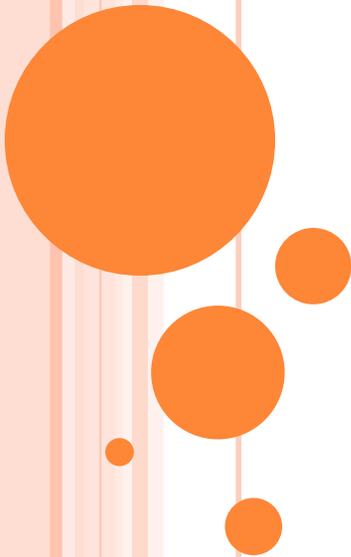


**PROGRAMA DE DETECCION TEMPRANA  
DE HEPATOCARCINOMA EN  
POBLACION DE RIESGO MEDIANTE LA  
APLICACIÓN DE UNA VIA CLINICA**





Juan Pablo Albanés Beltrá MD

**Martín Emilio Romero**, MD. EAH, EAM, MSc. [martin.romero@salutia.org](mailto:martin.romero@salutia.org)

**Víctor Idrovo MD Esp**, Hepatólogo clínico y de trasplantes, servicio de gastroenterología y hepatología, servicio de trasplantes, hospital universitario Fundación Santa fe, Bogotá. [idrovo@doctor.com](mailto:idrovo@doctor.com)

**Javier Romero MD Esp**. Medico Radiólogo Oncólogo. Hospital Universitario Fundación Santa fe, Bogotá. [javieraromero@yahoo.com](mailto:javieraromero@yahoo.com)

## CIFRAS GLOBALES

- El carcinoma Hepatocelular (HCC) representa alrededor del 85-90 % de todos los cánceres primarios del hígado, la sexta causa más frecuente de cáncer, y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer .
- Anualmente se diagnostican entre 600.000 a 1.000.000 personas y muere una cifra similar.
- Tasas de sobre vivencia entre el 3 al 5% a 5 años.
- Los hombres son más propensos a desarrollar HCC que las mujeres.



# EPIDEMIOLOGIA COLOMBIA

- En Colombia la incidencia de HCC es baja
- Se clasifica como una zona de muy baja incidencia, con aproximadamente 5 casos por 100.000 habitantes.
- La incidencia de factores de riesgo como la hepatitis B y C se encuentra en aumento y esto podría significar un aumento de la incidencia de tumores de hígado en nuestro medio en los próximos años.



# IMPLICACIONES ECONÓMICAS

- En EEUU, el HCC implica costos anuales aproximados de US \$ 454 millones.
- Aproximadamente US \$ 32.907 por paciente



# PRONOSTICO

- Altas tasas de mortalidad.
- Pronóstico sombrío, en etapas avanzadas de la enfermedad.
- En estadios intermedios es frecuente la presentación de recurrencia, posterior a la resección completa de la lesión que varía entre el 55% al 100% de los casos.



# TAMIZAJE

- El objetivo del tamizaje es reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida a través de la reducción de la incidencia de cáncer avanzado.
- El HCC sintomático rara vez responde adecuadamente al tratamiento conservador
- Es necesario realizar intervenciones
  - Evitar los riesgos de desarrollar HCC; enfermedades virales.
  - Diagnóstico temprano; cuando los tratamientos curativos aun son posibles y pueden significar mejores resultados.



# TIPOS DE PROGRAMAS DE TAMIZAJE PARA HCC

- Tamizaje global; donde exista una alta incidencia del tumor. (poco estudiado)
- Búsqueda de casos en personas con alto riesgo de desarrollar HCC



# OBJETIVO

- El objetivo de este trabajo es diseñar una vía clínica capaz de homogenizar el proceso de vigilancia de HCC entre la población con factores de riesgo para su desarrollo, promoviendo el trabajo interdisciplinario y buscando la satisfacción del paciente y su familia con la información recibida y evaluar su impacto en términos económicos aplicados a la población de Colombia.



# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- El objetivo del trabajo es construir un modelo de vigilancia para pacientes con riesgo de desarrollar Hepatocarcinoma, teniendo como base un grupo de enfermedades reconocidas a nivel internacional como factores de riesgo y evaluando el impacto económico en Colombia.



# PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- La pregunta de investigación está basada en construir este modelo para lograr resultados exitosos en el contexto colombiano y determinar mediante simulación una evaluación económica de esta intervención.



# PROPÓSITO

Desarrollo de una estrategia de vigilancia para la detección temprana de HCC, dentro del contexto de salud Colombiano, dado que el pronóstico actual de estos pacientes está directamente determinado por el estado clínico de su detección, obteniéndose mejores resultados en estadios preclínicos.



# PROPÓSITO

- La realización de un modelo económico podría brindar mayores herramientas para su consideración.



# OBJETIVOS

- Desarrollar una estrategia de vigilancia de Hepatocarcinoma dentro de la población de riesgo.
  - Obtener mediante revisión de literatura la mejor evidencia posible en materia de detección temprana de HCC.
  - Diseñar una propuesta de vigilancia en base a la evidencia y la opinión de un grupo de expertos en el tema.
- Realizar un modelo económico para la evaluación de una estrategia de Vigilancia propuesta para Hepatocarcinoma en Colombia.



# METODOLOGÍA

La metodología de trabajo se realiza en tres etapas.

- 1- Búsqueda sistemática de literatura.
- 2- Propuesta de método de vigilancia basado en la evidencia y consenso con un grupo de expertos nacionales
- 3- Una evaluación económica de esta propuesta.



# REVISIÓN DE LITERATURA

- El propósito de esta metodología es obtener el mejor grupo de documentos que permitan soportar el desarrollo de una estrategia de vigilancia, adaptada al contexto nacional.



# REVISIÓN DE LITERATURA

- Bases de datos, EMBASE y MEDLINE,
- Descriptores MESH: Carcinoma, Hepatocellular / di [Diagnosis] / Screening, Tumor Markers, Biological / bl [Blood], Carcinoma, Hepatocellular / ec [Economics], [Liver Neoplasms / di [Diagnosis] "Early"[AllFields] AND "Detection"[AllFields] AND [AllFields]). Sin restricciones de lenguaje, ni geográficas.



# REVISIÓN DE LITERATURA

- La búsqueda inicial arroja un total de 1200 artículos.
- Se aplican filtros adicionales para edad dirigidos a la población adulta, y se realizan revisiones pares independientes (JA y MR) de los títulos y resúmenes
- Se aplican escalas de evaluación de calidad de evidencia y se orientan a programas o métodos de screening, evaluaciones económicas, revisiones sistemáticas y guías.
- Resultado final 45 artículos, de los cuales se extrae la información para la construcción del modelo de vigilancia para Colombia.



# CLASIFICACIÓN DE EVIDENCIA

- Se utiliza el sistema del SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN) para la clasificación de las publicaciones por niveles de evidencia y grados de recomendación.



MÉTODO DE VIGILANCIA BASADO EN LA  
EVIDENCIA Y CONSENSO CON UN GRUPO  
DE EXPERTOS.



- La revisión de literatura permite obtener una base para realizar una propuesta de vigilancia, esta propuesta es conformada por los autores, y revisada por un grupo de expertos nacionales.
- El trabajo se desarrollo mediante evaluación integral para cada una de las propuestas.



- Las reuniones contaron con un equipo interdisciplinario, realizadas en la sede de la fundación Santa fe, en Bogotá.
- Dr. Víctor Idrovo, Hepatólogo.
- Dr. Javier Romero, Radiólogo Oncólogo
- Dr. Carlos Vargas, Oncólogo



# EVALUACIÓN ECONÓMICA

- Se realizó una evaluación económica completa tipo determinístico mediante el diseño de un modelo de Markov que permite simular dos cohortes.
  - Sometida a un programa de vigilancia mediante el uso combinado de Alfetoproteína y ecografía bimensual
  - Esquema actual de seguimiento.
- Evaluando su costo-efectividad.



# COMPARATIVOS

- La comparación se realiza al aplicar la vía clínica propuesta frente al manejo actual en 100 pacientes con una edad de inicio de 30 años considerados con riesgo (cirrosis, portadores de HBV y/o portadores de HCV) en un horizonte de tiempo de 30 años analizando como desenlace los años de vida salvados (LYs) desde la perspectiva del tercero pagador para Colombia a precios de 2009.



# MODELO

- Se diseñó un modelo de Markov simulando la historia natural de la enfermedad y comparando los dos brazos (aplicación de la vía clásica y statu quo) hasta la muerte de los pacientes.



# PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN

- Fueron obtenidas de los estudios clínicos donde se incorpora la estrategia y los datos epidemiológicos de la historia natural de la enfermedad, estos fueron avalados por un grupo de expertos.

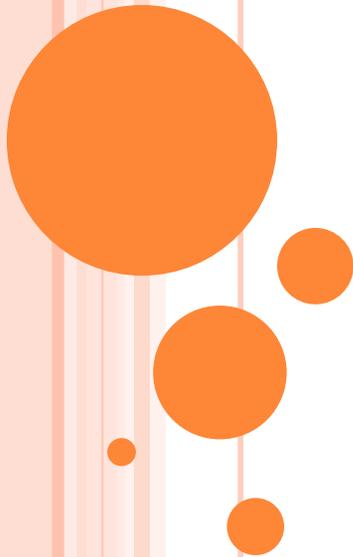


# COSTOS

- Los costos del modelo fueron estimados para cada uno de los nodos a precios de 2009 según usos y costos del mercado, incluyendo la perspectiva del tercero pagador.
- Las fuentes de los costos son fuentes oficiales, excepto los costos generales de trasplante que fueron obtenidos por un grupo de expertos de una unidad de trasplante.



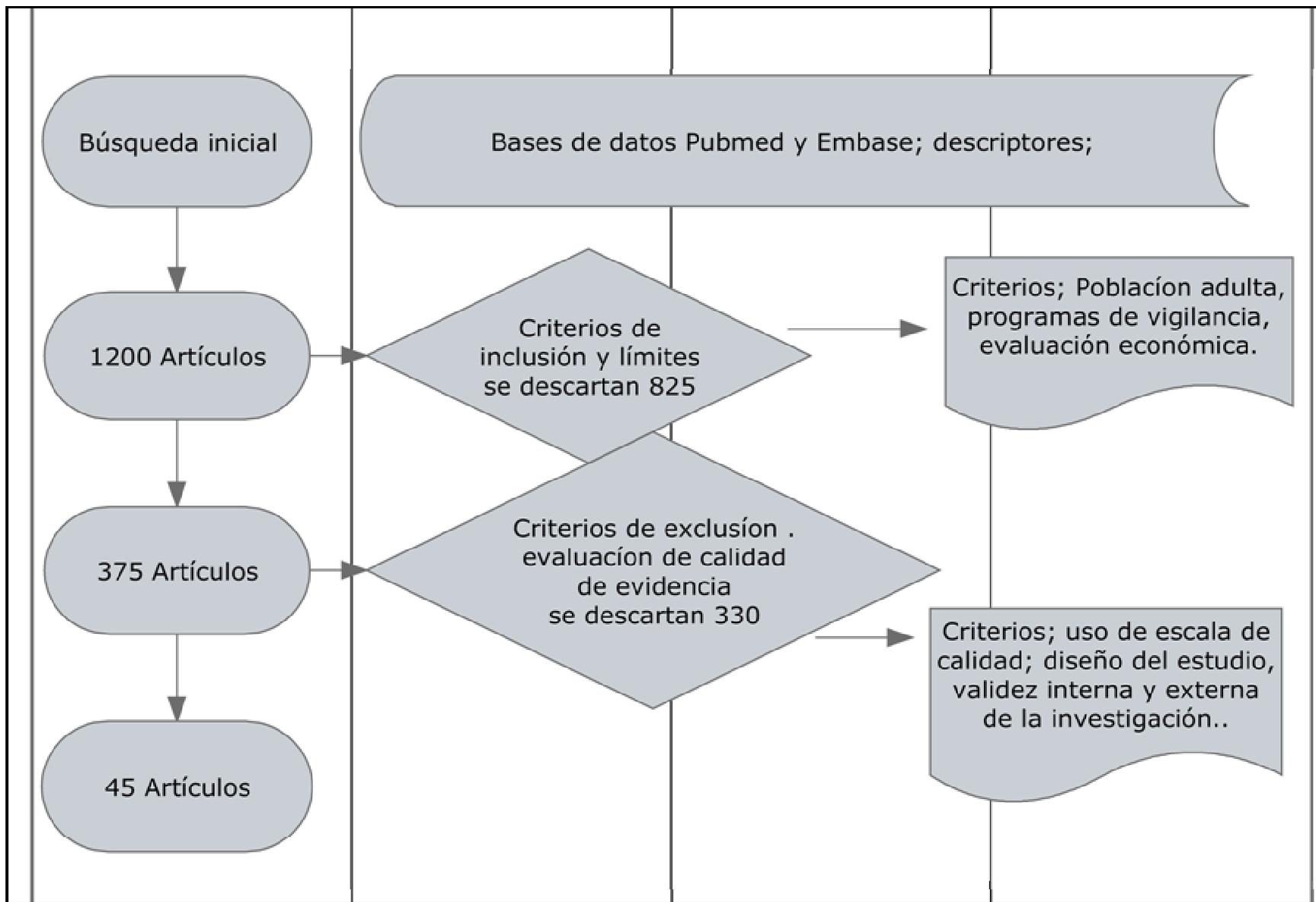
# RESULTADOS



# REVISIÓN DE LITERATURA

- La revisión de literatura permite obtener 45 publicaciones con información relevante sobre programas de vigilancia de HCC en diferentes poblaciones.





Diseño de estudio	Nivel de evidencia (SIGN)‡	Grado de recomendación	Numero de estudios
ECCA	1+	A	1
RS- ECCA	1-	A	1
CYC	2++	B	8
CYC	2+	C	7
CYC- SESGO	2-	C D	20
NO ANALITICOS	3	D	6
OP EXPERTO	4	D	2
Totales			45

‡ SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK

## FACTORES DE RIESGO

- La Hepatitis B (HB) es un marcador de riesgo para HCC sin embargo en los últimos años esta visión se ha trasladado hacia otros marcadores.
- Un gran estudio de cohorte en Taiwán demuestra que es más probable desarrollar HCC en pacientes con Ag e positivo para VHB (HB e Ag) que aquellos con serología negativa.



## FACTORES DE RIESGO

- La infección crónica por VHC es otro riesgo principal para el desarrollo de HCC mediante la promoción de la fibrosis y la cirrosis.
- En general transcurren más de dos décadas de infección por VHC para el desarrollo de HCC y el riesgo aumenta de forma exponencial si se desarrolla fibrosis avanzada o cirrosis.
- Se ha comprobado que el tratamiento con inmunomoduladores no representa una mejor para el riesgo del desarrollo de HCC



# FACTORES DE RIESGO

- Alcohol
- Obesidad
- Síndrome metabólico (NASH)



## OTROS FACTORES DE RIESGO

- Otros factores de riesgo menos frecuentes incluyen la exposición a la Aflatoxina, la hemocromatosis hereditaria, la deficiencia de  $\alpha$ 1 Antitripsina, historia familiar de HCC y tratamiento antidiabético en paciente con enfermedad crónica hepática.



# PRUEBAS DE TAMIZAJE

- Características: sensibilidad y especificidad, simplicidad, bajo costo y aceptables por la población
- La vigilancia para HCC es viable por varias razones, la mas importante es debido a que en la mayor de los casos ocurre en población de riesgo bien definida.



# PRUEBAS

- Séricas y radiológicas.
- $\alpha$  feto proteína (AFP).
- Nuevos marcadores han sido propuestos como los niveles de desgammacarboxyprotrombina (DCP)



# AFP

- VPP 98%, ubicando adecuadamente a la mayor  de los pacientes con una prueba negativa dentro del grupo sin cáncer.
- Baja sensibilidad, tumores sin secreción de AFP.



# PRUEBAS RADIOLÓGICAS

- Ecografía. No invasiva, inocua, económica, versátil.
- Operador y Tecnología dependiente.
- Dependiente de las características físicas del paciente y del tamaño del tumor.
- Sensibilidad entre el 58 y el 78%.
- Especificidad es mayor del 90% cuando se usa como una prueba de tamizaje.
- Alto valor predictivo positivo y negativo.



# RADIOLOGÍA ESPECIAL

- La tomografía computada y la resonancia magnética no tienen un rol específico en la primera línea del tamizaje.
- Segunda línea.

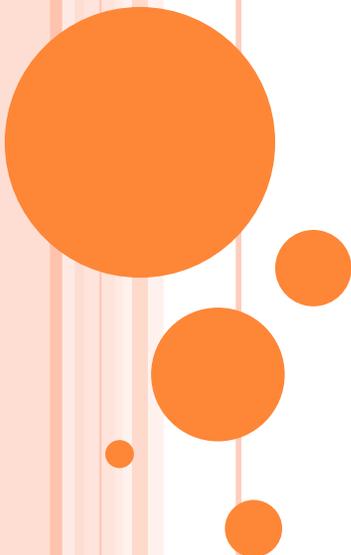


# HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD E INTERVALO DE TAMIZAJE.

- El conocimiento de la historia natural de la enfermedad es esencial para determinar el periodo óptimo de la vigilancia.
- La mayoría de los estudios han medido el tiempo medio del desarrollo del HCC en aproximadamente 12 meses
- Intervalos de 6 a 12 meses



**PROPUESTA DE ESTRATEGIA DE  
VIGILANCIA  
VÍA CLÍNICA**



## VIA CLINICA. FUNDAMENTO

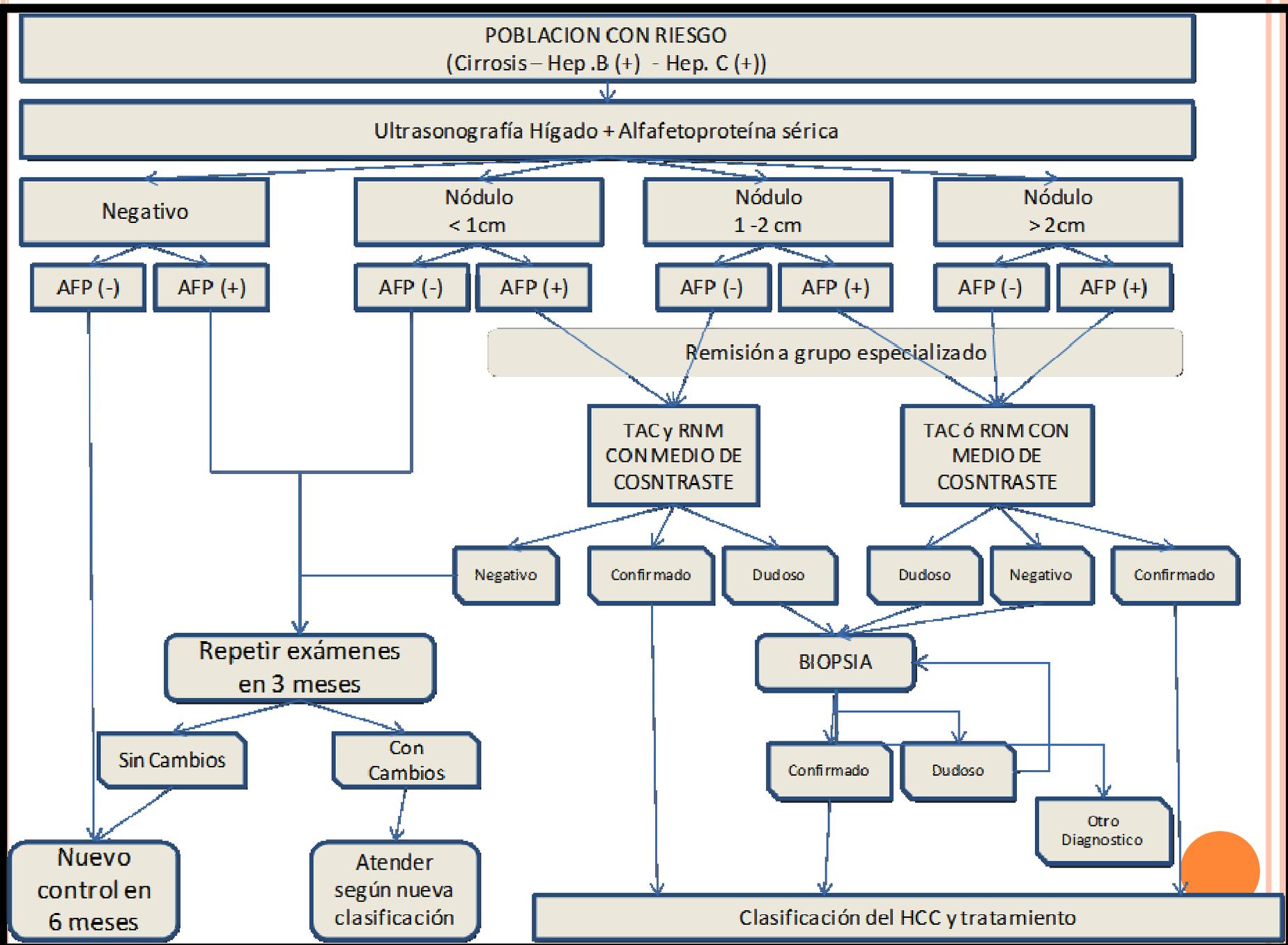
- Los métodos realizados con una evidencia sostenible, demuestran una reducción significativa en la mortalidad por HCC, utilizando ecografía y Alfafetoproteína bianual.



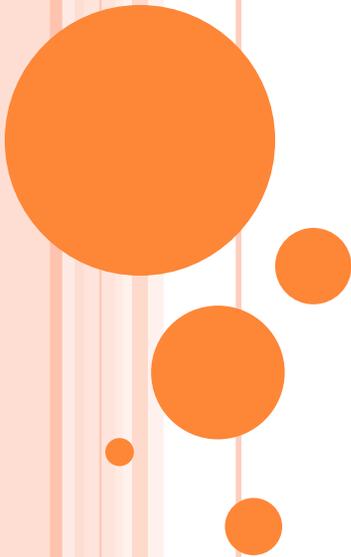
# PROTOCOLO INICIAL

- **Criterios de inclusión:**
- 1. Con diagnóstico de Cirrosis.
- 2. Con diagnóstico de Hepatitis B mediante confirmación con pruebas de Ensayo inmunoenzimático (HBsAg, HBsAg, HBsAb, HBcAb, HBeAg, HBeAb) o PCR.
- 3. Con diagnóstico de Hepatitis C comprobada con Ensayo inmuno enzimático o PCR.

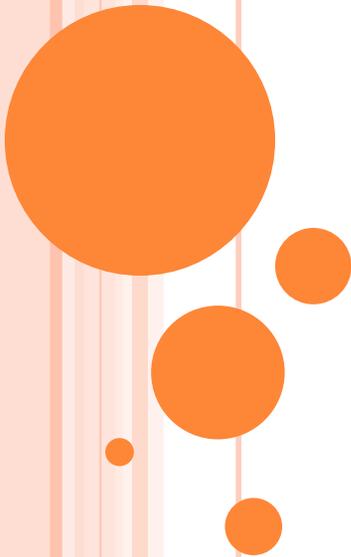




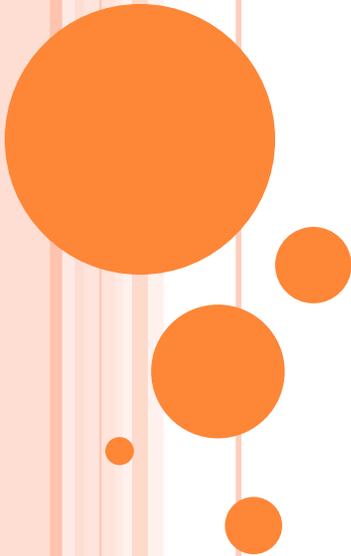
# SEGUIMIENTO



# EVALUACIÓN



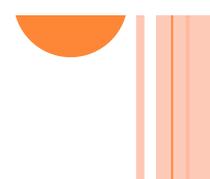
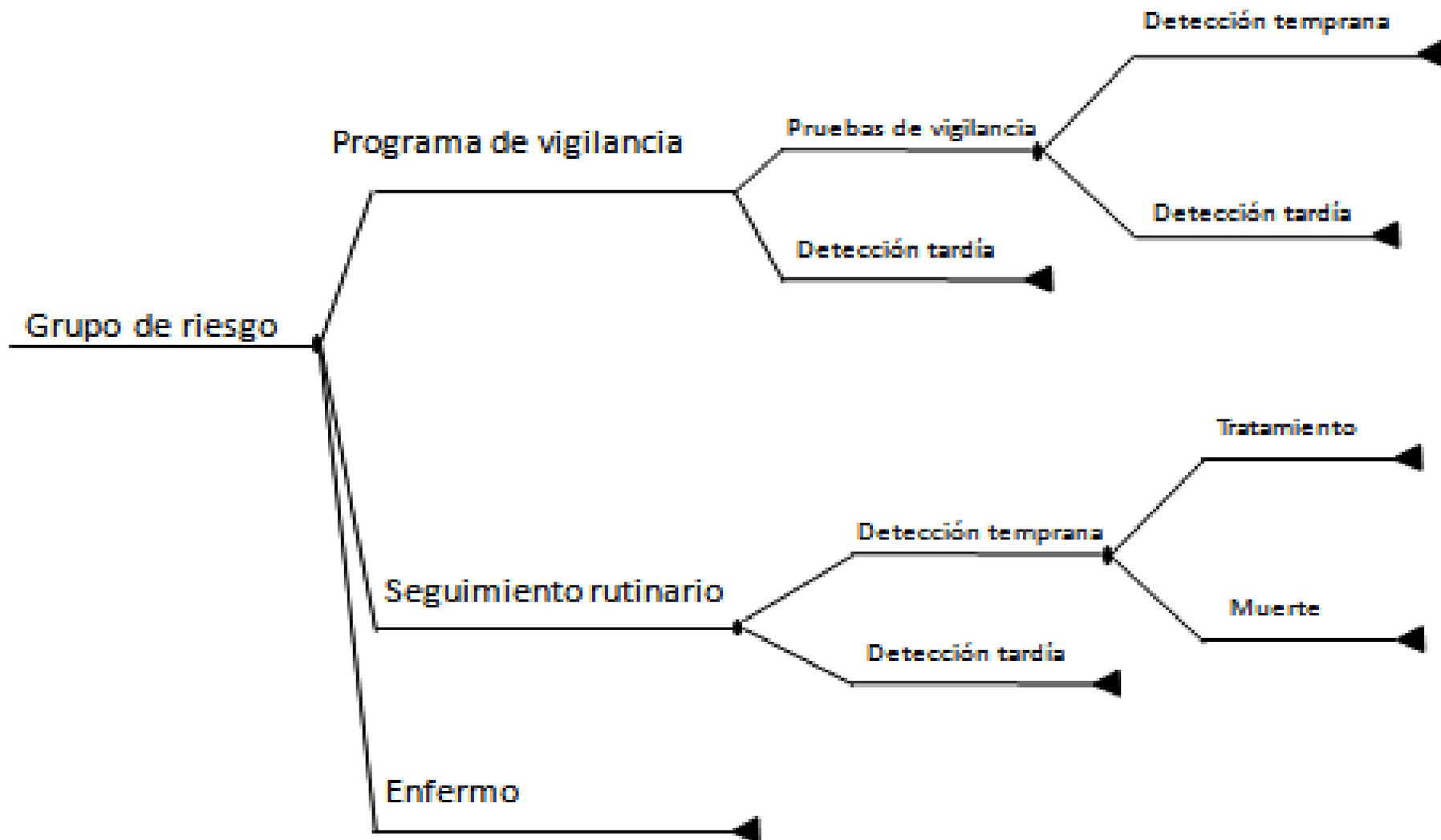
# EVALUACIÓN ECONÓMICA



## DISEÑO.

- Se diseñó un modelo de Markov para simular la evolución de los pacientes hasta su muerte.





# MODELO

- Se analiza el modelo en un horizonte de tiempo de 30 años con edad de inicio de 30 años de una cohorte hipotética de 100 pacientes para cada uno de los brazos (bajo esquema de vigilancia y sin esquema de vigilancia o método actual de seguimiento)



# COSTOS

- Los costos del modelo fueron estimados para cada uno de los nodos a precios de 2009 según el mercado.
- Perspectiva del tercero pagador, utilizando como base de referencia el decreto 2423 de 1996 de la república de Colombia, actualizado al año 2009, bases de datos para confrontar y opinión de expertos en el caso del manejo general de trasplantes.



<i>INTERVENCIONES</i>	<i>Costos</i>
Pruebas de vigilancia †	\$ 107.600,0
Pruebas dinámicas <i>f</i>	\$ 1.823.000,0
Biopsia	\$ 319.500,0
Manejo medico ‡ λ	\$ 90.100.000,0
Manejo paliativo	\$ 2.000.000,0
Manejo quirúrgico ‡	\$ 103.240.000,0
Manejo pos quirúrgico ‡	\$ 5.987.200,0

† AFP y ecografía semestral.

*f* TAC o RM con medio de contraste.

‡ Estimados en base a un año.

λ Incluye tratamiento farmacológico.

Fuente SOAT 2009, grupo de expertos en trasplante.



# PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN

- Las probabilidades de transición fueron obtenidas de la revisión de la literatura y avaladas por el grupo de expertos, se exponen en el siguiente cuadro.



Probabilidades de transición			
	GRUPO DE VIGILANCIA	SEGUIMIENTO RUTINARIO	Fuente
ESTADIO I (SUBCLINICO)	60,5	0	1
ESTADIO II	13,9	37,7	1
ESTADIO III	25,5	62,7	1
TRATAMIENTO			
QUIRURGICO	46,5	7,5	1, 2
TACE PEI	32,6	41,8	1, 2
CONSERVADOR	20,9	50,7	1, 2
SOBREVIDA AÑOS			
1	65,9	31,2	1
2	59,9	7,2	1
3	52,6	7,2	1
4	52,6	0	1
5	46,4	0	1

#### Referencias

- 1 - Zhang, B.H., B.H. Yang, and Z.Y. Tang, Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res ClinOncol*, 2004. 130(7): p. 417-22.
- 2 - Trevisani, F., et al., Semiannual and annual surveillance of cirrhotic patients for hepatocellular carcinoma: effects on

## ANALISIS.

- Se analiza para el caso base un grupo de 100 pacientes en cada brazo, con una edad de inicio de 30 años en un horizonte temporal de 30 años, aplicando una tasa de descuento del 3%.
- Extrapolando las proporciones de mortalidad obtenidas en el estudio al número de casos previstos, se estimó el número de años de vida salvados (AVS) con la aplicación del programa de vigilancia.



## ANALISIS.

- Se utilizó el número LY`s como medida de efectividad debido a su sensibilidad para valorar el impacto de las intervenciones en la mortalidad.
- Esperanza de vida para Colombia (72 años).
- Los resultados fueron sometidos a un análisis de sensibilidad univariado modificando el horizonte temporal y la tasa de descuento.



# RESULTADOS

- El costo para el brazo con vía clínica de vigilancia para HCC es de COP\$1.827.194.565 (US\$1`495,548)
- En el brazo sin vigilancia es de COP\$964.065.795 (US\$ 798,714).



# COSTOS TOTALES DEL MODELO ECONÓMICO

	Costos (pesos)	
	Sin descontar	Descontado
Población con riesgo		
Programa de vigilancia	\$ 2.799.767.040	\$ 1.827.194.565
Seguimiento de rutina	\$ 1.217.728.050	\$ 964.065.795



# MUERTE

- Con el programa de vigilancia se presentan 34 muertes por la enfermedad frente a 41 muertes sin el programa de vigilancia, Con una esperanza de vida de 72 años para Colombia, la cantidad de años de vida salvados serán 300.72 (LYs)



# MUERTES EVALUADAS DEL MODELO ECONOMICO PARA AMBOS BRAZOS DE INTERVENCIÓN

	muertes	
población en riesgo	sin descontar	descontado
Programa de Vigilancia	53.93	33.97
seguimiento de rutina	64.14	41.13



# INCREMENTAL COST-EFFECTIVENESS RATIO

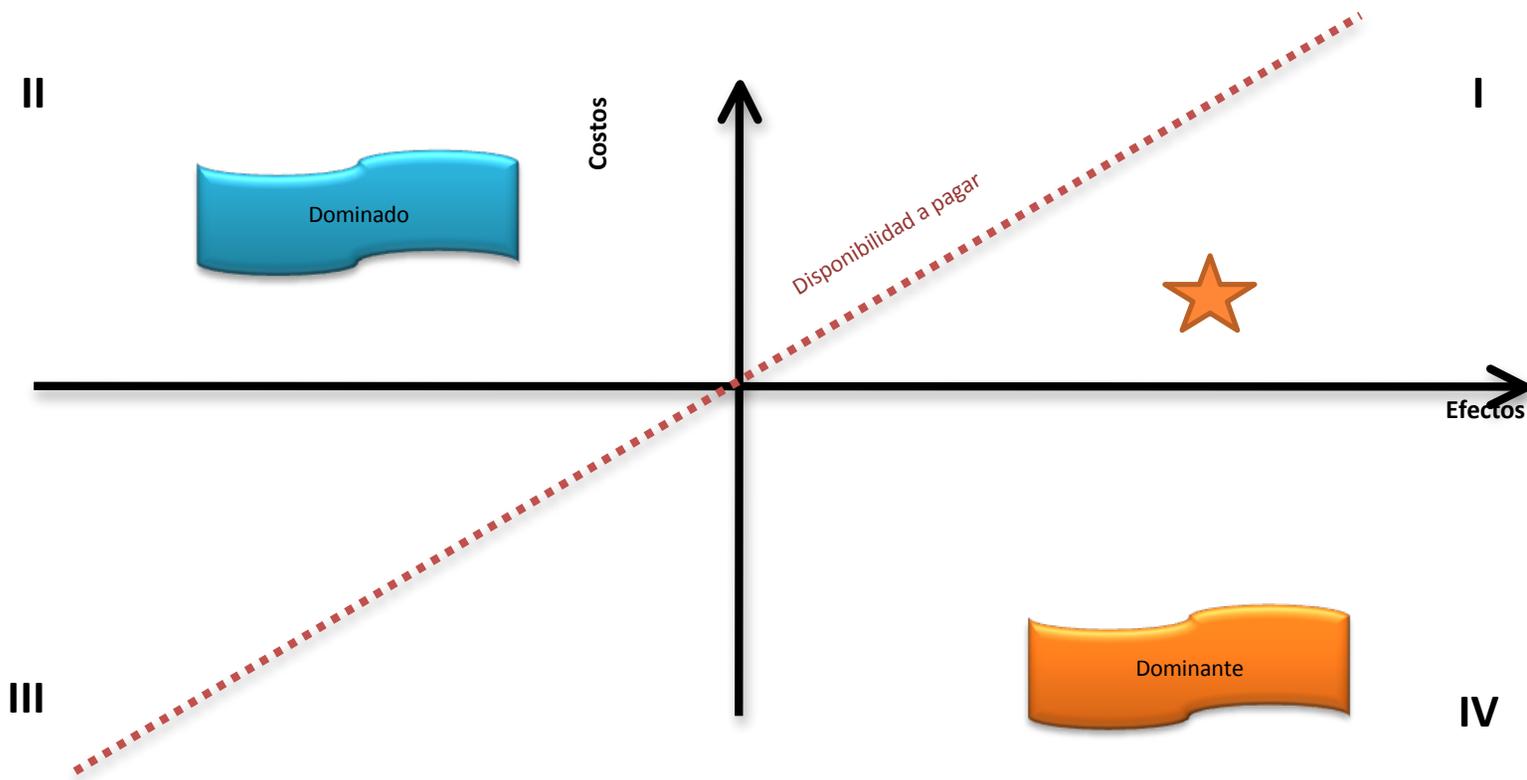
- ICER; 1,438 U\$ por año de vida salvado.
- Costo efectiva.
  - PIB Per cápita para Colombia 2007 (Publicado por el Banco Mundial 2009) US\$8,587
  - PIB Per cápita promedio por Departamentos de Colombia 2007 (Publicado por el Banco de la República de Colombia) US\$ 3,945



# ANALISIS SEGÚN DRUMMOND

- Realizando el análisis de acuerdo al modelo de Drummond la aplicación de la vía clínica se encuentra en el cuadrante I por debajo de la línea de la disponibilidad de pagar basado en el PIB Per cápita.
- Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice.





Drummond M, McGuire A. Economic evaluation in health care: merging theory with practice.



# ANALISIS DE SENSIBILIDAD UNIVARIADO



# ANÁLISIS UNIVARIADO. CAMBIOS EN HORIZONTE DE TIEMPO, TASA DE DESCUENTO Y COBERTURA.

Variable	Con Programa					Sin Programa			
	No descontado		Descontado			No descontado		Descontado	
Caso Base	1.403.392,0	53,9	915.887,0	34,0		610.390,0	64,1	483.241,0	41,1
Horizonte de tiempo	Costos	Muertes	Costos	Muertes		Costos	Muertes	Costos	Muertes
10años	384.108,76	12,22	319.324,91	10,29		176.408,77	14,58	143.013,00	12,09
20años	963.910,41	32,62	700.203,82	23,61		523.202,24	42,83	371.847,00	30,70
Tasa de descuento									
5,69%	1.403.392,47	53,93	654.798,22	23,69		749.601,42	64,14	339.809,69	28,95
Cobertura									
90%	1.338.013,36	54,95	872.622,76	34,69		749.601,42	64,14	483.240,89	41,13
75%	1.239.944,71	56,48	807.725,78	35,76		749.601,42	64,14	483.240,89	41,13
50%	1.076.496,94	59,03	699.564,15	37,55		749.601,42	64,14	483.240,89	41,13

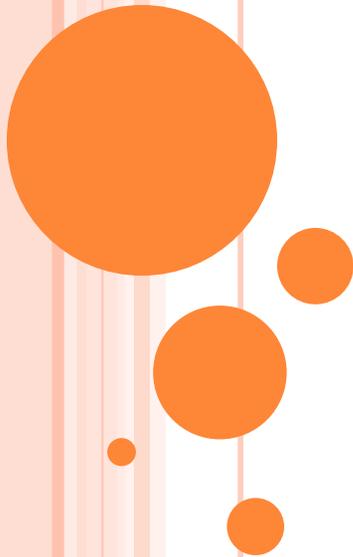
Precios en dolares (tasa 2155)

# VARIACIONES ICER EN EL ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Variable	Con programa frente a sin Programa				Resultados	
	No descontado		Descontado		AVAs	ICER
Caso Base	793,002.0	-10.21	432.646	-7.16	300.72	1,438.7
Horizonte de tiempo	Costos	Muertes	Costos	Muertes		
10 años	207,699.99	(2.36)	176,311.91	(1.81)	75.84	2,324.77
20 años	440,708.17	(10.21)	328,356.82	(7.09)	297.62	1,103.26
Tasa de descuento						
5,69%	653,791.05	(10.22)	314,988.53	(5.26)	220.80	1,426.57
Cobertura						
90%	588,411.95	(9.19)	389,381.87	(6.45)	270.71	1,438.35
75%	490,343.29	(7.66)	324,484.89	(5.37)	225.59	1,438.35
50%	326,895.53	(5.11)	216,323.26	(3.58)	150.40	1,438.35

Precios en dolares (tasa 2155)

# CONCLUSIONES



- La elaboración de la vía clínica para el tamizaje y vigilancia del HCC se ha llevado a cabo mediante el análisis de la información extraída del proceso.
- Su finalidad es servir como una herramienta útil para lograr la mejora continua del proceso, disminuir la variabilidad clínica no justificada y facilitar su evaluación periférica.



- La historia natural de la enfermedad sugiere que el intervalo para la vigilancia de pacientes con riesgo de desarrollar HCC sea de 6 meses, especialmente pacientes cirróticos donde los programas de tamizaje han demostrado mejores resultados (determinación de tamaño y focalización) que los resultados de detección clásica.



## ASPECTOS DE EQUIDAD

- Detección de un mayor de candidatos de trasplante.
- En la evaluación se debe tener en cuenta otros intervenciones terapéuticas.
- Nuevas moléculas sintéticas.



## CONCLUSIONES

- La aplicación de un método de vigilancia con Alfafetoproteína y ecografía bianual es costo efectivo, de acuerdo a nuestro modelo.
- Es recomendable la aplicación de la vía clínica evaluada por su costo efectividad teniendo en cuenta los años de vida ganados como desenlace, dentro del contexto de salud colombiano, desde la perspectiva del tercero pagador.

