45	3	12.232,35
79	Infecciones e inflamaciones respiratorias excepto neumonía simple edad>17 con CC	4.124,15	80	Infecciones e inflamaciones respiratorias excepto neumonía simple edad>17 sin CC	3.157,66	966,49	12	11.597,91
304	Proc. s. riñón y uréter por Procedimiento no neoclásico con CC	7.549,45	305	Proc. s. riñón y uréter por Procedimiento no neoclásico sin CC	5.745,56	1.803,89	6	10.823,34
419	Fiebre de origen desconocido edad>17 con CC	3.386,84	420	Fiebre de origen desconocido edad>17 sin CC	2.205,93	1.180,91	9	10.628,19

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Coste € con CC	GRD	GRD sin complicaciones ni comorbilidad	Coste € sin CC	Dif. coste CC	Episodios	Total €
76	Otros Procedimientos quirúrgicos de aparato respiratorio con CC	5.713,64	77	Otros Procedimientos quirúrgicos de aparato respiratorio sin CC	3.613,85	2.099,79	5	10.498,95
296	Trastornos nutricionales y metabólicos misceláneos edad>17 con CC	3.269,68	297	Trastornos nutricionales y metabólicos misceláneos edad>17 sin CC	2.525,37	744,31	14	10.420,34
403	Linfoma y leucemia no aguda con CC	6.968,37	404	Linfoma y leucemia no aguda sin CC	5.260,43	1.707,94	6	10.247,64
146	Resección rectal con CC	11.832,55	147	Resección rectal sin CC	8.417,94	3.414,61	3	10.243,83
130	Trastornos vasculares periféricos con CC	3.353,12	131	Trastornos vasculares periféricos sin CC	2.625,25	727,87	14	10.190,18
452	Complicaciones de tratamiento con CC	3.560,40	453	Complicaciones de tratamiento sin CC	2.781,01	779,39	13	10.132,07
197	Colecistectomía sin exploración vía biliar con CC	8.360,07	198	Colecistectomía sin exploración vía biliar sin CC	5.002,55	3.357,52	3	10.072,56
283	Trastornos menores de la piel con CC	4.982,06	284	Trastornos menores de la piel sin CC	2.540,04	2.442,02	4	9.768,08
150	Adhesiolisis peritoneal con CC	8.498,20	151	Adhesiolisis peritoneal sin CC	5.594,59	2.903,61	3	8.710,83
318	Neoplasias de riñón y tracto urinario con CC	3.889,79	319	neoplasias de riñón y tracto urinario sin CC	2.190,36	1.699,43	5	8.497,15
191	Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación con CC	9.997,32	192	Procedimientos sobre páncreas, hígado y derivación sin CC	9.146,28	849,04	10	8.490,40
413	Otros Trastornos mieloproliferativos o neoplasias mal difer. con CC	4.922,69	414	Otros Trastornos mieloproliferativos o neoplasias mal difer. sin CC	3.261,00	1.661,69	5	8.308,45
401	Linfoma y leucemia no aguda con Otros Proc. quirúrgicos con CC	9.331,79	402	Linfoma y leucemia no aguda con Otros Proc. quirúrgicos sin CC	5.397,68	3.934,11	2	7.868,22
358	Proc. sobre útero y anejos por ca in situ y Proceso no maligno con CC	4.837,49	359	Proc. sobre útero y anejos por ca in situ y Proceso no maligno sin CC	4.289,51	547,98	14	7.671,72
747	Abuso o dependencia de cocaína u otras drogas con CC	4.666,76	748	Abuso o dependencia de cocaína u otras drogas sin CC	3.589,76	1.076,99	7	7.538,96
180	Obstrucción gastrointestinal con CC	3.177,11	181	Obstrucción gastrointestinal sin CC	2.352,08	825,03	9	7.425,27
240	Trastornos de t. conectivo con CC	5.504,53	241	Trastornos de t. conectivo sin CC	4.080,99	1.423,54	5	7.117,70
336	Prostatectomía transuretral con CC	3.737,59	337	Prostatectomía transuretral sin CC	3.265,02	472,57	15	7.088,55
99	Signos y síntomas respiratorios con CC	2.801,63	100	signos y síntomas respiratorios sin CC	1.791,83	1.009,80	7	7.068,60
823	Quemaduras de espesor total con inj. piel o lesiones inhalación con CC o trauma sig.	22.583,13	824	Quemaduras de espesor total con inj. piel o lesiones inhalación sin CC o trauma sig.	15.621,84	6.961,29	1	6.961,29
170	Otros Procedimientos quirúrgicos sobre aparato digestivo con CC	8.362,12	171	Otros Procedimientos quirúrgicos sobre aparato digestivo sin CC	6.124,76	2.237,36	3	6.712,08
228	Proc. mayor sobre pulgar o articulación, u Otros Proc. s mano o muñeca con CC	3.244,19	229	Proc. sobre mano o muñeca, excepto Proc. mayores sobre articulación sin CC	2.688,06	556,13	12	6.673,56
782	Leucemia aguda sin Procedimiento quirúrgico mayor edad>17 con CC	13.928,05	783	Leucemia aguda sin Procedimiento quirúrgico mayor edad>17 sin CC	7.385,32	6.542,73	1	6.542,73
766	Estupor y coma traumáticos, coma<1h, edad>17 con CC	4.711,98	767	Estupor y coma traumáticos, coma<1h, edad>17 sin CC	3.449,87	1.262,11	5	6.310,55

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Coste € con CC	GRD	GRD sin complicaciones ni comorbilidad	Coste € sin CC	Dif. coste CC	Episodios	Total €
244	Enfermedades óseas y artropatías específicas con CC	3.978,18	245	Enfermedades óseas y artropatías específicas sin CC	2.770,29	1.207,89	5	6.039,45
300	Trastornos endocrinos con CC	4.837,14	301	Trastornos endocrinos sin CC	3.644,75	1.192,39	5	5.961,95
253	Fractura, esguince, desgarro y luxación brazo, pierna excl nie edad>17 con CC	3.297,24	254	Fractura, esguince, desgarro y luxación brazo, pierna excl nie edad>17 sin CC	1.822,61	1.474,63	4	5.898,52
800	Tuberculosis con CC	6.683,80	801	Tuberculosis sin CC	3.821,10	2.862,70	2	5.725,40
449	Envenenamiento y efecto toxico de drogas edad>17 con CC	3.129,20	450	Envenenamiento y efecto toxico de drogas edad>17 sin CC	2.182,59	946,61	6	5.679,66
744	Abuso o dependencia de opiáceos con CC	6.066,76	745	Abuso o dependencia de opiáceos sin CC	5.452,31	614,45	9	5.530,06
152	Procedimientos menores de intestino delgado y grueso con CC	8.233,61	153	Procedimientos menores de intestino delgado y grueso sin CC	5.544,77	2.688,84	2	5.377,68
18	Trastornos de nervios craneales y periféricos con CC	4.154,95	19	Trastornos de nervios craneales y periféricos sin CC	2.812,73	1.342,22	4	5.368,88
141	Sincope y colapso con CC	2.671,38	142	Sincope y colapso sin CC	2.348,96	322,42	16	5.158,72
144	Otros diagnósticos de aparato circulatorio con CC	4.048,95	145	Otros diagnósticos de aparato circulatorio sin CC	3.218,08	830,87	6	4.985,22
292	Otros Procedimientos quirúrgicos endocr., nutric. y metab. con CC	11.500,43	293	Otros Procedimientos quirúrgicos endocr., nutric. y metab. sin CC	2.811,00	6.515,57	1	4.984,86
280	Traumatismo de piel, t. subcutáneo y mama edad>17 con CC	2.811,00	281	Traumatismo de piel, t. subcutáneo y mama edad>17 sin CC	1.833,56	977,44	5	4.887,20
750	Abuso o dependencia de alcohol, con CC	4.407,20	751	Abuso o dependencia de alcohol, sin CC	3.807,79	599,41	8	4.795,32
265	Injerto piel y/o desbrid. excepto por ulcera cutánea, celulitis con CC	5.551,92	266	Injerto piel y/o desbrid. excepto por ulcera cutánea, celulitis sin CC	4.354,53	1.197,39	4	4.789,56
68	Otitis media y tirs edad>17 con CC	2.087,72	69	Otitis media y tirs edad>17 sin CC	1.722,57	365,15	13	4.746,95
166	Apendicitomía sin diagnostico principal complicado con CC	5.308,32	167	Apendicitomía sin diagnostico principal complicado sin CC	3.100,03	2.208,29	2	4.416,58
312	Procedimientos sobre uretra, edad>17 con CC	3.485,84	313	Procedimientos sobre uretra, edad>17 sin CC	2.478,69	1.007,15	4	4.028,60
308	Procedimientos menores sobre vejiga con CC	5.471,40	309	Procedimientos menores sobre vejiga sin CC	3.525,31	1.946,09	2	3.892,18
372	Parto vaginal con complicaciones	2.102,28	373	Parto vaginal sin complicaciones	1.917,98	184,3	21	3.870,29
406	Trast. mieloproliferativo o neo. mal difer. con Proc. quirúrgico mayor con CC	11.385,21	407	Trast. mieloproliferativo o neo. mal difer. con Proc. quirúrgico mayor sin CC	7.557,91	3.827,30	1	3.827,30
94	Neumotórax con CC	3.669,73	95	Neumotórax sin CC	2.395,14	1.274,59	3	3.823,77
221	Procedimientos sobre la rodilla con CC	3.705,36	222	Procedimientos sobre la rodilla sin CC	3.091,85	613,51	6	3.681,06
796	Revascularización extremidad inferior con CC	12.958,87	797	Revascularización extremidad inferior sin CC	9.393,08	3.565,79	1	3.565,79
92	Neuropatía intersticial con CC	3.669,03	93	Neuropatía intersticial sin CC	3.013,02	656,01	5	3.280,05
889	Convulsiones edad > 17 con CC	2.959,84	890	Convulsión edad > 17 sin CC	2.527,04	432,8	7	3.029,60

GRD	GRD con complicaciones o comorbilidad	Coste € con CC	GRD	GRD sin complicaciones ni comorbilidad	Coste € sin CC	Dif. coste CC	Episodios	Total €
398	Trastorno de s. reticuloendotelial e inmunitarios con CC	4.091,29	399	Trastorno de s. reticuloendotelial e inmunitarios sin CC	3.390,05	701,24	4	2.804,96
168	Procedimientos sobre boca con CC	3.382,40	169	Procedimientos sobre boca sin CC	2.689,75	692,65	4	2.770,60
274	Procesos malignos de mama con CC	4.440,31	275	Procesos malignos de mama sin CC	3.093,73	1.346,58	2	2.693,16
259	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna con CC	4.700,71	260	Mastectomía subtotal por neoplasia maligna sin CC	3.852,32	848,39	3	2.545,17
272	Trastornos mayores de piel con CC	6.199,32	273	Trastornos mayores de piel sin CC	4.957,39	1.241,93	2	2.483,86
16	Trastornos cerebrovasculares no específicos con CC	5.381,44	17	Trastornos cerebrovasculares no específicos sin CC	3.095,25	2.286,19	1	2.286,19
132	Aterosclerosis con CC	4.294,17	133	Aterosclerosis sin CC	3.570,30	723,87	3	2.171,61
135	Trastornos cardíacos congénitos y valvulares edad>17 con CC	2.997,42	136	Trastornos cardíacos congénitos y valvulares edad>17 sin CC	2.472,52	524,9	4	2.099,60
223	Proc. mayores hombro/codo, u Otros Procedimientos extr. superior con CC	3.480,53	223	Proc. hombro, codo o antebrazo, exc. Proc. mayor de articulación sin CC	3.357,43	123,1	17	2.092,70
325	Signos y síntomas de riñón y tracto urinario edad>17 con CC	2.711,13	326	Signos y síntomas de riñón y tracto urinario edad>17 sin CC	2.096,57	614,56	3	1.843,68
348	Hipertrofia prostática benigna con CC	2.692,31	349	Hipertrofia prostática benigna sin CC	1.799,16	893,15	2	1.786,30
650	Cesárea de alto riesgo con CC	5.025,06	651	Cesárea de alto riesgo sin CC	4.314,83	710,23	2	1.420,46
370	Cesárea, con complicaciones	3.584,00	371	Cesárea, sin complicaciones	3.434,57	129,44	10	1.294,37
83	Traumatismo torácico mayor con CC	3.321,44	84	Traumatismo torácico mayor sin CC	2.089,61	1.231,83	1	1.231,83
334	Procedimientos mayores sobre pelvis masculina con CC	6.945,96	335	Procedimientos mayores sobre pelvis masculina sin CC	6.341,30	604,66	2	1.209,32
177	Úlcera péptica no complicada con CC	4.076,23	178	Úlcera péptica no complicada sin CC	3.016,41	1.059,82	1	1.059,82
328	Estenosis uretral edad>17 con CC	3.385,00	329	Estenosis uretral edad>17 sin CC	2.335,91	1.049,09	1	1.049,09
306	Prostatectomía con CC	4.085,33	307	Prostatectomía sin CC	3.294,89	790,44	1	790,44
257	Mastectomía total por neoplasia maligna con CC	5.762,02	258	Mastectomía total por neoplasia maligna sin CC	5.395,24	366,78	2	733,56
346	Neoplasia maligna, aparato genital masculino, con CC	4.396,73	347	Neoplasia maligna, aparato genital masculino, sin CC	4.032,59	364,14	2	728,28
46	Otros Trastornos del ojo edad>17 con CC	3.674,49	47	Otros Trastornos del ojo edad>17 sin CC	3.041,81	632,68	1	632,68
444	Lesiones de localización no especificada o múltiple edad>17 con CC	2.497,38	445	Lesiones de localización no especificada o múltiple edad>17 sin CC	1.944,97	552,41	1	552,41
						TOTAL	1.163	1.458.866,09



UNIVERSIDAD
POLITECNICA
DE VALENCIA