

# Análisis de costes de dos estrategias para el cribado del VHC: determinación de carga viral directa vs. test de anticuerpos anti-VHC

YANES SÁNCHEZ P<sup>1</sup>, RAMOS DIAZ R<sup>1</sup>, GARCÍA GIL S<sup>2</sup>, HERNÁNDEZ GUERRA M<sup>3</sup>, NAZCO CASARIEGO J<sup>2</sup>, MORALES ARRAEZ D<sup>3</sup>, GUTIÉRREZ NICOLÁS F<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Fundación Canaria de Investigación Sanitaria (FUNCANIS) (España)

<sup>2</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (España)

<sup>3</sup> Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (España)

Fecha de recepción: 28/09/2018 - Fecha de aceptación: 03/12/2018

## RESUMEN

El virus de la hepatitis C (VHC) supone un grave problema de salud a nivel mundial. Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que es una patología susceptible de ser erradicada gracias a los nuevos avances terapéuticos. Sin embargo, la carencia de estrategias que permitan cribar y diagnosticar a la población de una manera cómoda y sencilla nos sitúa aún, lejos del objetivo planteado.

Objetivos: Comparar los costes del cribado poblacional para la infección por el VHC mediante dos métodos basados en un test gota de sangre seca en papel (GSSP).

Métodos: Análisis de minimización de costes comparando los gastos derivados del cribado poblacional de VHC empleando dos estrategias. Estrategia 1: detección de Ac-VHC y posterior identificación de infección viral activa (ARN viral) en los pacientes con anticuerpos VHC positivos. Estrategia 2: determinación directa de infección viral activa (ARN viral) a

toda la población del cribado.

Resultados: La determinación de Ac-VHC supone un coste de 5,5 € y la determinación de ARN viral activo 11,2 €. Para un cribado poblacional sobre 100 pacientes, con una incidencia de infección del 1% los costes fueron de 564,0 € para la estrategia 1 y de 1.121 € de la estrategia 2. Sobre una población con una incidencia de infección del 70% los costes ascendieron a 1.337,1 € para la estrategia 1 mientras que los de la estrategia 2 se mantuvieron en 1.121€. Se estimó que el coste de ambas estrategias se iguala cuando la incidencia de infección es superior al 50,6% .

Conclusiones: Con nuestro estudio hemos puesto de manifiesto que a pesar de que la determinación directa de la viremia resulta más costosa que la identificación Ac-VHC, en poblaciones de alto riesgo donde se estime una elevada incidencia de infectados, el cribado mediante medida de la viremia de forma directa, tiene un impacto económico final menor.

Palabras clave: **Hepatitis C, DBS, ARN viral, PCR a tiempo real.**

## Cost analysis of two different HCV virus screening strategies: direct measurement of viral load vs. detection of antibodies anti-HCV+

### SUMMARY

The hepatitis C virus (HCV) is a global health problem. The World Health Organization (WHO) currently considers hepatitis C a pathology that can be eradicated thanks to recent therapeutic developments. However, there is still room for improvement with regards to screening and diagnosis strategies that allow HCV elimination.

Purpose: To evaluate and compare the costs of two different HCV screening

strategies through using dried blood samples on paper as a method of evidence collection.

Methods: Cost minimization analysis of two different screening strategies in populations with different HCV incidence rates. Strategy 1: detection of antibodies anti-HCV+ and following viral RNA measurement in those patients with a positive result in serological study. Strategie 2: direct measurement of viral RNA to all the patients.

Results: The total cost for serological test was 5.5 € and 11.2 € for direct measurement of viral RNA. The mean total cost for strategy 1 was 564.0 € for an incidence rate of 1% and 1,337.1 € for an incidence of 70%. The mean total cost for strategy 2 was 1,121 € for an incidence rate of 1% and still the same value for an incidence of 70%. Both strategies have the same costs when the incidence is higher than 50.6%.

Conclusion: Despite serological test is cheaper than direct measurement of viral RNA, our study shows that at risk populations, the strategy 2, direct measurement of viral load, is a less expensive alternative for screening tests.

Key Words: **Hepatitis C, DBS, viral RNA, real time PCR.**

## INTRODUCCIÓN

La reciente aparición de los nuevos fármacos antivirales de acción directa para el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C (VHC), con tasas de curación próximas al 95%, ha permitido comenzar a hablar sobre la posibilidad de erradicar esta enfermedad. A diferencia de lo que sucede en otras infecciones que han sido eliminadas gracias al empleo de vacunas, en el caso del VHC la potencial erradicación no está basada en el empleo de las mismas, sino en el tratamiento de todos los pacientes infectados, siendo la identificación de estos pacientes, la principal barrera para lograr esta erradicación. Se estima que de los 70 millones de infectados a nivel mundial (1% de la población) únicamente el 20% de ellos son conedores de su enfermedad. Ante esta situación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha posicionado elaborando un plan de cribado poblacional que tiene como objetivo diagnosticar al 90% de los infectados antes del año 2030<sup>1</sup>.

A pesar del valor estimado (1%) de población mundial infectada, se sabe que la distribución de la enfermedad no es homogénea, existiendo subgrupos poblacionales de alto riesgo, como los usuarios de drogas intravenosas donde la prevalencia de la enfermedad es próxima al 70%<sup>2</sup>. Estos grupos de riesgo se han transformado en reservorios naturales de la infección, por lo que son considerados como una diana específica sobre la que focalizar las políticas de cribado y tratamiento.

Con el objetivo de lograr la erradicación del VHC y en concordancia con la OMS, España ha instaurado el "Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)"<sup>3</sup>. Este plan se centra en la búsqueda de nuevas redes de comunicación y en el desarrollo de métodos de cribado que sean sencillos, económicos y eficaces. Entre ellos, los test basados en una gota de sangre seca en papel (GSSP) se han posicionado como los ideales para el cribado en estas poblaciones de riesgo por su sencillez y bajo coste. Esto se debe a que los test de GSSP no requieren de un personal especializado para la toma de muestras ni de ningún tipo de infraestructura para su alma-

cenamiento, y además, el coste de los mismos permite su utilización masiva.

El objetivo principal de nuestro estudio ha consistido en comparar los costes derivados del diagnóstico del VHC mediante dos métodos basados en un test GSSP; un análisis para la identificación de anticuerpos anti-VHC y posterior identificación de ARN viral frente al análisis directo de ARN viral a todos los pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis de minimización de costes comparando los gastos directos derivados del cribado poblacional del VHC empleando dos estrategias, desarrolladas previamente en nuestro laboratorio<sup>4</sup>:

Estrategia 1: detección de Ac-VHC y posterior identificación de infección viral activa (ARN viral) en los pacientes con anticuerpos VHC positivos.

Estrategia 2: determinación directa de infección viral activa (ARN viral) a toda la población del cribado.

La muestra de sangre utilizada para la detección de Ac-VHC y de ARN viral se obtuvo a partir de GSSP<sup>4,5</sup>. Para la estimación de los costes únicamente fueron incluidos los costes directos de adquisición del material necesario para la realización de las determinaciones (Tabla 1). La calculadora se diseñó en el soporte informático EXCEL<sup>®</sup>.

Se realizó un análisis de sensibilidad de tipo determinístico, con el fin de identificar la influencia que ejerce el porcentaje de pacientes positivos en Ac-VHC sobre el coste de la determinación. Para ello, se establecieron potenciales escenarios sobre una población de estudio de 100 individuos:

Escenario 1: porcentaje de pacientes Ac-VHC del 1%, basado en los datos descritos para la población general.

Escenario 2: porcentaje de pacientes Ac-VHC del 70% basado en los datos descritos para poblaciones de alto riesgo.

Este análisis forma parte de un estudio el cual ha sido autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), y realizado en conformidad con los principios de las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

**Tabla 1. Costes derivados de la determinación de anticuerpos y medida del virus activo, a partir de una GSSP. La primera columna representa los costes directos de la estrategia 1 y la segunda columna los de la estrategia 2**

Producto		Ac- AntiVHC	ARN viral
		Coste por determinación (€)	
<b>Detección de A</b>	Kit Dia.Pro <sup>®</sup>	3,9 (€)	
<b>Purificación de ARN</b>	RNAzolRT		0,5 (€)
	Kit Directzol RNA Micropep		4,3 (€)
	Kit Síntesis ADNc (Thermo)		3,2 (€)
<b>Identificación por PCR</b>	Oligonucleótidos (cebador/sonda)		0,0 (€)
	PerfeCTa <sup>®</sup> SYBR <sup>®</sup> GreenFastMix <sup>®</sup>		0,4 (€)
	Placa Light Cyler		0,4 (€)
<b>Fungibles</b>	Material de laboratorio	0,5 (€)	0,5 (€)
<b>Soporte papel</b>	WhatmanTM903 <sup>®</sup>	2,0 (€)	2,0 (€)
<b>Total</b>		5,5 (€)	11,2 (€)

## RESULTADOS

En términos de costes la determinación de Ac-VHC resultó un 50,9% inferior a la determinación directa de ARN viral (5,5 € versus 11,2 €). De tal forma que:

En el primero de los escenarios, donde la prevalencia de la infección es del 1%, la estrategia 1 supondría un coste de 564,3 € frente a los 1.121 € de la estrategia 2 (49,6% menor).

Sin embargo, en el escenario 2 (prevalencia de infección del 70%), la estrategia 1 ascendería a un coste de 1.337,1 € mientras que la estrategia 2 se mantendría en los 1.121 €, suponiendo esta segunda alternativa un ahorro del 19,3%.

El coste de ambas estrategias se iguala cuando la población de estudio tiene una prevalencia de infección del 50,6%. (Figura 1).

Lograr la erradicación del VHC es potencialmente posible. Sin embargo, en el momento actual aún nos encontramos lejos de dicho objetivo principalmente debido a dos

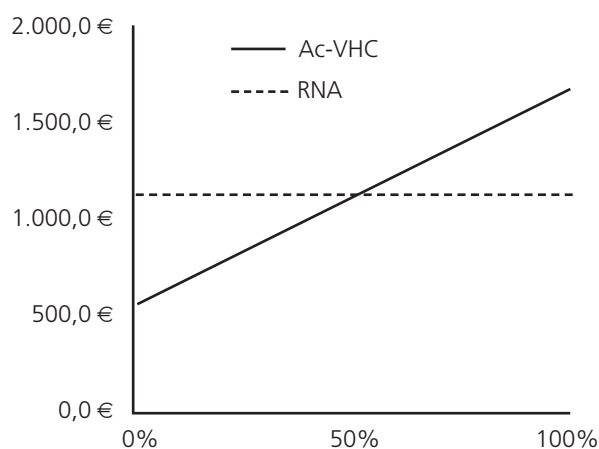
factores. En primer lugar por el elevado número de personas portadoras de la infección y que lo desconocen (se estima que entorno al 20% a nivel mundial), y en segundo lugar el número de pacientes que aun estando diagnosticados tienen limitado el acceso a los últimos tratamientos antivirales. Sin embargo, aquellos países que han logrado superar estas barreras, como Georgia<sup>6</sup> e Islandia<sup>7</sup>, han puesto de manifiesto que esta erradicación, al menos regionalmente, es posible, siempre y cuando se aplique una estrategia mixta que combine la implantación de nuevos sistemas de cribado poblacional junto con una política de tratamiento generalizado a todos los pacientes con viremia activa.

A pesar de que la OMS se ha propuesto como objetivo la erradicación de la infección por el VHC, no existe un consenso entre las sociedades científicas que establezca cual de las distintas estrategias de cribado, masivo o centrado en poblaciones de alto riesgo, es la más adecuada. Independientemente de la población analizada, hasta la fecha el cribado se ha realizado mediante un protocolo en "dos pasos" analizando en primera instancia el estado serológico del paciente y posteriormente, en los casos positivos, la carga viral. A pesar de tratarse de un método aparentemente eficaz, la experiencia de estos últimos años nos ha mostrado que no es una metodología eficiente puesto que no logra disminuir la tasa de infectados por el virus. Por ello, los últimos esfuerzos se han centrado en desarrollar e implementar sistemas que faciliten la identificación, de manera sencilla, a los pacientes susceptibles de tratamiento. Así el estudio presentado en este artículo es un ejemplo de esta simplificación. Tras el desarrollo, en nuestro laboratorio, de una metodología sencilla de cribado (Serología en TGSS y carga viral en TGSS)<sup>8</sup> hemos analizado y comparado los costes asociados al uso de estas metodologías en función de la población de estudio. Este trabajo, a su vez forma parte de un proyecto mayor que busca la micro-erradicación de la infección por el VHC en las Unidades de Atención Drogodependencias (UADS) en las Islas Canarias.

### CONCLUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto dos aspectos: por un lado que la determinación de anticuerpos es menos costosa que la carga viral activa, en términos absolutos. Sin embargo, en poblaciones con una alta incidencia de infección (como ocurre en las UADS) resulta, más barato la determinación de la carga viral directa. Por tanto, hemos determinado que este nuevo sistema de cribado mediante la determinación de ARN viral a partir de una gota seca es una herramienta viable y más económica que las actuales para el estudio de las poblaciones de riesgo y que además, presenta la ventaja de identificar en un solo paso a los pacientes con infección activa, resultados que podrían ayudar a la consecución de los objetivos propuestos por la OMS para el año 2030.

**Figura 1. Se representan los costes derivados de ambas estrategias, en función del % de pacientes infectados en la población de cribado n=100**



*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

### BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. (2017). Global hepatitis report, 2017. Who. <https://doi.org/ISBN 978-92-4-156545-5>.
2. Petruzzello, A., Marigliano, S., Loquercio, G., & Cacciapuoti, C. (2016). Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: An epidemiological up-date in Europe. *Infectious Agents and Cancer*, 11(1), 1-9.
3. Secretaria General de Sanidad y Consumo. (2015). Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis c en el sistema nacional de salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 1-102.
4. Casañas-Sánchez V, Gutiérrez Nicolás F, Morales Arraez D, Ramos-Díaz R, García Gil S, Calzado Gómez G, Nazco Casariego GJ, Hernández-Guerra M. Detección de anticuerpos antivirales de la Hepatitis C a partir de gota de sangre seca en papel.
5. V. Saludes, C. Folch, A. Morales-Carmona, L. Ferrer, L. Fernández, R. Muñoz, M. Jiménez, E. Loureiro, P. Fernández-Dávila, E. Bascuñana, J. Casabona and E. Martró Community-based screening of hepatitis C with a one-step RNA detection algorithm from dried-blood spots: analysis of key populations in Barcelona, Spain.
6. T. Tsertsivadze, A. Gamkrelidze, N. Chkhartishvili, L. Gvinjilia, A. Abutidze, L. Sharvadze, M. Butsashvili, D. Metreveli, M. Ezugbaia, T. Kuchuloria, S. Shadaker, M. Nasrullah, B. Skaggs, V. Kvaratskhelia, S. Zeuzem, N. Afdhal, S. Arora, K. Thornton, F. Averhoff. Hepatitis C care cascade in the country of Georgia after 2 years of starting national hepatitis C elimination program *Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center*
7. Modelling the elimination of hepatitis C as a public health threat in Iceland. A goal attainable by 2020.
8. Yanes Sánchez Pablo, 2018. Diseño e implantación de un método de diagnóstico y cribado poblacional en pacientes con virus de la hepatitis C con infección activa (ARN viral) a partir de una gota de sangre seca en papel (Trabajo de Fin de Master). Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.