

COSTE-EFECTIVIDAD DE LA IDENTIFICACIÓN GENÉTICA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL

GENOTYPING IN PATIENTS IN TREATMENT WITH ACENOCUMAROL COST-EFFECTIVENESS

Leandro Lindner¹; Nuria Lara¹, Dolors Tàssies², Diego Tejedor³; Laia Jofre-Monseny³.

¹Health Economics & Outcomes Research - IMS Health; ²Servicio de Hemoterapia y Hemostasia. Hospital Clínic Barcelona.

³ Progenika Biopharma S.A



Resumen

Antecedentes/objetivos: Los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 pueden estar asociados a una mayor incidencia de episodios de hemorragia mayor (HM) en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. El objetivo de este estudio es determinar la relación de coste-efectividad, en pacientes en tratamiento con acenocumarol, de la realización de un test de cribado genético para identificar los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1, en comparación con la no-realización del test.

Métodos: Se diseñó un modelo de análisis de decisión clínica para simular, en un periodo de un año, los resultados clínicos y económicos de pacientes en tratamiento anticoagulante con acenocumarol, asociados a dos escenarios: (1) no aplicar el test de cribado genético y (2) aplicar el test. Los valores atribuidos a las variables del modelo se obtuvieron de diferentes fuentes. La variación en los valores fue testada en un análisis de sensibilidad para evaluar su impacto en el resultado del modelo.

Resultados: En el escenario base el coste incremental para evitar un episodio de HM con la realización del test de cribado genético fue de 1.355 euros. El modelo mostró sensibilidad a los parámetros utilizados y el coste incremental varió en función de la incidencia de HM en la población, de la reducción del riesgo relativo en los pacientes genotipados y del coste del tratamiento de un episodio de HM.

Conclusiones: El tratamiento con acenocumarol orientado por un test de cribado genético es potencialmente más efectivo y su coste incremental depende de los parámetros relacionados con el escenario analizado.

Palabras clave: Acenocumarol, farmacogenética, coste-efectividad, genotipado.

Abstract

Background/objective: The polymorphisms in the CYP2C9 and VKORC1 gene are associated with an increased incidence of episodes of major bleeding (MB) in patients with oral anticoagulants treatment. The aim of this study is to determine the cost-effectiveness of a screening test to identify genetic polymorphisms in genes CYP2C9 and VKORC1 in patients treated with acenocoumarol, compared to non-apply the test.

Methods: A decision analytical model was developed to simulate, over a period of one year, the clinical and economic outcomes in acenocoumarol therapy, associated with two scenarios: (1) using genetic screening test and (2) not using the test. The values attributed to the variables used in the model were obtained from different sources. Changes in values were tested in a sensitivity analysis to assess their impact on the results of the model.

Results: The incremental cost to avoid an episode of MB using the genetic screening test in the base scenario was € 1,355. The model showed sensitivity to the parameters used and the incremental cost varied depending on the incidence of MB in the population, the relative risk reduction in patients genotyped and the cost of treating an episode of MB.

Conclusions: The treatment with acenocoumarol guided by a genetic screening test is potentially more effective and the incremental cost depends on the scenario analyzed

Key words: Acenocoumarol, pharmacogenetics, cost-effectiveness, genotyping.

INTRODUCCIÓN

El número de pacientes en tratamiento anticoagulante ha crecido notablemente en los últimos años. La ampliación de las indicaciones de profilaxis antitrombótica con fármacos y la longevidad de la población han incrementado el número de enfermos susceptibles de beneficiarse de este tipo de tratamiento^{1,2}. Los anticoagulantes orales son considerados efectivos en el tratamiento y prevención de los eventos tromboembólicos, pero tienen un estrecho margen farmacológico y una actividad influenciada por diferentes circunstancias, como la alimentación o la toma de otros medicamentos³. Las principales consecuencias del desajuste en la actividad anticoagulante son no evitar la trombosis (falta de eficacia) o el desarrollo de un evento hemorrágico por exceso de actividad. La minimización de estos riesgos exige controles periódicos para ajustar las dosis del fármaco a unos rangos de anticoagulación seguros, en función de una prueba analítica conocida como razón normalizada internacional (INR), que permite controlar el nivel de anticoagulación del paciente. Para la mayor parte de indicaciones clínicas, el nivel óptimo de INR se sitúa entre 2.0 y 3.0, el cual suele definir la relación óptima entre eficacia antitrombótica y riesgo de hemorragia⁴.

En los últimos años se ha reconocido un papel importante de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 como fuente de variabilidad en la respuesta de los pacientes a los tratamientos con anticoagulantes orales^{5,6}. El gen CYP2C9 codifica la isozima CYP2C9 del citocromo P450, principal enzima catalizadora en el metabolismo de warfarina, acenocumarol, y fenprocumona. Los polimorfismos en el gen CYP2C9 (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) producen una proteína defectuosa con menor actividad enzimática, y por lo tanto, con menor eliminación de los fármacos. Diversos estudios han demostrado que ser portador de al menos uno de los polimorfismos CYP2C9*2 o CYP2C9*3 se asocia con un mayor riesgo de anticoagulación excesiva y la necesidad de una dosis menor del fármaco anticoagulante y que ser portador de uno de estos alelos, entre pacientes que están tomando anticoagulantes orales, se asocia con un mayor riesgo de hemorragias^{7,8}.

La influencia de los polimorfismos del gen VKORC1 en la variabilidad de respuesta a los fármacos anticoagulantes orales se conoce desde hace menos tiempo; sin embargo, los estudios realizados hasta el momento demuestran que la variabilidad en este gen se asocia a la necesidad de variación en la dosis de anticoagulantes orales^{9,14}. Un estudio realizado por Schalekamp *et al.*, identificó que pacientes portadores de una combinación de ambos polimorfismos en los genes CYP2C9 y

VKORC1 estaban asociados a una mayor incidencia de eventos hemorrágicos por exceso de actividad de anticoagulación y a un mayor riesgo de hemorragias mayores (HM)⁶.

Teniendo en consideración estos resultados, es importante examinar la relación coste-efectividad de los test de cribado genético para identificar polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1. Los test de cribado genético permiten identificar los individuos con mayor predisposición a desarrollar una enfermedad o a padecer un efecto adverso, basándose en sus características genéticas individuales. El campo de la farmacogenética pretende determinar cómo la diversidad genética puede explicar la variabilidad en la respuesta a los fármacos. El objetivo último de la farmacogenética es adaptar los tratamientos farmacológicos a cada subpoblación de pacientes, minimizando el riesgo de efectos adversos e incrementando la efectividad de los tratamientos¹⁵.

Los test genéticos tienen el potencial de determinar el riesgo individual de desarrollar enfermedades o predecir la respuesta a ciertos fármacos de forma rápida y fiable. Sin embargo, estos test requieren evidencia clínica y epidemiológica, así como de datos económicos, para asegurar que se utilizan de forma efectiva, segura y coste-efectiva¹⁶.

El objetivo de este estudio es determinar la relación de coste-efectividad del test de cribado genético para identificar polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 en pacientes en tratamiento con acenocumarol en comparación con la no-realización del test.

MÉTODOS

Para la consecución del objetivo del estudio, se diseñó un modelo en forma de árbol de decisión con un horizonte temporal de un año (*figura 1*). El modelo comparó los siguientes escenarios: (1) no aplicar el test en pacientes en tratamiento con acenocumarol (no genotipados), y (2) aplicar el test de cribado genético al inicio del tratamiento con acenocumarol (genotipados). Para ambos escenarios, la variable de resultado en salud considerada fue la presencia o ausencia de hemorragia mayor (HM), ya que es el único efecto adverso grave que se ha revelado en pacientes con acenocumarol portadores de al menos uno de los polimorfismos en los genes CYP2C9 o VKORC1^{17,18}. Definimos como HM aquellos casos de hemorragia derivados en muerte, hospitalización, transfusión o cirugía, así como cualquier evento hemorrágico de tipo intracraneal, intra-articular o intramuscular.

El modelo sirvió de base para calcular la razón de coste-efectividad incremental de la utilización del test de cribado genético, la cual resulta al dividir la diferencia de costes entre los dos escenarios por la

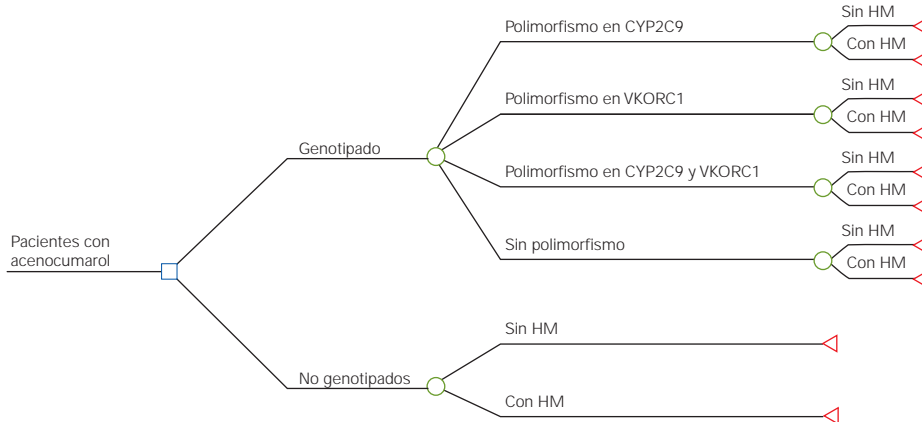
Correspondencia:

Leandro Lindner.
Health Economics & Outcomes
Research - IMS Health.
Dr. Ferrán, 25, 2
08034 Barcelona, España.
Tel: 34 93 749 63 00
Fax: 34 93 749 63 99
e-mail: llindner@es.imshealth.com

Financiación:

La investigación ha sido patrocinada por Progenika Biopharma S.A., no obstante el análisis ha sido realizado por los autores de forma independiente.

Figura 1. ÁRBOL DE DECISIÓN DEL MODELO DE COSTE EFECTIVIDAD



diferencia en número de episodios de HM. Dicha razón representa el coste de evitar un episodio de HM en el escenario con test, en comparación con el escenario estándar (ver figura 1).

El análisis se llevó a cabo bajo el contexto de un escenario base. Sin embargo, dado que los modelos pueden ser muy sensibles a variaciones en algunas de las variables del estudio, se realizó un análisis de sensibilidad, variando los valores de algunos parámetros, basándose en datos publicados o a supuestos lógicos. La perspectiva adoptada en el estudio fue la del Sistema Nacional de Salud en España.

Parámetros del modelo

En la tabla 1 se presentan los parámetros utilizados para el escenario base y los intervalos utilizados en el análisis de sensibilidad (ver tabla 1).

Se utilizó una prevalencia del polimorfismo en el gen CYP2C9 de un 33,5%, estimada por un estudio realizado en población española¹⁹. Este valor es comparable a la de otros estudios europeos, en que esta prevalencia se sitúa en torno al 36%⁵. No se encontraron estudios realizados en población española que determinen la prevalencia de polimorfismos del gen VKORC1. Para este valor se utilizaron datos de un estudio realizado en los Países Bajos, en el cual se determina la prevalencia de polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 de forma conjunta⁶. En este estudio se establece que la prevalencia de los polimorfismos CYP2C9 es del 36,4%, mientras que la prevalencia de los polimorfismos VKORC1 alcanza el 65,0%. La prevalencia de las combinaciones de polimorfismos, para los diferentes genotipos, utilizadas en el modelo se presenta en la tabla 2.

Tabla 1. PARÁMETROS DEL MODELO Y ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Parámetro	Valor escenario base	Intervalo AS (min.-máx.)	Referencia
Incidencia de HM en población general	7,00%	4,43% / 13,30%	20, 21, 23
Riesgo relativo (RR) de HM:			
Polimorfismo en el gen CYP2C9	1,649		5, 6
Polimorfismo en el gen VKORC1	1		5, 6
Polimorfismo en CYP2C9 y VKORC1	3,85		5, 6
Sin Polimorfismos	1		5, 6
Reducción del RR en pacientes identificados con polimorfismo CYP2C9	20%	2% / 40%	5
Reducción del RR en pacientes identificados con ambos polimorfismos	37%	5% / 50%	Valor asumido
Incidencia HM en pacientes genotipados			
Polimorfismo en el gen CYP2C9	5,38%	6,72 / 4,03	
Polimorfismo en el gen VKORC1	4,08%	4,08 / 4,08	
Polimorfismos en CYP2C9 y VKORC1	9,88%	15,69 / 7,85	
Sin Polimorfismos	4,08%	4,08 / 4,08	
Manejo hemorragia mayor	5.451 €	2.204 € / 8.698 €	1, 25, 26
Coste test	110 €	55 € / 165 €	Valor asumido
Pruebas de INR	-2	-4 / 0	Panel especialista

Tabla 2. FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS EN LOS GENES CYP2C9 Y VKORC1 EN LA POBLACIÓN

Polimorfismo	Frecuencia en la población	Referencia
Pacientes con polimorfismo en el gen CYP2C9	14,16%	5, 6, 19
Pacientes con polimorfismo en el gen VKORC1	43,36%	5, 6
Pacientes con polimorfismo en los genes CYP2C9 /VKORC1	21,68%	6
Pacientes sin polimorfismos	20,80%	5, 6, 19

La incidencia de HM en la población en general se obtuvo en una revisión de estudios publicados en la literatura²⁰⁻²³. El cálculo de la incidencia de HM en los pacientes con el polimorfismo identificado, se hizo en función de la incidencia de HM en pacientes en tratamiento con acenocumarol (población general), del riesgo relativo de HM para cada genotipo y de la reducción del riesgo relativo en pacientes en los que se detecta algún polimorfismo. Para la estimación del riesgo relativo de hemorragia mayor en pacientes con el polimorfismo identificado, al no encontrarse estudios en la población española, se utilizaron valores publicados en estudios internacionales donde se evaluaron pacientes en tratamiento con acenocumarol^{5,6}.

No se encontraron estudios que determinen la reducción en el riesgo de HM una vez identificado el polimorfismo, por lo que fue necesario asumir un valor a tal efecto. Se utilizó el valor propuesto por Schalekamp *et al.*⁵ de una reducción del riesgo relativo de un 20% en pacientes con los polimorfismos en el gen CYP2C9 identificados. Para los pacientes identificados con polimorfismo en ambos los genes (CYP2C9 y VKORC1), se asumió una reducción de un 37%, proporcionalmente mayor en función del mayor riesgo de HM atribuido a esta condición.

La diferencia en el número de pruebas de INR realizadas en pacientes testados y pacientes en los cuales no se realizó el test fue estimada en una encuesta realizada a un panel de tres médicos especialistas en hematología. Se consideró que los pacientes con el polimorfismo identificado realizarían dos pruebas menos de INR al año que pacientes no genotipados.

Costes

El coste de la medicación se contabilizó durante un año. Para estimar el coste de los tratamientos farmacológicos se utilizó el precio de venta al laboratorio (P.V.L.) de las especialidades comercializadas de acenocumarol (Sintrom®). El precio del fármaco se obtuvo de la base de datos BOT del Colegio General de Colegios de Farmacéuticos²⁴. La dosis media al día para cada grupo genético se obtuvo del estudio de Schalekamp *et al.* Para evaluar el coste-efectividad de la realización del test de cribado genético en pacientes en tratamiento con acenocumarol, el precio del test fue definido en 110 euros.

Para el coste del manejo de un episodio de HM se utilizaron costes directos del tratamiento de las

hemorragias mayores durante el periodo de un año. Para ello se distinguió una primera fase aguda, en la que el paciente incurre en costes hospitalarios, y una segunda fase de costes de seguimiento. Los costes hospitalarios se obtuvieron de los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRD) 'hemorragia gastrointestinal con CC', 'hemorragia gastrointestinal sin CC' y 'hemorragia intracraneal' (GRD 174, 175 y 810, respectivamente). Las defunciones por hemorragia se contabilizaron mediante el GRD 'trastorno circulatorio con infarto agudo de miocardio y defunción' (GRD 123). Se asumió, siguiendo la consideración hecha por otros autores²⁵, que los costes del tratamiento intensivo de los ictus mortales y de las otras muertes por causa vascular pueden ser similares a los de las muertes por hemorragias gastrointestinales, y que éstos pueden ser representativos de los costes de las hemorragias mayores. Se utilizó las frecuencias relativas de cada tipo de hemorragia y la frecuencia de muerte según lo publicado por Navarro *et al.*¹, mientras que el peso relativo de las hemorragias gastrointestinales con y sin complicaciones se calculó basándose en los pesos de los GRD. La media ponderada de estos costes resultó en el coste hospitalario por evento hemorrágico grave, estimado en 3.655,6 euros.

El coste de seguimiento de un episodio de HM durante un año se obtuvo del estudio de Navarrete-Navarro²⁶. Esta partida incluyó costes de rehabilitación, fármacos, pruebas de laboratorio, visitas médicas y transporte en ambulancia fuera del periodo de hospitalización, y ascendió a 1.796 euros. La suma de ambos costes resultó en el coste total por episodio de hemorragia mayor, estimado en 5.451,6 euros. Todos los costes se expresaron en euros actualizados a diciembre de 2007 según el incremento del IPC publicado por el Instituto Nacional de Estadística²⁷ y fueron testados en el análisis de sensibilidad con una variación mínima de 50%.

RESULTADOS

Análisis de coste efectividad en el escenario base

Los resultados del análisis de coste-efectividad para una cohorte de 100 pacientes son presentados en la tabla 3. En el escenario base, el coste para tratar 100 pacientes fue de 42.926,06 euros en el grupo de pacientes genotipados y de 40.974,39 euros para pacientes del grupo de pacientes no genotipados. El

Tabla 3. COSTE EFECTIVIDAD DEL ESCENARIO BASIS ESTIMADO EN UNA COHORTE DE 100 PACIENTES

	Episodios de HM	Episodios de HM evitados	Coste del tratamiento	Diferencia de coste	Coste incremental por HM evitado €
No genotipados	7		40.974,39		
Genotipados	5,56	1,44	42.926,06	1.951,67	1.355,33

número de eventos de HM fue menor en el grupo de pacientes genotipados y el coste incremental por HM evitada fue de 1.355,33 euros.

Análisis de sensibilidad

Para comprender mejor los resultados del modelo se consideró el impacto de cada parámetro utilizado en el coste efectividad del test de cribado genético en función de los resultados obtenidos en el análisis de sensibilidad (tabla 4).

Incidencia de HM en pacientes tratados con acenocumarol

Con una incidencia menor de HM en pacientes en tratamiento con acenocumarol, el coste total del tratamiento en ambos grupos sería menor, debido al elevado impacto que representa el coste del tratamiento de los episodios de HM en los costes totales del tratamiento anticoagulante. En este caso, el coste incremental para evitar un episodio de HM sería más elevado disminuyendo los beneficios de la aplicación del test diagnóstico. Sin embargo, con una incidencia de HM mayor, el coste total del tratamiento sería mayor en ambos grupos y la opción de identificar los genotipos de los pacientes con el test de cribado genético sería más ventajosa.

Los datos sobre la incidencia de HM en pacientes

con acenocumarol disponibles en la literatura internacional difieren ampliamente, incluso entre estudios realizados en un mismo país. Para testar esta variabilidad aplicamos al modelo los resultados obtenidos en dos estudios realizados en pacientes tratados con acenocumarol en España. Utilizando la incidencia de 4,3% estimada por Vázquez *et al.*²¹ el coste incremental por episodio de HM evitado sería de 5.318,40 euros. Utilizando una incidencia de 13,30% estimada por Calvo²³, la opción de realizar el test de cribado genético sería dominante (mejores resultados por costes inferiores) a la opción de no realizar el test con mejores resultados y un ahorro de costes de 5.170,25 euros.

Estos ejemplos muestran que la razón de coste efectividad del test de cribado genético depende de la incidencia de HM en la población de pacientes en tratamiento con acenocumarol. Es concebible que la incidencia de HM difiera entre subgrupos específicos con otros factores de riesgo de HM asociados.

Reducción en el riesgo relativo de HM

Un importante parámetro utilizado en el modelo, que no se obtuvo directamente de un estudio específico para identificar este valor, es la reducción del riesgo relativo de HM en pacientes portadores de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y

Tabla 4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD (COHORTE DE 100 PACIENTES)

Parámetro	Valor	Coste del tratamiento grupo test	Coste del tratamiento grupo sin test	Número de HM evitadas	Coste por HM evitada (incremental)
Escenario base		42.926,06 €	40.974,39 €	1,44	1.355,33 €
Incidencia de HM	4,43%	31.803,50 €	26.963,76 €	0,91	5.318,40 €
Incidencia de HM	13,30%	70.149,26 €	75.319,51 €	2,75	-1.880,09 €
Nº de pruebas	0	42.926,06 €	39.786,69 €	1,44	2.180,12 €
Nº de pruebas	- 4	42.926,06 €	42.162,09 €	1,44	530,53 €
Reducción del riesgo relativo	0,4/0,5	39.460,33 €	40.974,39 €	2,08	-727,91 €
Reducción del riesgo relativo	0,02/0,05	49.815,21 €	40.974,39 €	0,2	8.840,82 €
Coste del manejo de las HM	2.204,63 €	24.886,75 €	18.245,56 €	1,44	4.611,94 €
Coste del manejo de las HM	8.698,59 €	60.965,41 €	63.703,28 €	1,44	-1.901,30 €
Coste del test (-50%)	55,00 €	37.426,06 €	40.974,39 €	1,44	-2.464,12 €
Coste del test (+50%)	165,00 €	48.426,06 €	40.974,39 €	1,44	5.174,77 €

VKORC1 una vez identificado el polimorfismo. El análisis del coste efectividad del test de cribado genético solo tiene sentido, suponiendo que la identificación de los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 disminuyen el RR de hemorragia mayor de estos pacientes en relación a los pacientes en una población que no se realiza el test. Se supone que conociendo el polimorfismo del paciente se puede hacer un ajuste de dosis que evitaría episodios de HM.

Se calcularon los resultados del modelo con una reducción mínima del RR de 2% para pacientes identificados con polimorfismo en el gen CYP2C9 y de 5% para pacientes identificados con polimorfismo en ambos los genes CYP2C9 y VKORC1. En este caso el coste incremental por episodio de HM evitado sería de 8.840,82 euros. Suponiendo una reducción del RR de 40% y 50% la opción de realizar el test de cribado genético sería dominante a la no realización.

Coste de tratamiento de un episodio de HM

El coste del tratamiento de un episodio de HM es un punto esencial para los resultados del modelo debido a que la prevención de este evento es el resultado clínico que se pretende alcanzar con la realización del test de cribado genético. Los costes del tratamiento de un evento de HM difieren en función de la localización y gravedad del evento. En un estudio publicado por Navarrete-Navarro *et al.*²⁶ se estimó que los costes asociados a un evento de hemorragia intracranial en España acceden a 46.193 euros. Este estudio llevó en consideración tanto los costes directos (gastos sanitarios) responsables por un 32% del total y los costes indirectos (pérdida de días laborales) responsables por un 67% del total.

En el presente estudio, el modelo de escenario base tuvo un abordaje conservador, llevando en consideración solamente los costes directos. En el análisis de sensibilidad se calcularon los resultados del modelo con diferentes costes y la relación coste efectividad del test de cribado genético mostró una tendencia a ser más favorable en función del aumento del coste asociado al tratamiento de un episodio de HM. Se estimó que en el escenario base el test de cribado genético se convertiría en una estrategia dominante a partir de un coste de 6.802,92 euros por episodio de HM.

Coste del test

Otro importante factor para evaluar el coste efectividad es el precio final del test de cribado genético. Con los valores utilizados en el escenario base la realización del test de cribado genético sería dominante a partir de un coste del test de 90,22 euros.

Número de INR

Calculando el modelo con un número equivalente

de INR entre las dos alternativas, el coste incremental para evitar un episodio de HM sería de 2180,12 euros. En el escenario base, para que la alternativa de realización del test sea dominante, el conocimiento del polimorfismo en los pacientes debería evitar 5,28 pruebas de INR al año.

DISCUSIÓN

Utilizando datos obtenidos en la literatura, se construyó un modelo de árbol de decisión para evaluar el coste efectividad de la realización de un test de cribado genético para orientar la terapia anticoagulante con acenocumarol basada en la identificación de polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1. En el escenario base, la aplicación del test demostró ser potencialmente más efectiva en la prevención de episodios de HM en comparación a la alternativa de no aplicar el test, con un coste incremental de 1.355,33 euros por episodio de HM evitado.

El coste incremental para evitar un episodio de HM con la utilización del test de cribado genético se demostró sensible a una serie de parámetros utilizados en el presente modelo. Algunos de estos parámetros todavía no se encuentran disponibles en la literatura (la reducción del riesgo de HM en portadores de polimorfismo), otros varían entre subgrupos poblacionales (incidencia de HM), o pueden variar individualmente en cada paciente (coste del tratamiento de HM).

Estas incertidumbres, sobre todo la capacidad de reducir la incidencia de episodios de HM en pacientes genotipados, fueron testadas en el análisis de sensibilidad con el fin de evaluar la robustez de los resultados del modelo e identificar los valores de umbral de las variables más influyentes. En este estudio el análisis de sensibilidad se utilizó como una herramienta para identificar escenarios en los cuales el test se presentaría potencialmente más o menos coste efectivo, en función de la variación de los parámetros.

La edad de los pacientes fue identificada como un importante factor de riesgo para HM^{28,29}. La realización del test de cribado genético en poblaciones de personas mayores tiene una probabilidad de ser más coste-efectiva. Otro factor identificado es la mayor probabilidad de ocurrencia de eventos de HM en los primeros dos meses del tratamiento con anticoagulantes orales^{23,30}, la evaluación del coste efectividad del test con la incidencia de HM en este periodo, puede presentar resultados favorables en términos del coste-efectividad del test. Algunos de los factores de riesgo también asociados con una mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a anticoagulantes orales son: historia de abuso de alcohol, insuficiencia renal crónica y sangrados intestinales previos²⁰. Sería deseable disponer de datos sobre la incidencia de HM en pacientes espa-

ños en tratamiento con acenocumarol en grandes series y en distintas áreas geográficas, para tener mayor información sobre la incidencia en diferentes subgrupos poblacionales.

Los resultados del presente estudio deben tomarse con la cautela que corresponde a un modelo de árbol de decisión basado en datos disponibles en la literatura, ya que existen limitaciones inherentes a esta metodología. Un modelo representa una simulación de la práctica clínica y puede presentar sesgos por el número de simplificaciones y supuestos necesarios para su construcción.

En cuanto a la reducción del riesgo relativo de HM en pacientes de los cuales se conocían los polimorfismos, no se encontraron ensayos clínicos que evalúen directamente la eficacia de la aplicación del test genético en la prevención de episodios de HM. Sin embargo, en un ensayo clínico que evaluó una monitorización intensiva de la terapia de anticoagulación en pacientes mayores, obtuvo una reducción del 50% en los episodios de sangrado en esta población³¹, por lo tanto la reducción hipotética del riesgo de HM de un 20% también fue utilizada por otros autores que evaluaron el potencial coste efectividad de la aplicación del test de cribado genético y considerada por estos como un supuesto conservador³². La realización de estudios prospectivos con un largo periodo de seguimiento en población española será necesaria para identificar en qué medida la identificación de polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 puede contribuir a una disminución de la frecuencia de episodios de HM.

Otra variable importante de la cual no se disponía de valores reales fue la diferencia en el número de INR entre los grupos. Se considera importante un estudio prospectivo en pacientes testados genéticamente para obtener un valor más preciso en la práctica clínica habitual. Las demás variables clínicas fueron estimadas principalmente de estudios observacionales retrospectivos, y están sujetas a las limitaciones de estos estudios. Dada la importancia de estas limitaciones, las principales variables del modelo fueron examinadas con un rango amplio de variación en el análisis de sensibilidad.

Los resultados del coste efectividad del test de cribado genético para pacientes en terapia con anti-

coagulantes orales obtenidos en otros estudios que evaluaron el test de cribado genético son difíciles de comparar, debido a que éstos no evaluaron de manera conjunta los polimorfismos en los genes CYP2C9 y VKORC1 y evalúan costes en otros países^{5,32}. En el estudio publicado por Schalekamp *et al.*, el coste incremental para evitar un evento de HM fue estimado en 4.233 euros, sin embargo, este estudio evaluó solamente pacientes con polimorfismo en el gen CYP2C9.

El genotipado ha sido propuesto como un enfoque proactivo de monitorización de la terapia farmacológica³³. Estudios recientes confirman la importancia de esta práctica en diferentes situaciones clínicas³⁴⁻³⁶. Los test genéticos aplicados al campo de la terapia farmacológica pueden ser considerados como un elemento más para contribuir al uso racional de medicamentos.

El presente estudio es un ejemplo de análisis de decisión para simular la magnitud de la efectividad clínica y los costes asociados a la aplicación de un test de cribado genético a la terapia con acenocumarol, previo a la realización de un ensayo clínico comparando estos dos esquemas de tratamiento. Este estudio apunta para varios escenarios en los cuales la terapia anticoagulante oral guiada por resultados del test de cribado genético es potencialmente más coste-efectiva. En conclusión, la terapia farmacológica con el acenocumarol orientada por un test de cribado genético es potencialmente más efectiva en la prevención de HM y su coste incremental depende de parámetros que están relacionados con el escenario en que se aplica.

AGRADECIMIENTOS

Los autores de este artículo agradecen a la Dra. Aitziber Emaldi (Cátedra Interuniversitaria Fundación BBVA-Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto, Universidad del País Vasco) su contribución en el desarrollo del estudio. Nos gustaría agradecer la financiación del proyecto por parte del Proyecto Singular y Estratégico: Biotecnología aplicada al desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas y pronósticas de enfermedades complejas (OSAGEN). Código del Proyecto: CIT-010000-2005-43.

BIBLIOGRAFÍA

- Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1226-32.
- Noya MS, López-Fernández MF, Batlle J. Gestión del tratamiento anticoagulante oral. Situación en nuestro país. Resultados de la encuesta nacional del tratamiento anticoagulante oral. *Hematológica*. 2001; 16: 255-61.
- Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonist: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004; 126: 234-64.
- Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastin and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*. 1983; 33: 230-6.
- Schalekamp T, Gerard J, Boina J, et al. CYP2C9 genotyping in acenocumarol treatment: is it a cost-effective addition to international normalized ratio monitoring? *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2006; 79(6): 511-520.
- Schalekamp T, Brassé BP, Roijers JFM, Chahid Y, van Geest-Daalterop JHH, de Vries-Goldschmeding H, van Wijk EM, et al. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2006; 80(1): 13-22.
- Higashi MK, Veenstra DL, Midori Konto L, Wittkowsky AK, Srinouanprachan SL, Farin FM, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002; 287: 1690-8.
- Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999; 353: 717-9.
- Veenstra DL, You JH, Rieder MJ, Farin FM, Wilkerson HW, Blough DK, et al. Association of vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) variants with warfarin dose in a Hong Kong Chinese patient population. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 687-91.
- Wadelius M, Chen LY, Downes K, Ghori J, Hunt S, Eriksson N, et al. Common VKORC1 and GGCC polymorphisms associated with warfarin dose. *Pharmacogenomics* J 2005; 5: 262-70.
- D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005; 105: 645-9.
- Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005; 106: 2329-33.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285-93.
- Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocumarol sensitivity. *Blood* 2005; 106: 135-40.
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 2270-2279.
- Higashi MK, Veenstra DL. Managed care in the genomics era: assessing the cost effectiveness of genetic tests. *The American Journal of Managed Care* 2003; 9(7): 493-500.
- Visser LE, van Schaik RHN, van Vliet M, Triekens PH, De Smet PAGM, Vulto AG, et al. The risk of bleeding complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9*2 or CYP2C9*3 alleles on acenocumarol and phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2004;92:61-6
- Reitsma PH, van der Heijden JF, Groot AP, Rosendaal FR, Büller HR. A C1173T dimorphism in the VKORC1 gene determines coumarin sensitivity and bleeding risk. *PLoS Medicine*, 2005;2:996-8
- Mas S, Crescenti A, Vidal-Taboada JM, Bergoñon S, Cuevillas F, Laso N, et al. Simultaneous genotyping of CYP2C9*2, *3, and 5' flanking region (C-1189T) polymorphisms in a Spanish population through a new minisequencing multiplex single-base extension analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:635-641
- McMahan D, Smith DM, Carey MA, Hua X. Risk of major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J Gen Intern Med* 1998;13:311-316
- Vázquez E, Monte M, Lozano C, et al. Hemorrhagic complications from anticoagulant treatment: analysis of predictive risk factors. *Sangre (Barc)* 1999;44(3):216-21
- Calvo JM. Hemorragias graves asociadas al tratamiento a largo plazo con acenocumarol en pacientes enfermedad tromboembólica venosa en un área rural de Extremadura. *Medicina Clínica*: 2005; 125(2):76.
- BOT Plus. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Versión 2.0.0.; noviembre 2007
- Piñol C. Evaluación económica del tratamiento con ácido acetilsalicílico más esomeprazol comparado con clopidogrel en la prevención de la hemorragia gastrointestinal. *Gac Sanit* 2006; 20: 54-57
- Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 556-562
- Instituto Nacional de Estadística. Índice de precios de consumo (Base 2007). Available from : <http://www.ine.es/cgi-bin/certi?L=0&PI=01&AI=2005&PF=01&AF=2008&TP=N> [Accessed March 3, 2008]
- van der Meer FIM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Tromb Haemost* 1996; 76: 12-6
- Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increase age. *Arch Intern Med* 2005; 165:1527-32
- Fihn SD, McDonnell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 118: 511-20.
- Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000 Nov 7; 133(9): 687-95.
- You JH, Chan FW, Wong RS, Cheng G. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenetics-oriented management of warfarin therapy - a decision analysis. *Thromb Haemost*. 2004 Sep; 92(3):590-7.
- Enson MHH, Chang TKH, Patel P. Pharmacogenetics: The therapeutic drug monitoring of the future? *Clin Pharmacokinetics* 2001; 40:783-802.
- MacPhee IA, Holt DW. A pharmacogenetic strategy for immunosuppression based on the CYP3A5 genotype. *Transplantation*. 2008 Jan 27; 85(2): 163-5.
- Ng FL, Holt DW, MacPhee IA. Pharmacogenetics as a tool for optimising drug therapy in solid-organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Sep; 8(13): 2045-58.
- Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2007 Dec; 13(4): 207-21.