



Costo efectividad de la terapia locorregional como tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular en lista de espera de trasplantes desde la perspectiva del Sistema de salud

Diana Fernanda Bejarano Ramirez

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Darío Londoño, MD, MSc

Universidad de Antioquia
Facultad de Ciencias Económicas
Especialización en Evaluación Económica en Salud
Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	(Bejarano Ramirez, 2022)
Referencia	Bejarano Ramirez, D. (2022). <i>Costo efectividad de la terapia locorregional como tratamiento del carcinoma hepatocelular durante lista de espera de trasplantes desde la perspectiva del sistema de salud</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte II.



Centro de Documentación Economía

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Sergio Iván Restrepo Ochoa.

Jefe departamento: Wilman Arturo Gómez Muñoz.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Contenido

Resumen	7
Introducción	9
Pregunta de investigación.....	11
Objetivo.....	12
General	12
Específicos:	12
Metodología	12
Población.....	12
Alternativas de comparación.....	13
Terapias locoregionales	13
Modelo de decisión:.....	15
Insumos del modelo.....	16
Probabilidades:.....	17
Costos	19
Plan de análisis de la información:.....	20
Análisis de sensibilidad.....	20
Resultados	21
Discusión.....	26
Conclusión.....	28
Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.....	29
Referencias	30
Anexos.....	35
Anexo 1. Árbol de decisión.....	35

Lista de tablas

Tabla 1 Parámetros del modelo y fuentes.	17
Tabla 2 Distribución de probabilidades y costos	20
Tabla 3 Costos de la terapia	21
Tabla 4 Costos de las complicaciones	21
Tabla 5 Beneficios en salud	21
Tabla 6 Resultados caso base	22

Lista de figuras

Ilustración 1: Árbol de decisión	17
Ilustración 2 Diagrama de tornado	23
Ilustración 3 Gráfico de dispersión	25
Ilustración 4 Curva de aceptabilidad.....	25

Siglas, acrónimos y abreviaturas

BMN	Beneficio monetario neto
CUM	Código único de medicamento
HCC	Hepatocarcinoma/ carcinoma hepatocelular
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IPS	Instituciones Prestadoras de Salud
PICOT	Population, intervention, comparison, outcome, time
RFA	Ablación por radiofrecuencia
RFW	Ablación por microondas
SBRT	Radioterapia estereotáxica
RICE	Relación costo-efectividad incremental
RIPS	Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud
SISMED	Sistema de información de precios de medicamentos
SISPRO	Sistema Integral de Información de la Protección Social
TACE	Quimioembolización transarterial
TH	Trasplante de hígado
UPC	Unidad de pago por capitación

Resumen

Introducción

La incidencia del carcinoma hepatocelular (HCC) va en aumento y es una de las principales causas de mortalidad relacionada con el cáncer a nivel mundial; el trasplante de hígado (TH) es la opción curativa para los pacientes que cumplen con los criterios de trasplantabilidad, sin embargo, debido a la escasa disponibilidad de órganos los pacientes entran a listas de espera en donde se benefician de terapias para el control de tumores.

Objetivos: Determinar la relación de costo-efectividad de las opciones terapéuticas locorregional: ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, quimioembolización transarterial y radioterapia estereotáxica en pacientes con criterios de Millán-estadio inicial intermedio de la enfermedad durante la permanencia en lista de espera.

Materiales y métodos: Se desarrolló un árbol de decisiones para pacientes con HCC en estadios inicial-intermedio como terapia puente trasplante hepático durante su permanencia en lista de espera. Las probabilidades del curso de la enfermedad y resultados del tratamiento (efectividad, complicaciones) se derivaron de los estudios publicados. Los resultados incluyen costos en pesos colombianos, se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de los hallazgos.

Resultados:

La Ablación por microondas resulta ser la alternativa más costoefectiva respecto a las otras terapias. La relación costo-efectividad incremental fue COP -\$ 12.059.676 respecto a la Ablación por radiofrecuencia, con un ahorro por cada unidad de efectividad dado por el criterio de trasplantabilidad de pacientes con carcinoma hepatocelular que se encuentran en lista de espera. La conclusión permanece sin cambios en el análisis de sensibilidad probabilístico con 10.000 simulaciones de Monte Carlo.

Conclusión: A partir de los supuestos incluidos en el modelo se obtiene que la Ablación por microondas es la alternativa más costo-efectiva, lo que favorece su priorización como terapia puente para el control tumoral de pacientes con HCC; los resultados son el primer aproximado a nivel nacional para la orientación de toma de decisiones clínicas y presupuestales para los diferentes actores del sistema.

Palabras clave: Costo-efectividad, terapia locoregional, ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, quimioembolización, radioterapia estereotáxica, hepatocarcinoma, lista de espera trasplantes.

Abstract

Introduction

The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is increasing and is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide; liver transplantation (LT) is the curative option for patients who meet transplantability criteria, however, due to the limited availability of organs, patients enter waiting lists where they benefit from therapies for tumor control.

Objectives: To determine the cost-effectiveness of locoregional therapy: radiofrequency ablation, microwave ablation, transarterial chemoembolization, and stereotactic radiotherapy in patients with Millán criteria-intermediate initial stage of the disease while on the waiting list.

Materials and methods: A decision tree was developed for patients with HCC in initial-intermediate stages as bridging therapy for liver transplantation during their stay on the waiting list. Probabilities of disease course and treatment outcomes (effectiveness, complications) were derived from published studies. The results include costs in Colombian pesos, a sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the findings.

Results: Microwave ablation turns out to be the most cost-effective alternative to other therapies. The incremental cost-effectiveness ratio was COP -\$12,059,676 compared to radiofrequency ablation, with a saving for each unit of effectiveness given by the criteria of transplantability of patients with hepatocellular carcinoma who are on the waiting list. The conclusion remains unchanged in the probabilistic sensitivity analysis with 10,000 Monte Carlo simulations.

Conclusion: Based on the assumptions included in the model, it is obtained that microwave ablation is the most cost-effective alternative, which favors its prioritization as a bridging therapy for tumor control in patients with HCC; The results are the first approximate at the national level for the orientation of clinical and budgetary decision-making for the different actors of the system.

Keywords: Cost-effectiveness, locoregional therapy, radiofrequency ablation, microwave ablation, chemoembolization, stereothoracic radiotherapy, hepatocarcinoma, transplant waiting list.

Introducción

La carga del cáncer va en aumento en todo el mundo, el hepatocarcinoma es la neoplasia maligna hepática primaria más común, ocurre en el contexto de la cirrosis y comúnmente se presenta en estadios avanzados de la enfermedad (Balogh et al., 2016; Likhitsup & Parikh, 2020), el quinto cáncer más común y la segunda causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer a nivel mundial, se estiman aproximadamente 854.000 nuevos casos y 810.000 muertes por año, lo que representa el 7% de todos los cánceres en el mundo (Prieto Ortíz & Restrepo Gutiérrez, 2013) por lo que representa un desafío para la salud mundial, se prevé que el HCC se convierta en la tercera causa principal de muerte relacionada con el cáncer para 2030 si estas tendencias continúan (Llovet et al., 2021).

Representa más del 90% de los cánceres primarios, la incidencia va en aumento y alcanza un máximo a la edad de 70 años (1). Se cree que la enfermedad hepática es relativamente rara, sin embargo, enfermedades como el hígado graso no alcohólico o hepatitis C son prevalentes y otras como por ejemplo la insuficiencia hepática fulminante y el carcinoma hepatocelular son altamente letales (Galle et al., 2018).

En Colombia, se evidencia que los trastornos metabólicos, la cirrosis hepática y las infecciones virales son las etiologías de enfermedad hepática más prevalentes (55,3, 20,8 y 13,6%, respectivamente) (Bejarano Ramírez et al., 2020). La carga total de discapacidad a nivel mundial aumentó en un 52% entre 1990 y 2017, principalmente por enfermedades no transmisibles (80% de la discapacidad en 2017); más específicamente, la carga de enfermedad por enfermedades metabólicas (diabetes tipo 2 y el hígado graso) aumentó en todo el mundo y en todos los niveles de desarrollo (EVALUATION, 2017), las cuales a su vez son predisponentes para el desarrollo de hepatocarcinoma.

El tratamiento de pacientes con HCC depende de variables clínicas y estadio de la enfermedad, aquellos pacientes con enfermedad compensada y tamaño tumoral pequeño se tratan mediante un abordaje percutáneo y eventualmente quimioembolización, mientras que aquellos que presentan mayor carga tumoral y función hepática conservada, generalmente se prefiere un abordaje intraarterial, que incluye quimio y radioembolización (Crocetti et al., 2021).

El trasplante hepático es el tratamiento de primera línea para los pacientes diagnosticados de HCC irresecable en el contexto de la cirrosis, sin embargo, los pacientes con HCC tienen riesgo de abandono de la lista debido a la progresión de la enfermedad por lo cual se benefician de la terapia puente para tiempo de espera en lista ≥ 6 meses como terapias neoadyuvantes (Crocetti et al., 2021).

En la mayor parte de los centros para prevenir la progresión tumoral, entre los que se encuentran la ablación por radiofrecuencia (ARF) como primera elección (Llovet et al., 2021) es una modalidad de tratamiento eficaz en etapa temprana (L. Wang, 2020; Zhang et al., 2022), y quimioembolización TACE como método de segunda elección cuando el tiempo de espera estimado sea superior a los 6 meses, con porcentajes de necrosis de 12%–55% vs 22–29% respectivamente (Galle et al., 2012) (11) y al combinarse las terapias presentan tasas de necrosis entre el 40 y el 70% (L. Wang, 2020; Zhang et al., 2022).

La ablación por radiofrecuencia es una técnica madura, segura y eficaz para el tratamiento de nódulos hepáticos, no obstante, según la localización del tumor puede sufrir una ablación incompleta y en consecuencia progresión tumoral local, por lo que en estos casos se considera la ablación por microondas (MWA) con la posibilidad de obtener mayores volúmenes de necrosis en menos tiempo, es decir, temperaturas de ablación más altas, zonas de ablación más grandes y un efecto disipador de calor más débil (9), no obstante, no hay suficientes estudios comparativos para sacar conclusiones sobre la superioridad de una de estas técnicas sobre la otra (Crocetti et al., 2021).

Por otro lado, la radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) ha evolucionado como alternativa a la ablación térmica cuando la ablación no es segura o técnicamente factible, ya que no están limitadas por la adyacencia a vasos grandes, el crecimiento exofítico o ubicación céntrica y ha demostrado resultados de eficacia y seguridad como la TACE o la ablación por radiofrecuencia con una tasa de control tumoral significativamente más alta y un riesgo reducido de abandono de la lista de espera (Crocetti et al., 2021), adicionalmente, representa menor toxicidad y un menor número de sesiones de tratamiento, lo que repercute en menores costes directos e indirectos (Rozas & del Carmen, 2014).

Justificación

La carga epidemiológica de la enfermedad hepática crónica está aumentando debido a la creciente prevalencia de carcinoma hepatocelular en la fase terminal, enfermedad del hígado graso no alcohólico, y la hepatitis C (Bejarano Ramírez et al., 2020)(6). La mejora continua en los enfoques quirúrgicos y no quirúrgicos ha demostrado beneficios significativos en la supervivencia general de los pacientes, no obstante, pese a que el trasplante hepático es el único procedimiento quirúrgico curativo, la escasez de órganos disponibles impide esta terapia para muchos pacientes que padecen hepatocarcinoma. Si los candidatos a trasplante hepático por hepatocarcinoma no se tratan, tienen un riesgo inherente de progresión del cáncer mientras esperan, con un riesgo creciente de progresión del tumor y mortalidad relacionada con el cáncer postrasplante relacionada con la presentación de hepatocarcinoma (Galle et al., 2018).

Son evidentes los esfuerzos para el desarrollo de terapias sistémicas en los últimos años, así como el impacto en la supervivencia general y en la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, para el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma que cumplan criterios de Milán y se encuentren en lista de espera, es conveniente definir la costo-efectividad de las alternativas de tratamiento (Llovet et al., 2021). El tratamiento locorregional han demostrado ventajas significativas de las terapias neoadyuvantes para reducir el riesgo de abandono debido a la progresión del tumor (Galle et al., 2018).

En el 2018 el IECS realizó un reporte de la evidencia disponible que evalúa la eficacia y seguridad de la radioterapia corporal estereotáxica para tumores hepáticos primarios y secundarios en pacientes adultos comparado con la ablación por radiofrecuencia, quimioembolización transarterial, cirugía y otras terapias (Ignacio & Santos, 2011). Si bien la supervivencia sigue siendo el resultado de mayor reporte en los estudios, desenlaces como la calidad de vida, los costos y la efectividad deben ser evaluados en paralelo al considerar la utilidad clínica de intervenciones (Likhitsup & Parikh, 2020), y se ve la necesidad de llevar a cabo estudios que evalúen la costoutilidad de estas terapias en pacientes que se encuentran en espera de trasplante en el contexto colombiano.

A partir de estos enunciados, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

Pregunta de investigación

¿Cuál es la estrategia más costo-efectividad dentro de las terapias locoregional: Ablación térmica por radiofrecuencia (ARF), Ablación por microondas (MCW), quimioembolización transarterial (TACE) y la Radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) como tratamiento del carcinoma hepatocelular durante lista de espera de pacientes que cumplan criterios de Millan / estadio inicial-intermedio desde la perspectiva del sistema de salud?

Objetivo

General:

Determinar la relación de costo-efectividad de las diferentes estrategias de terapias locorregional: Ablación térmica por radiofrecuencia (ARF), Ablación por microondas (MCW), quimioembolización transarterial (TACE) y la Radioterapia corporal estereotáxica (SBRT) como terapia puente durante la permanencia en lista de espera de pacientes con hepatocarcinoma desde la perspectiva del sistema de salud

Específicos:

- Realizar revisión de literatura para determinar el estado actual de las evaluaciones económicas realizadas a nivel mundial para determinar las variables de mayor influencia en las razones de costo-efectividad.
- Desarrollar un modelo basado en el curso clínico de la enfermedad de acuerdo a cada una de las estrategias de tratamiento locoregionales.
- Realizar una revisión sistemática de la literatura para determinar la efectividad y seguridad de las diferentes alternativas disponibles de las terapias locoregionales.
- Determinar los costos directos médicos de cada una de las alternativas de las terapias locoregionales: ablación térmica por radiofrecuencia, por microondas, quimioembolización transarterial y radioterapia estereotáxica, durante la permanencia en lista de espera de pacientes con hepatocarcinoma dentro de criterios de Millán
- Determinar la relación de costo efectividad de cada una de las alternativas y los análisis incrementales.
- Realizar análisis de sensibilidad para determinar la robustez de resultados de costo-efectividad.

Metodología

El presente estudio se desarrolló desde la perspectiva del sistema de salud con la identificación de costos médicos directos asociados a cada una de las terapias.

Población

La población objeto de esta intervención son pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que cumplen criterios de Millán y se encuentran en lista de espera para trasplante hepático. Los criterios de Millán están dados por un nódulo tumoral menor de 5 cm o 2-3 nódulos menores de 3 cm, en el que se seleccionan a pacientes con un bajo riesgo de recidiva tumoral tras el trasplante hepático. Y se consideran los criterios más aceptados para seleccionar pacientes con hepatocarcinoma como potenciales candidatos a trasplante hepático(Ignacio & Santos, 2011).

Alternativas de comparación

De acuerdo con las Guías de Práctica Clínica de EASL–EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular se abordan para el estudio las siguientes intervenciones (Galle et al., 2018)(Galle et al., 2012):

Terapias locoregionales

La ablación local se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes que se encuentran en estadios iniciales y no son aptos para tratamientos quirúrgicos. A lo largo de los últimos 25 años, se han desarrollado y evaluado clínicamente varios métodos para la destrucción química o térmica de los tumores.

Ablación térmica:

Los métodos de ablación térmica más utilizados son la ablación por radiofrecuencia (RFA) y la ablación por microondas (MWA), la primera es considerada como el medio más popular y fiable de terapia ablativa dado su perfil de seguridad y su buena calidad de vida posterior al tratamiento, no obstante, la MWA es una opción de tratamiento loco-ablativo prometedora y emergente, con una zona de ablación más uniforme y sin efecto disipador de calor, por lo cual puede ofrecer ventajas sobre la RFA, en cuando a complicaciones y costos de la terapia son similares. (Wong et al., 2021).

Por radiofrecuencia (ARF):

La energía generada mediante la ablación de RF induce una necrosis del tumor por coagulación, produciendo un anillo de seguridad en el tejido peritumoral, que podría eliminar los satélites pequeños no detectados. Los mejores resultados han sido los descritos en pacientes de la clase A de Child–Pugh con tumores únicos de pequeño tamaño, habitualmente menos de 2 cm de diámetro. Los pacientes de la clase A de Child–Pugh con tumores pequeños no quirúrgicos (que se espera que alcancen respuestas completas) son los candidatos ideales para la ARF.

La ablación local con radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol se considera el tratamiento estándar en los pacientes con tumores BCLC 0-A no aptos para la cirugía (evidencia 2A; recomendación 1B); se recomienda en la mayor parte de los casos como principal terapia ablativa en los tumores de menos de 5 cm debido al control significativamente mejor de la enfermedad (evidencia 1iD; recomendación 1A). En los tumores de < 2 cm, BCLC 0, alcanza respuestas completas en más del 90% de los casos, con buenos resultados a largo plazo. No está claro si pueden considerarse o no alternativas competitivas a la resección (evidencia 1iA; recomendación 1C)

Por Microondas (MCW)

La ablación por microondas se encuentra en fase de investigación, sin embargo, ha demostrado una importante ventaja frente a la ARF, por cuanto la eficacia del tratamiento se ve menos afectada por los vasos situados en la proximidad del tumor.

Quimioembolización transarterial (TACE):

Es el tratamiento primario más ampliamente utilizado para la hepatocarcinoma irresecable, y constituye el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes en estadios intermedios de la enfermedad.

El fundamento del uso de TACE es que la infusión intraarterial de un fármaco citotóxico seguido de una embolización de los vasos nutricios del tumor dará lugar a un intenso efecto citotóxico e isquémico. Combina una administración percutánea de quimioterapia emulsionada con lipiodol seguida de un estancamiento vascular obtenido mediante embolización (Wui et al., 2022). La quimioembolización alcanza respuestas parciales en el 15%-55% de los pacientes, y retrasa de forma significativa la progresión tumoral y la invasión macrovascular.

Se recomienda la quimioembolización en pacientes con tumores en estadio BCLC B, multinodulares, asintomáticos, sin invasión vascular ni extensión extrahepática (evidencia IiiA; recomendación 1A) y no se aconseja la quimioembolización en pacientes con hepatopatía descompensada, disfunción hepática avanzada, invasión macroscópica o extensión extrahepática (evidencia IiiA; recomendación 1B).

Radioterapia corporal estereotáxica (SBRT):

Las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis, la SBRT permite mayor control del tumor, una menor toxicidad y un menor número de sesiones de tratamiento disminuye los costes directos e indirectos, por tanto los avances en terapia de radiación (SBRT) pueden resultar un ahorro importante de costes (Rozas & del Carmen, 2014).

La SBRT es aplicable en el tratamiento del HCC con las directrices de la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápica (ASTRO), diferentes estudios han demostrado que la SBRT en HCC es segura y eficaz en las diversas etapas de BCLC siempre que se seleccione adecuadamente como alternativa de tratamiento eficaz a la RFA/TACE, se asocia con un control local a largo plazo en la mayoría de los pacientes tratados (Lewis et al., 2022).

El **trasplante hepático**, es el tratamiento final al que se pretende llegar tras la espera en lista de espera con la intervención de las terapias anteriormente descritas, se considera la opción de tratamiento de primera línea para los pacientes con tumores únicos de menos de 5 cm o con ≤ 3

nódulos de ≤ 3 cm (criterios de Milán) que no son aptos para la resección (evidencia 2A; recomendación 1A) con una mortalidad perioperatoria y la mortalidad a un año esperadas son de aproximadamente un 3% y $\leq 10\%$, respectivamente; no se han establecido criterios de límites de extensión del tumor para el trasplante hepático en el CHC. Una expansión modesta de los criterios de Milán aplicando el “hasta siete” en los pacientes sin invasión microvascular alcanza unos resultados competitivos, y por tanto esta indicación requerirá una validación prospectiva (evidencia 2B; recomendación 2B).

Cabe contemplar el tratamiento neoadyuvante para las terapias locorregionales si la lista de espera es de más de 6 meses, dados los datos de coste-efectividad y las tasas de respuesta tumoral favorables, a pesar de que la influencia en los resultados a largo plazo es incierta (evidencia 2D; recomendación 2B)

De acuerdo con las implicaciones de la enfermedad y la carga de enfermedad durante la permanencia en lista de espera, así como los beneficios del trasplante como único tratamiento curativo para la hepatocarcinoma, se establece un horizonte temporal de un año, tiempo durante el cual los pacientes con hepatocarcinoma permanecen en lista de espera y son trasplantados. Dado que el horizonte temporal es menor a un año no se aplicó tasa de descuento según recomendación del manual del IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014).

Modelo de decisión:

Se desarrolló un árbol de decisiones simétrico (Anexo 1) para rastrear una cohorte hipotética de pacientes con HCC en estadios inicial-intermedio como terapia puente trasplante hepático durante su permanencia en lista de espera, bajo los siguientes supuestos (gráfico 1):

- Se asume que el paciente con hepatocarcinoma se encuentra en criterios de Millan (estadio inicial intermedio de la enfermedad) y se benefician del uso de cualquiera de las terapias en estudio, estas terapias son un ente para el trasplante.
- A partir de la literatura, se asume que el tiempo de permanencia en lista de espera para pacientes con hepatocarcinoma es de un año.
- Los parámetros de los eventos de interés corresponden al horizonte temporal del estudio (un año).
- Las terapias locoregionales permiten reducir el tamaño tumoral del HCC y para controlar su evolución.
- El tratamiento locorregional en pacientes seleccionados mejora la supervivencia y permite control de la enfermedad para pacientes en lista de espera mientras se realiza el tratamiento curativo (trasplante hepático).
- El paciente puede tener o no complicaciones con cualquiera de las terapias, tener necrosis completa o no y tener recurrencia o no de la enfermedad.

- Para el costo de la terapia se asume que el paciente requiere una segunda sesión de la misma terapia excepto para la radioterapia estereotáxica (el costo de la terapia incluye el conjunto de sesiones que requiera el paciente)
- Se asume que los pacientes mientras se encuentran en lista de espera se les realiza control médico, imagenológico y paraclínico independiente de la terapia en la que se encuentren.

Insumos del modelo

Las probabilidades del modelo se obtuvieron de la literatura, mediante una búsqueda en diferentes bases de datos: Pubmed, Ebsco, Wiley, mediante palabras clave como: Liver Neoplasms, Carcinoma Hepatocellular, locoregional therapies, radiofrequency ablation, Microwave ablation, chemoembolization therapeutic, radiotherapy, Cost-utility Cost-effectiveness, Health economics, Cost-benefit Analysis

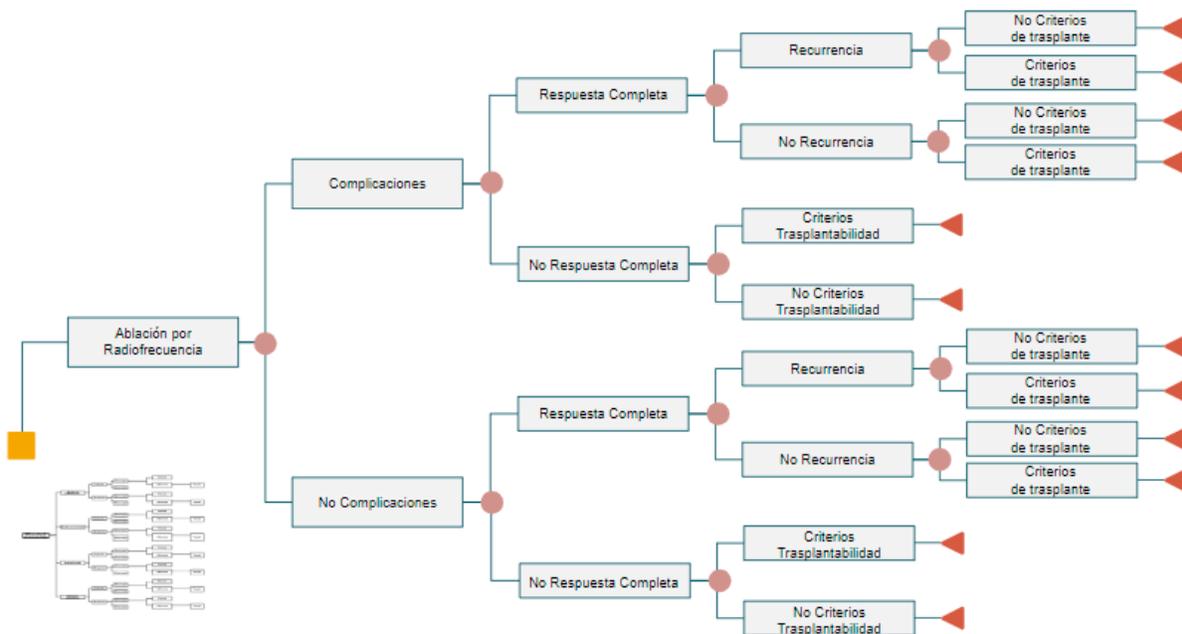
Se realizó revisión de la literatura de las terapias de intervención para identificar los modelos, parámetros de medición y desenlaces a partir de los siguientes criterios de elegibilidad:

- Criterios de inclusión de los estudios:
 - ✓ Evaluaciones económicas (costo utilidad, costo-efectividad)
 - ✓ ECA, revisiones sistemáticas, metanálisis
 - ✓ Estudios descriptivos
 - ✓ Evaluación de las terapias: ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, quimioembolización y/o radioterapia estereotáxica.
 - ✓ Idioma: Inglés y español
 - ✓ Población: Pacientes con hepatocarcinoma, en criterios de Millan, o estadios iniciales intermedios de la enfermedad que se benefician del uso de la terapia.
 - ✓ Publicaciones a partir del año 2000.
- Criterios de exclusión
 - ✓ No inclusión de eventos de interés para el estudio (complicaciones, respuesta a las terapias, recurrencia)
 - ✓ No disponibles en full text
 - ✓ Resultados de eventos académicos: posters, resúmenes de congresos etc

Probabilidades:

Las probabilidades de los eventos se derivaron de los estudios de tipo experimental y/o observacional publicados, a partir de las cuales se realizó cálculo de los valores promedio y desviación estándar (Tabla 1).

Ilustración 1: Árbol de decisión



Fuente: Elaboración propia

Tabla 1 Parámetros del modelo y fuentes.

Alternativa	Evento	Valor promedio	SD	Distribución	Fuente
Ablación con radiofrecuencia	Complicaciones (Absceso hepático Síndrome postablación Y derrame pleural)	9%	3%	Beta	(G. H. Kim et al., 2021; Poulou et al., 2015; Radosevic et al., 2022; Sharmiashvili de Nieto & Santaolaya Cesteros, 2013)
	Respuesta completa	81%	35%	Beta	(Radosevic et al., 2022; Som et al., 2021; Vogl et al., 2017)
	Recurrencia	7%	3%	Beta	(Rui et al., 2020; Vogl et al., 2017)
	Sin criterios de trasplantabilidad	13%	6%	Beta	(Kwong et al., 2022; Lu et al., n.d.; Schwartz et al., 2007)(Sapisochin et al., 2017)
Ablación con microondas	Complicaciones (Absceso hepático y	7%	2%	Beta	(Giorgio et al., 2018; Radosevic et al., 2022)

	<i>síndrome postablación)</i>				
	Respuesta completa	81%	45%	Beta	(Rui et al., 2020) (Bouza Álvarez, 2005)
	Recurrencia	6%	2%	Beta	(Bouza Álvarez, 2005; Meyer & Singal, 2018)
	Sin criterios de trasplantabilidad	12%	8%	Beta	(Kwong et al., 2022; Lu et al., n.d.; Schwartz et al., 2007)
Quimioembolización	Complicaciones: <i>Síndrome posquimioembolización Dolor abdominal, fiebre / malestar general, nauseas, elevación de pruebas de función hepática</i>	33%	30%	Beta	(Cardarelli-Leite et al., 2020; Chang et al., 2020; Francis W. Nugent, Amir Qamar, Keith E. Stuart, Kari Galuski, Sebastian Flacke, Chris Molgaard, Frederick Gordon, Shams Iqbal, Klaudia Urbaniak Hunter, Erin Hartnett, and Krishna Gunturu Francis W. Nugent, Amir Qamar, Keith E. Stuart, Kari Galuski, Sebast, 2017)
	Respuesta completa	45%	13%	Beta	(Chang et al., 2020; Jeong et al., 2017)
	Recurrencia	50%	38%	Beta	(Jeong et al., 2017; Park et al., 2013)
	Sin criterios de trasplantabilidad	23%	6%	Beta	(Kwong et al., 2022; Lu et al., n.d.; Schwartz et al., 2007)(Sapisochin et al., 2017)
Radioterapia estereotáxica	Complicaciones <i>Dolor, fatiga, malestar general, náuseas, elevación de pruebas, anorexia</i>	9%	6%	Beta	(Gerum et al., 2018; Long et al., 2021; Nugent et al., 2020; Sheth et al., 2020; Tse et al., 2022)(Gerum et al., 2018)
	Respuesta completa	82%	10%	Beta	(Bieu et al., 2020; Choi & Seong, 2018; Meyer & Singal, 2018; (Pérez-Romasanta et al., 2021; TAO & YANG1, 2012)Shanker et al., 2021)
	Recurrencia	1,2%	0,8%	Beta	(Seo et al., 2016; Y. F. Wang et al., 2021)
	Sin criterios de trasplantabilidad	18%	4%	Beta	(Wong et al., 2021) (Garg et al., 2021) (Sapisochin et al., 2017)

Alternativas	Numero de sesiones	Fuente
Ablación por radiofrecuencia	2 (1—3)	(Garbagnati & Marchiano, 2004; Seo et al., 2016; Sever et al., 2018; Suwa et al., 2021)
Ablación por microondas	2 (1-2)	(Crocetti et al., 2021; Poggi et al., 2013; Schaible et al., 2020; Seo et al., 2016; Suwa et al., 2021)
Quimioembolización transarterial	2-9	(Minici et al., 2021; Wong et al., 2021)
Radioterapia estereotáxica	2-5	(Seo et al., 2016; Wong et al., 2021)

Costos

La definición de los costos directos médicos relacionados en la atención en salud de los pacientes sometidos a cada una de las terapias incluyó:

- Costos de hospitalización/estancia
- Medicamentos
- Pruebas diagnósticas y analítica
- Procedimientos médico-quirúrgicos
- Pruebas complementarias y exámenes radiológicos
- Insumos/consumibles
- Honorarios médicos
- Manejo de complicaciones

Para el proceso de identificación y cuantificación de recursos médicos directos se empleó registros clínicos, guías y protocolos de la consulta institucional de una IPS de alta complejidad de la ciudad de Bogotá, que sirvieron de referencia para la construcción de un caso tipo que se validó con expertos clínicos (cirujano hepatobiliar y de trasplante hepático, radiólogos y oncólogos).

Para el proceso de valoración monetaria de cada una de las tecnologías de la presente evaluación, se realizó estimación de costos para procedimientos, ayudas diagnósticas, consultas e interconsultas en el estudio de suficiencia de la UPC del 2020, RIPS del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) y ISS 2001 + 25%, 30% y 48% de 2012 ajustado a 2021 según el IPC anual mediante la identificación de los servicios/prestaciones requeridas con su respectivo Código Único de Procedimiento en Salud (CUPS).

Para medicamentos los precios reportados en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) del Ministerio de Salud y Protección Social del último periodo publicado disponible, a partir de los códigos CUM, con lo que realizó el filtro e identificación de los precios para cada uno de los medicamentos en el periodo enero-diciembre del 2021. En los casos de medicamentos que se encontrase bajo regulación la valoración se basó en las circulares de control de precios de medicamentos del Ministerio de Salud y Protección Social. El proceso de extracción de la información de SISMED se realizó mediante una matriz de análisis que sintetizó precio mínimo, promedio y máximo de cada una de las moléculas de interés mediante los filtros sugeridos por el IETS (Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2014) y las circular 06 de 2018 Por la cual se establece el nuevo anexo técnico para realizar el reporte de información al Sistema de Información de Precios de Medicamentos-SISMED y se dictan otras disposiciones (Ministerio de salud y protección social, 2018). A partir de tal información, se estimó el promedio ponderado para valores mínimos, promedio y máximo según la participación del mercado y se incluyeron en los análisis de sensibilidad.

Para la definición de los costos de los dispositivos se obtuvieron a partir de los costos de mercado. Se realizó una matriz de consolidación y depuración de datos de las fuentes de valoración de las prestaciones, para garantizar la inclusión de aquellas que estuvieran directamente relacionadas con las tecnologías de interés. Todas las cifras monetarias se expresados en pesos colombianos de 2021.

Plan de análisis de la información:

Los costos de los procedimientos se analizaron mediante promedios, mínimos y máximos para cada una de las tecnologías según los reportes de las fuentes consultadas (estudio de suficiencia de la UPC, RIPS y manual tarifario ISS2001 + 25%, 30% y 48%) así como las tarifas reportadas en el mercado para los insumos médicos de cada una de las tecnologías.

Análisis de sensibilidad

Se calculó la relación costo-efectividad incremental (RICE) entre la alternativa de menor costo y mayor efectividad y las demás tecnologías. Se realizó análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Se reportan los resultados de las simulaciones de Montecarlo mediante un diagrama de dispersión en el plano de costos y efectividad a partir de la distribución de probabilidades, costos y beneficios en salud definidos (Tabla 2-5).

El Costo de la terapia de ablacion por radiofrecuencia, ablacion por microondas y quimioembolizacion transarterial se suma nuevamente en caso de requerirse una nueva sesion de la terapia por no respuesta completa, el costo de la radioterapia estereotaxica incluye el numero de sesiones que se requieran sin generar un costo adicional (Tabla 3).

Tabla 2 Distribución de probabilidades y costos

Tratamiento con Ablación Radiofrecuencia		Valor en el modelo	Promedio	SD	alpha	Beta	Probabilístico	Distribución
Ablacion con radiofrecuencia Complicaciones	pARFComp	9%	9%	3%	8,10	81,90	0,09	Beta
Ablacion con radiofrecuencia Respuesta completa	pARFRtaComp	80%	80%	35%	0,24	0,06	0,98	Beta
Ablacion con radiofrecuencia Recurrencia	pARFRecu	7%	7%	3%	4,45	62,98	0,08	Beta
Ablacion con radiofrecuencia Sin criterios de trasplante	pARFCTx	13%	13%	6%	3,95	26,46	0,06	Beta
Tratamiento Ablación microondas		Valor en el modelo	Promedio	SD	alpha	Beta	Probabilístico	Distribución
Ablación con microondas Complicaciones	pARWComp	7%	7%	2%	11,32	150,43	0,05	Beta
Ablación con microondas Respuesta completa	pARWRtaComp	81%	81%	30%	0,58	0,13	1,00	Beta
Ablación con microondas Recurrencia	pARWRecu	6%	6%	2%	9,23	137,34	0,05	Beta
Ablación con microondas Sin criterios de trasplantabilidad	pARWCTx	12%	12%	8%	1,86	13,64	0,11	Beta
Tratamiento quimioembolización		Valor en el modelo	Promedio	SD	alpha	Beta	Probabilístico	Distribución
Quimioembolización Complicaciones	pTACEComp	33%	33%	30%	0,48	0,98	0,01	Beta
Respuesta completa	pTACERtaComp	45%	45%	16%	3,89	4,76	0,56	Beta
Recurrencia	pTACERecu	50%	50%	1%	4999,50	4999,50	0,50	Beta
Sin criterios de trasplantabilidad	pTACECTx	23%	23%	6%	11,08	37,11	0,21	Beta
Tratamiento Radioterapia estereotaxica		Valor en el modelo	Promedio	SD	alpha	Beta	Probabilístico	Distribución
Radioterapia estereotaxica Complicaciones	pSBRTComp	9%	9%	6%	1,96	19,79	0,04	Beta
Radioterapia estereotaxica Respuesta completa	pSBRTRtaComp	88%	88%	4%	57,20	7,80	0,87	Beta
Radioterapia estereotaxica Recurrencia	pSBRTRecu	1%	1%	1%	5,42	456,91	0,01	Beta
Radioterapia estereotaxica Sin criterios de trasplantabilidad	pSBRTCTx	16%	16%	1%	214,88	1128,12	0,17	Beta

Tabla 3 Costos de la terapia

		Costos				
		Valor en el modelo	Mínimo	Máximo	Probabilístico	Distribución
Ablación por radiofrecuencia Ablación por microondas Quimiembolización Radioterapia estereotáxica Costo Lista de espera	Costos directos terapia					
	Costo_ARF	\$ 8.319.805	\$ 4.897.057	\$ 13.170.892	\$ 7.966.587	Uniforme
	Costo_ARW	\$ 8.319.805	\$ 4.897.057	\$ 13.170.892	\$ 12.255.703	Uniforme
	Costo_TACE	\$ 17.125.897	\$ 9.898.156	\$ 27.045.825	\$ 25.958.099	Uniforme
	Costo_SBRT	\$ 19.001.498	\$ 9.915.147	\$ 26.030.550	\$ 13.061.147	Uniforme
	Costo_LE	\$ 2.146.856	\$ 1.610.142	\$ 2.683.570	\$ 1.914.779	Uniforme

Tabla 4 Costos de las complicaciones

		Evento			Probabilístico	Distribución
		Promedio	Min	Max		
Complicaciones Ablación con radiofrecuencia Ablación con microondas Quimioembolización Radioterapia estereotáxica	CE_Comp_ARF	\$ 5.925.777,45	\$ 3.663.515,88	\$ 9.319.027,67	\$ 7.441.378	Uniforme
	CE_Comp_ARW	\$ 7.056.908,23	\$ 4.794.788,78	\$ 9.319.027,67	\$ 5.497.455	Uniforme
	CE_Comp_TACE	\$ 5.269.093,25	\$ 3.951.819,94	\$ 6.586.366,57	\$ 4.037.263	Uniforme
	CE_Comp_SBRT	\$ 2.033.339,64	\$ 1.525.004,73	\$ 2.541.674,55	\$ 2.268.664	Uniforme

Tabla 5 Beneficios en salud

		Beneficios en Salud	Valor en el modelo
Criterios trasplantabilidad		Criterios trasplantabilidad	1,000
No criterios de trasplantabilidad		No criterios de trasplantabilidad	0,000

Cada unidad de efectividad corresponde a la probabilidad de tener criterios de trasplantabilidad en los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepatocelular con criterios de Millán / estadio inicial-intermedio durante la permanencia en lista de espera.

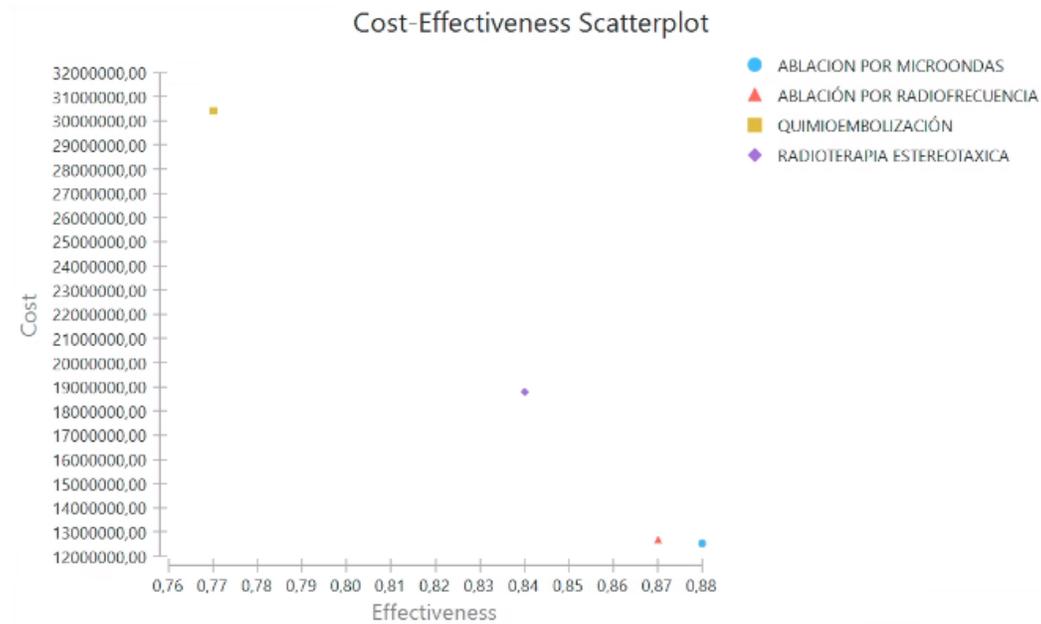
Resultados

Los resultados del caso base para la terapia locoregional: ARF, ARW, TACE y SBRT como terapia puente durante la permanencia en lista de espera de pacientes con hepatocarcinoma desde la perspectiva del sistema de salud se presentan en la tabla 6.

Al hacer el análisis de costo-efectividad con el modelo de árbol de decisiones (Anexo 1), se obtuvo una RICE para la ARW de COP -\$ 12.059.676 lo que corresponde a un ahorro por cada unidad de efectividad dado por el criterio de trasplantabilidad de pacientes con carcinoma hepatocelular que se encuentran en lista de espera respecto a la ARF. ARW es la terapia que presenta mayor beneficio monetario neto respecto a las demás terapias evaluadas, siendo la terapia más costoefectiva; la TACE, SBRT y ARF (tabla 6).

Tabla 6 Resultados caso base

Category	Strategy	Cost	Incr Cost	Eff	Incr eff	Incr C/E (ICER)	NMB	C/E
min eff	ABLACION POR MICROONDAS	12541407,51		0,88			53458592,49	14251599,44
min eff	ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA	12662004,27	120596,76	0,87	-0,01	-12059675,60	52587995,73	14554027,89
min eff	RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA	18808931,00	6267523,49	0,84	-0,04	-156688087,25	44191069,00	22391584,52
min eff	QUIMIOEMBOLIZACIÓN	30430797,22	17889389,71	0,77	-0,11	-162630815,56	27319202,78	39520515,87

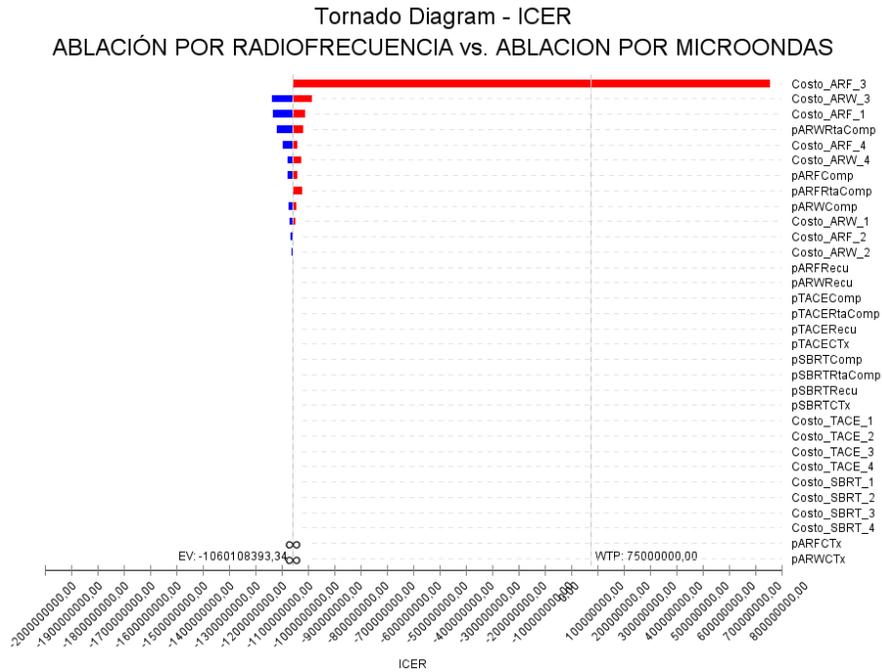


Los resultados de los análisis de sensibilidad de una vía tienen por objeto identificar los parámetros que podrían generar mayor variabilidad respecto al costo total de atención de la cohorte simulada. Se realizó un análisis de tornado para las alternativas de ARW vs ARF, TACE y SBRT.

Las variables que más impacto presentan en el análisis son: la probabilidad de la ARF de no tener respuesta completa, requerir una nueva sesión de la terapia y no tener criterios de trasplantabilidad (Costo_ARF_3) (ilustración 2a), la probabilidad de no tener criterios de trasplantabilidad durante la permanencia en lista de espera tanto para la ARW y la TACE (ilustración 2b), y finalmente no tener criterios de trasplantabilidad en la SBRT (pSBRTCTx), los costos de no tener respuesta completa, requerir una nueva sesión de la terapia y no tener criterios de trasplantabilidad tanto para la SBRT como la ARW (Costo_SBRT_3 y Costo_ARW_3) (ilustración 2c).

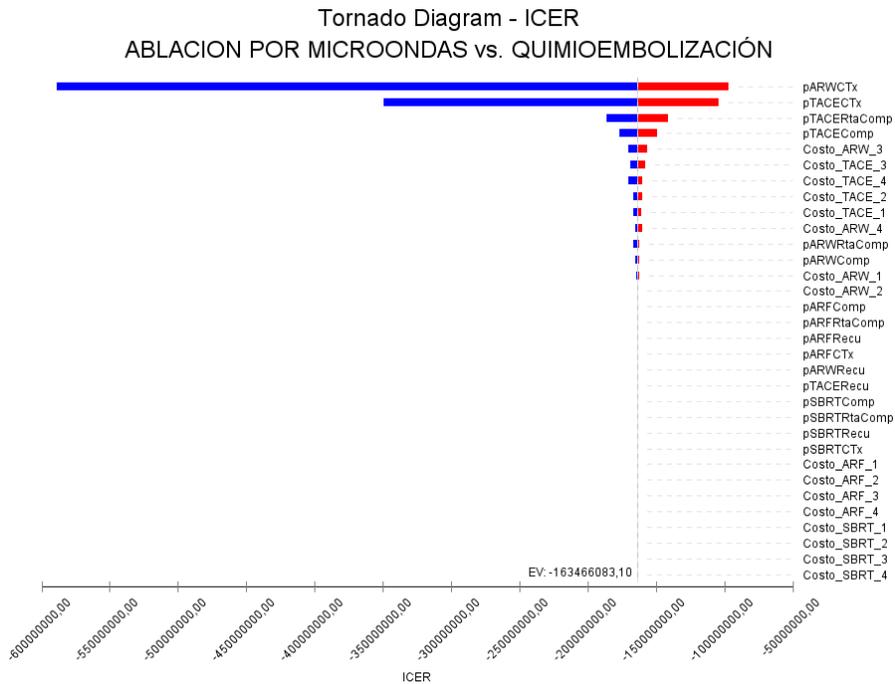
Ilustración 2 Diagrama de tornado

a. Ablación por microondas vs ablación por radiofrecuencia



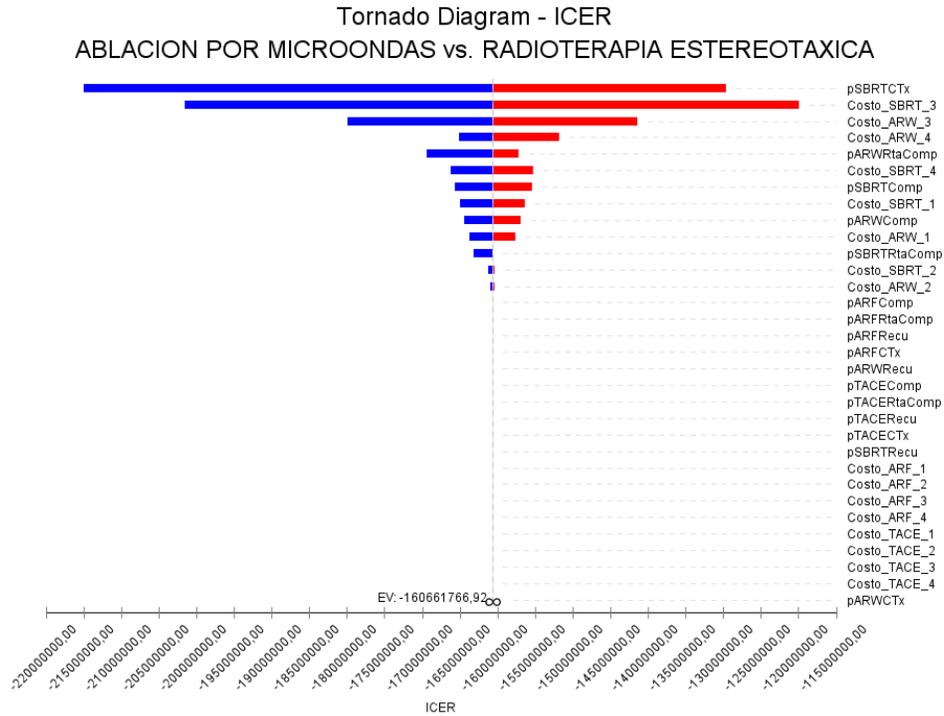
Fuente: Elaboración propia

b. Ablación por microondas vs quimioembolización transarterial



Fuente: Elaboración propia

c. Ablación por microondas vs radioterapia estereotáxica

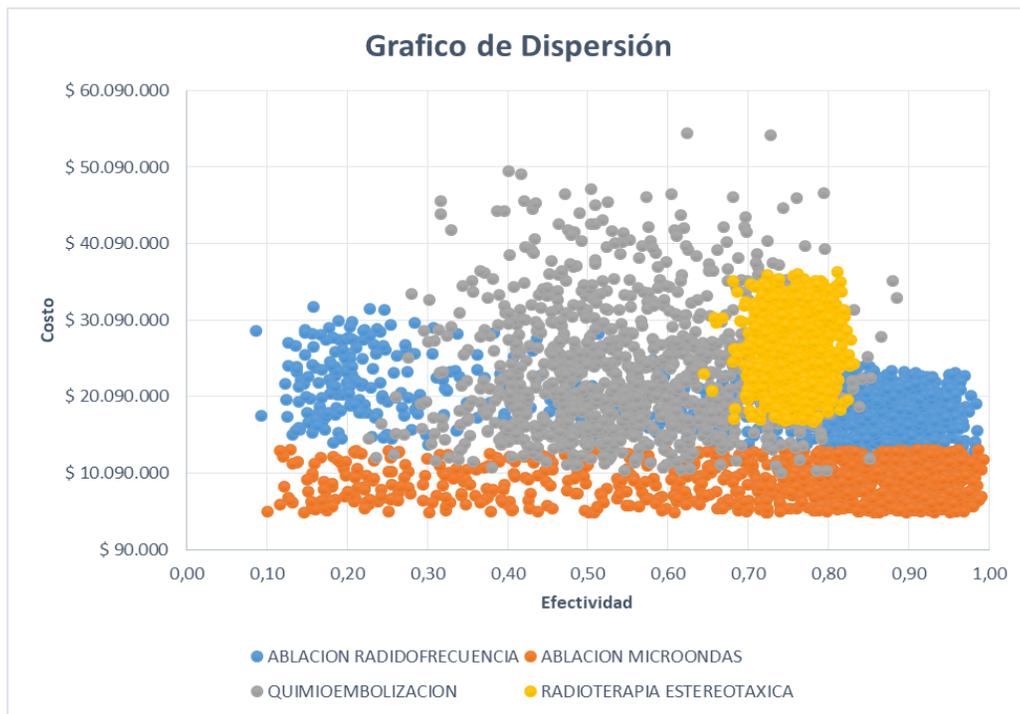


Fuente: Elaboración propia

Para evaluar la incertidumbre conjunta, se realizaron 1000 simulaciones de Montecarlo a partir de las distribuciones definidas según parámetros de la literatura para cada una de las terapias. La SBRT presenta mayor homogeneidad en el plano de costoefectividad con un rango de efectividad entre el 70 y el 85% mientras que las demás alternativas muestran dispersión en el rango de 0 a 100% de efectividad, lo cual representa gran variabilidad de los resultados de estas alternativas en términos de efectividad (ARF, ARW, TACE), de manera similar ocurre respecto a los costos de las terapias, principalmente TACE (gráfico 3).

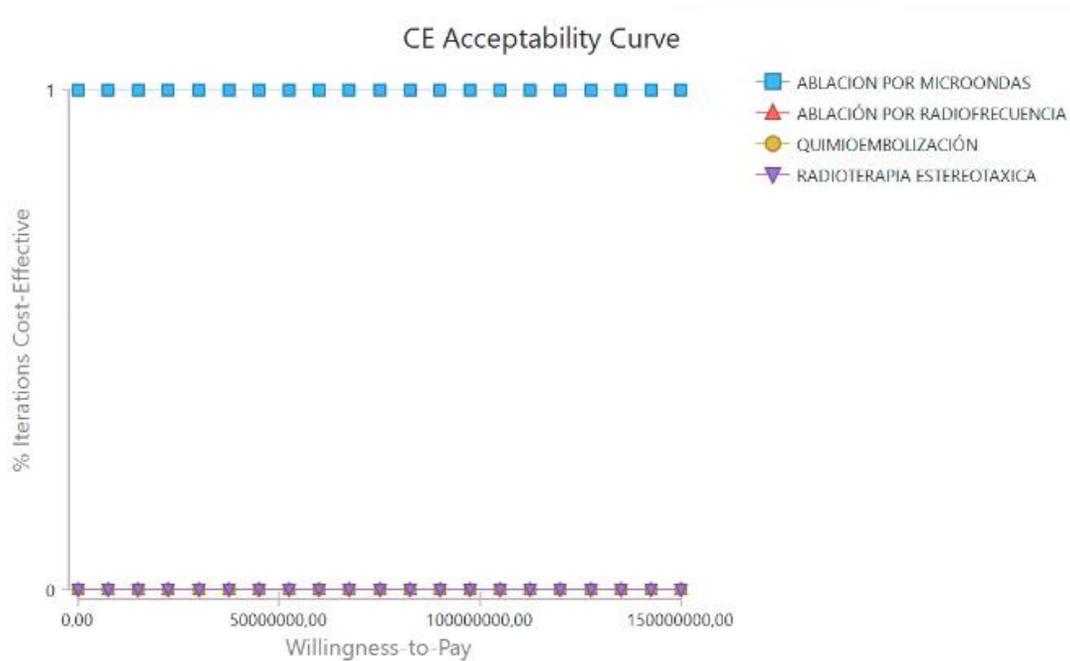
La curva de aceptabilidad con 10.000 iteraciones revela que a cualquier nivel de disposición a pagar la ARW es la terapia dominante y acorde con las recomendaciones del IETS con una disposición a pagar de entre 1 y 3 PIB per cápita presenta una probabilidad del 100% de costoefectividad frente a las demás terapias incluidas en la evaluación (Ilustración 4).

Ilustración 3 Gráfico de dispersión



Fuente: Elaboración propia

Ilustración 4 Curva de aceptabilidad



Fuente: Elaboración propia

Discusión

Las terapias locorregionales tienen gran reconocimiento como un método para lograr el control local del tumor y reducir el abandono de la lista de espera de trasplante hepático. La viabilidad y eficacia de TACE, RFA, RFW y SBRT como terapias puente se han confirmado en términos de reducción de las tasas de abandono de la lista de espera y mejores tasas de supervivencia postrasplante (Crocetti et al., 2021; Lurje et al., n.d.)

A partir de los supuestos incluidos en el modelo, se evidencia que la ARW es la terapia costo-efectiva. Los resultados del análisis de caso base para cada una de las alternativas evaluadas presentan diferencias en términos de costo-efectividad, no obstante la TACE resulta tener mayor heterogeneidad de los resultados diferente al comportamiento de la SBRT la cual se consolida de manera homogénea, sin embargo, ambas resultan ser terapias dominadas en cuanto a costos y efectividad.

Dentro de la búsqueda de la literatura realizada, no se evidencian evaluaciones económicas a nivel nacional que incluyan las terapias evaluadas. Se encuentran estudios de costoefectividad de la ARW respecto a otras terapias en el tratamiento de pacientes con otras patologías oncológicas o comparada con otras terapias indicadas para el tratamiento del HCC (resección hepática) en los que de igual modo resulta ser la terapia costo-efectiva (Froelich et al., 2021; Glassberg et al., 2019; Wu et al., 2022).

En cuanto a los desenlaces de la ARW y por radiofrecuencia son similares según los reportes de la literatura en términos de supervivencia, tasa de recurrencia local y eventos adversos lo cual representa resultados de seguridad y eficacia similares, por lo que ambas pueden usarse como una terapia hepática local efectiva (Huo & Eslick, 2015) no obstante los resultados del presente estudio varían en cuanto a costos dada la probabilidad de complicaciones y los costos de la atención atribuidos a estos.

Dentro de los resultados se evidencia que la radioterapia corporal estereotáctica proporciona control local con menores complicaciones, no obstante, los costos de la terapia son mayores y el beneficio adicional para la salud en comparación con la ARF y por microondas es muy pequeño. A nivel internacional se encuentra que aún existe evidencia limitada que sugiera la costo-efectividad de la SBRT para subpoblaciones altamente específicas de pacientes con HCC y se requiere de más evaluaciones económicas basadas en ensayos controlados aleatorios (ECA) o estudios de cohortes (Resour et al., 2020).

En un estudio se evaluó la costo efectividad de la SBRT respecto a la cirugía y la ARF en dos cohortes de pacientes: cáncer de hígado metastásico y carcinoma hepatocelular, se encuentra que

a partir del análisis del caso base, en el que asumió que las tres intervenciones estaban asociadas con las mismas tasas de progresión del cáncer y tasas de mortalidad, la SBRT fue la intervención costoefectiva en ambas cohortes de pacientes. Resultados que fueron sensibles a la tasa de progresión del cáncer, la tasa de mortalidad y el costo de las intervenciones (Jin et al., n.d.).

Con relación a las indicaciones de la SBRT en pacientes con tumores primarios y oligometástasis, se reporta mayor control del tumor, una menor toxicidad y menor número de sesiones de tratamiento lo cual repercute positivamente en tanto disminuye los costes directos e indirectos por lo que puede resultar un ahorro importante de costes (Rozas & del Carmen, 2014).

Estudios demuestran que cuando el tratamiento de ARF ha fallado, la SBRT es la terapia de rescate costo-efectiva para la progresión local después de la SBRT no obstante la ARF, por lo que de manera razonable el tratamiento inicial de pacientes con HCC localizado debería ser con ARF RFA inicial para el carcinoma hepatocelular CHC de pacientes en lista de espera para trasplante seguido de la SBRT en caso de fracaso como tratamiento inicial (Pollom et al., 2017).

Aunque se encuentran escasos estudios comparativos de la SBRT con las demás terapias convencionales incluidas en la presente evaluación (ARW y TACE), la SBRT se reporta como una estrategia exitosa de tratamiento alternativo a la TACE/ARF, o en tumores recurrentes como terapia de rescate (Lewis et al., 2022), es una terapia muy eficaz y bien tolerada para pacientes con HCC en el contexto de una enfermedad hepática bien compensada (Price et al., 2011), sin embargo, factores como el tamaño del tumor y alfafetoproteína se asocian significativamente con el control local del tumor (S. Park et al., 2020) lo cual es una limitante para el presente estudio dado que no se incluyeron tales variables.

Los resultados de la presente evaluación muestran que la TACE es la terapia dominada respecto a las demás dados los costos y le efectividad; al respecto se evidencian reportes en donde al comparar la ARF y la TACE es claro que la ARF proporciona mayores beneficios y superioridad, razón por la que no se incluye en los modelos (Naugler & Sonnenberg, 2010). Los estudios demuestran que la SBRT parece ser un tratamiento alternativo eficaz para el CHC cuando la RFA no es factible debido a la ubicación o el tamaño del tumor (N. Kim et al., 2019).

El árbol de decisiones incluyo desenlaces de interés para cada una de las terapias durante el periodo de espera de los pacientes para trasplante, sin embargo, no se incluyó un análisis estratificado por tamaño tumoral ni número de nódulos dado la limitación de la literatura respecto al reporte de resultados específicos para la definición de los parámetros para cada una de las terapias, por lo que se realizó bajo los supuestos que todos los pacientes se beneficiaban de cualquiera de las terapias evaluadas.

Conclusión

La toma de las decisiones para el tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma presenta un panorama retador frente a los costos y las alternativas de tratamiento disponibles a nivel nacional. Si bien es cierto, las cuatro terapias están indicadas para el manejo de pacientes con hepatocarcinoma, sin embargo, la literatura reporta diferencia en cuanto a sus desenlaces y la probabilidad de presentar eventos como los costos de cada una de ellas y en la presente evaluación encontramos diferencias en sus costos, lo que genera un escenario para la medición del impacto en la costo-efectividad y así propender a la mejor distribución de los recursos en tanto se trata de pacientes que se encuentran en espera de un trasplante como tratamiento curativo de la enfermedad para su segunda oportunidad de vida.

El análisis de costo-efectividad demuestra que la SBRT (terapia novedosa aún investigación para el tratamiento de HCC) resulta tener beneficios similares en cuanto a efectividad respecto a la ARW y ARF, sin embargo, representa mayores costos, por lo es dominada por la ARW para el tratamiento como terapia puente de pacientes con hepatocarcinoma que se encuentran en lista de espera para trasplante hepático.

Estos resultados representan un primer acercamiento a la evaluación de las terapias respecto a la orientación clínica y de toma de decisiones de los actores del sistema de salud y como resultado la priorización de la Ablación por microondas como terapia puente costo-efectiva para el control tumoral de pacientes con HCC seguida de la ARF y la SBRT, esta última considerada como terapia de elección en caso de fracaso como tratamiento inicial.

La SBRT es una alternativa de tratamiento emergente y aun con reportes en fase de investigación, requiere de mayores estudios descriptivos, analíticos y nuevas evaluaciones económicas que permitan análisis estratificados del uso de las terapias y sus beneficios en poblaciones específicas diagnosticadas con HCC y se encuentren con criterios de trasplantabilidad.

Los estudios demuestran que el tratamiento del HCC depende de la función hepática, el estado clínico de los pacientes y la estadificación del tumor entre otras variables, por lo que los tratamientos locoregionales como la ARF, la ARW y la TACE, son opciones terapéuticas prometedoras pero con algunas limitantes en su efectividad. Si bien es cierto la ARF/ARW son adecuadas para tumores pequeños, no logran una respuesta completa en tumores intermedios y grandes, por lo que el área necrótica y posibilidad de recurrencia de estas puede ser mayor con una combinación de TACE (Galanakis et al., 2018).

Aunque no se realizó un análisis estratificado formal sobre la base del tamaño del tumor y número de lesiones por escasos de datos necesarios reportados en la literatura, los resultados del análisis de sensibilidad sugieren que la ARW es la alternativa costo efectiva.

Las probabilidades incluidas en el modelo se obtuvieron de estudios internacionales que cumplieran los criterios de elegibilidad, en su mayoría los resultados corresponden a poblaciones estadounidense y europea lo que limita la valoración de los desenlaces en la población colombiana,

Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.

La autora del presente manuscrito declara que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia. [Declaración de conflictos de interés y financiación del proyecto]

Referencias

- Bejarano Ramírez, D. F., Carrasquilla Gutiérrez, G., Porras Ramírez, A., & Vera Torres, A. (2020). Prevalence of liver disease in Colombia between 2009 and 2016. *JGH Open*, 4(4), 603–610. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12300>
- Bieu, B. Q., Chau, N. D., Kien, N. X., Van Thanh, L., Van Quang, V., Ky, T. D., Thinh, N. T., & Bang, M. H. (2020). Combined transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy as a bridge therapy to liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Research*, 2020. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2020.39>
- Bouza Alvarez, C. (2005). *Ablación por radiofrecuencia del carcinoma hepatocelular y otros tumores hepáticos: (revisión sistemática sobre la eficacia, seguridad y relación coste-efectividad)*. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Chang, Y., Jeong, S. W., Jang, J. Y., & Kim, Y. J. (2020). Recent updates of transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 21, pp. 1–20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21218165>
- Choi, S. H., & Seong, J. (2018). Stereotactic body radiotherapy: Does it have a role in management of hepatocellular carcinoma? In *Yonsei Medical Journal* (Vol. 59, Issue 8, pp. 912–922). Yonsei University College of Medicine. <https://doi.org/10.3349/ymj.2018.59.8.912>
- Crocetti, L., Bozzi, E., Scalise, P., Bargellini, I., Lorenzoni, G., Ghinolfi, D., Campani, D., Balzano, E., Simone, P. De, & Cioni, R. (2021). *Locoregional Treatments for Bridging and Downstaging HCC to Liver Transplantation*. 1–17.
- Froelich, M. F., Schnitzer, M. L., Rathmann, N., Tollens, F., Unterrainer, M., Rennebaum, S., Seidensticker, M., Ricke, J., Rübenthaler, J., & Kunz, W. G. (2021). *Cost-Effectiveness Analysis of Local Ablation and Surgery for Liver Metastases of Oligometastatic Colorectal Cancer*. 1–11.
- Galanakis, N., Kehagias, E., Matthaiou, N., & Samonakis, D. (2018). *Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency or microwave ablation for hepatocellular carcinoma: a review*. 5.
- Galle, P. R., Dufour, J. F., Greten, T. F., Raymond, E., & Roskams, T. (2012). Guías de Práctica Clínica de EASL – EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular European Association for the Study of the Liver *, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Disclaimer: *Journal of Hepatology*, 56.
- Galle, P. R., Forner, A., Llovet, J. M., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J. L., Schirmacher, P., & Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 69(1), 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Garbagnati, F., & Marchiano, A. (2004). *Radiofrequency Ablation of Small Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation*. 240(5), 900–909. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000143301.56154.95>
- Garg, R., Foley, K., Movahedi, B., Masciocchi, M. J., Bledsoe, J. R., Ding, L., Rava, P., Fitzgerald, T. J., & Sioshansi, S. (2021). Outcomes After Stereotactic Body Radiation Therapy as a Bridging Modality to Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Advances in Radiation Oncology*, 6(1), 100559. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.08.016>
- Gerum, S., Heinz, C., Belka, C., Walter, F., Paprottka, P., & Toni, E. N. De. (2018). *Stereotactic body radiation therapy (SBRT) in patients with hepatocellular carcinoma and oligometastatic liver disease*. 1–9.
- Giorgio, A., Gatti, P., Montesarchio, L., Merola, M. G., Amendola, F., Calvanese, A., Iaquinto, G., Fontana, M., Ciraci, E., Semeraro, S., Santoro, B., Coppola, C., Matteucci, P., & Giorgio, V. (2018). *Microwave Ablation in Intermediate Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: An Italian Multicenter Prospective Study*. 6, 251–257. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00013>
- Glassberg, M. B., Ghosh, S., Clymer, J. W., Wright, G. W. J., Ferko, N., & Amaral, J. F. (2019).

- Microwave ablation compared with hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases : a systematic review and meta- analysis.* 6, 1–17.
- Huo, Y. R., & Eslick, G. D. (2015). Microwave Ablation Compared to Radiofrequency Ablation for Hepatic Lesions : A Meta-Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 26(8), 1139–1146.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2015.04.004>
- Ignacio, J., & Santos, H. (2011). *Trasplante hepático y tumores.* 10, 99–102.
- Jeong, S. O., Kim, E. B., Jeong, S. W., Jang, J. Y., Lee, S. H., Kim, S. G., Cha, S. W., Kim, Y. S., Cho, Y. D., Kim, H. S., Kim, B. S., Kim, Y. J., Goo, D. E., & Park, S. Y. (2017). *Predictive Factors for Complete Response and Recurrence after Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma.* 11(3), 409–416.
- Jin, H., Chalkidou, A., Hawkins, M., Summers, J., Eddy, S., Peacock, J. L., Coker, B., Kartha, M. R., Good, J., Pennington, M., Data, S., & Group, W. (n.d.). Cost-Effectiveness Analysis of Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy Compared With Surgery and Radiofrequency Ablation in Two Patient Cohorts : Metastatic Liver Cancer and Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Oncology*, xxx. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.08.010>
- Kim, G. H., Kim, J. H., Shim, J. H., Ko, H., Chu, H. H., Shin, J. H., Yoon, H., Ko, G., & Gwon, D. II. (2021). *Chemoembolization for Single Large Hepatocellular Carcinoma with Preserved Liver Function : Analysis of Factors Predicting Clinical Outcomes in a 302 Patient Cohort.*
- Kim, N., Ju, H., Yun, J., Young, D., Han, K., Jung, I., & Seong, J. (2019). Retrospective analysis of stereotactic body radiation therapy efficacy over radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*, 131, 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.12.013>
- Kwong, A. J., Ghaziani, T. T., Yao, F., Sze, D., Mannalithara, A., & Mehta, N. (2022). National Trends and Waitlist Outcomes of Locoregional Therapy Among Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 20(5), 1142–1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.07.048>
- Lewis, S., Dawson, L., Barry, A., Stanescu, T., & Mohamad, I. (2022). Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from infancy to ongoing maturity. *JHEP Reports*, 100498. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100498>
- Likhitsup, A., & Parikh, N. D. (2020). Economic Implications of Hepatocellular Carcinoma Surveillance and Treatment: A Guide for Clinicians. *PharmacoEconomics*, 38(1), 5–24. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00839-9>
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., Lencioni, R., Koike, K., Zucman-Rossi, J., & Finn, R. S. (2021). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Long, Y., Liang, Y., Li, S., Guo, J., Wang, Y., Luo, Y., & Wu, Y. (2021). Therapeutic outcome and related predictors of stereotactic body radiotherapy for small liver - confined HCC : a systematic review and meta - analysis of observational studies. *Radiation Oncology*, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01761-1>
- Lu, D. S. K., Yu, N. C., Raman, S. S., Lassman, C., Tong, M. J., Britten, C., Durazo, F., Saab, S., Han, S., Finn, R., Hiatt, J. R., & Busuttil, R. W. (n.d.). *Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma as a Bridge to Liver Transplantation.* <https://doi.org/10.1002/hep.20688>
- Lurje, I., Czigan, Z., Bednarsch, J., Roderburg, C., Isfort, P., Neumann, U. P., & Lurje, G. (n.d.). *Treatment Strategies for Hepatocellular Carcinoma — A Multidisciplinary Approach.* 1–27. <https://doi.org/10.3390/ijms20061465>
- Meyer, J., & Singal, A. G. (2018). Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: History, current status, and opportunities. In *Liver Transplantation* (Vol. 24, Issue 3, pp. 420–427). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/lt.24991>
- Minici, R., Ammendola, M., Manti, F., Siciliano, M. A., Giglio, E., Minici, M., & Melina, M. (2021). *Safety and Efficacy of Degradable Starch Microspheres Transcatheter Arterial Chemoembolization*

- as a Bridging Therapy in Patients with Early Stage Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh Stage B Eligible for Liver Transplant*. 12(April), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.634084>
- Ministerio de salud y protección social. (2018). *Cirtuclar 06 de 2018*.
- Naugler, W. E., & Sonnenberg, A. (2010). Survival and cost-effectiveness analysis of competing strategies in the management of small hepatocellular carcinoma. *Liver Transplantation*, 16(10), 1186–1194. <https://doi.org/10.1002/lt.22129>
- Nugent, F. W., Hunter, K., Molgaard, C., Qamar, A., Gunturu, K., Stuart, K. E., Gordon, F., & Flacke, S. (2020). A randomized phase II study of individualized stereotactic body radiation therapy (SBRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) with DEBDOX beads as a bridge to transplant in hepatocellular carcinoma (HCC). *Journal of Clinical Oncology*, 38(15). https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4586
- Park, S., Jung, J., Cho, B., Kim, S. Y., Yun, S., Lim, Y., Lee, H. C., Park, J., Park, J., Kim, J. H., & Yoon, S. M. (2020). *Clinical outcomes of stereotactic body radiation therapy for small hepatocellular carcinoma*. 1–7. <https://doi.org/10.1111/jgh.15011>
- Park, W., Chung, Y., Kim, J. A., Jin, Y., Lee, D., Shim, J. H., Lee, D., Kim, K. M., Lim, Y., Lee, H. C., Lee, Y. S., Kim, P. N., & Sung, K. B. (2013). Recurrences of hepatocellular carcinoma following complete remission by transarterial chemoembolization or radiofrequency therapy: Focused on the recurrence patterns. *Hepatology Research*, 2011(October 2012), 1304–1312. <https://doi.org/10.1111/hepr.12083>
- Pérez-Romasanta, L. A., Portillo, E. G. Del, Rodríguez-Gutiérrez, A., & Matías-Pérez, Á. (2021). Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma, radiosensitization strategies and radiation-immunotherapy combination. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 2, pp. 1–24). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13020192>
- Poggi, G., Montagna, B., Cesare, P. D. I., Riva, G., Bernardo, G., Mazzucco, M., & Riccardi, A. (2013). *Microwave Ablation of Hepatocellular Carcinoma Using a New Percutaneous Device : Preliminary Results*. 1228, 1221–1227.
- Pollom, E. L., Lee, K., Durkee, B. Y., Grade, M., Mokhtari, D. A., Wahl, D. R., Feng, M., Kothary, N., Koong, A. C., Owens, D. K., Goldhaber-Fiebert, J., & Chang, D. T. (2017). Cost-effectiveness of stereotactic body radiation therapy versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: A Markov modeling study. *Radiology*, 283(2), 460–468. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016161509>
- Poulou, L. S., Botsa, E., Thanou, I., Ziakas, P. D., & Thanos, L. (2015). Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. In *World Journal of Hepatology* (Vol. 7, Issue 8, pp. 1054–1063). Baishideng Publishing Group Co. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i8.1054>
- Price, T. R., Perkins, S. M., Sandrasegaran, K., Henderson, M. A., Maluccio, M. A., & Zook, J. E. (2011). *Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma – Enhanced Reader.pdf* (pp. 3191–3198). <https://doi.org/10.1002/cncr.26404>
- Radosevic, A., Quesada, R., Serlavos, C., Sánchez, J., Zugazaga, A., Sierra, A., Coll, S., Busto, M., Aguilar, G., Flores, D., Arce, J., Maiques, J. M., Garcia-Retortillo, M., Carrion, J. A., Visa, L., Villamonte, M., Pueyo, E., Berjano, E., Trujillo, M., ... Burdio, F. (2022). Microwave versus radiofrequency ablation for the treatment of liver malignancies: a randomized controlled phase 2 trial. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03802-x>
- Resour, E., Wang, H., Jin, C., Fang, L., Sun, H., Cheng, W., & Hu, S. (2020). Health economic evaluation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma : a systematic review. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12962-019-0198-z>
- Rozas, M., & del Carmen, M. (2014). Revisión de las indicaciones de la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) en pacientes con tumores primarios y oligometástasis. *Red Española de Agencias de Evaluacion*, 1–157. <https://www.sergas.es/docs/Avalia-t/avalia-t201403SBRT.pdf>
- Rui, C., Yu1, J., Kuang, M., Duan, F., & Liang, P. (2020). *Microwave ablation versus other interventions*

- for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta - analysis. 379–386. <https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT>
- Sapisochin, G., Barry, A., Doherty, M., Fischer, S., Goldaracena, Rosales, N. R., Russo, M., Beecroft, R., Ghanekar, A., M. Bhat, J., Brierley, P.D.Greig, Knox, J. ., Dawson, L. A., & Grant, D. R. (2017). Stereotactic body radiotherapy versus TACE or RFA as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *Journal of Hepatology*, 67(1). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.022>
- Schaible, J., Lürken, L., Wiggermann, P., Verloh, N., Einspieler, I., Zeman, F., Schreyer, A. G., Bale, R., Stroszczynski, C., & Beyer, L. (2020). Primary efficacy of percutaneous microwave ablation of malignant liver tumors : comparison of stereotactic and conventional manual guidance. *Scientific Reports*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75925-6>
- Schwartz, M., Roayaie, S., & Uva, P. (2007). Treatment of HCC in Patients Awaiting Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation*, 7, 1875–1881. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01863.x>
- Seo, Y., Kim, M., Yoo, H., Jang, W. Il, Paik, E. K., Han, C. J., & Lee, B. (2016). radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a Markov model- - based analysis. *Cancer Medicine*. <https://doi.org/10.1002/cam4.893>
- Sever, I. H., Sucu, M., & Biyikli, E. (2018). Radiofrequency and Microwave Ablation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Iranian Journal of Radiology*, 5(3). <https://doi.org/10.5812/iranjradiol.62396>
- Shanker, M. D., Liu, H. Y., Lee, Y. Y., Stuart, K. A., Powell, E. E., Wigg, A., & Pryor, D. I. (2021). Stereotactic radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Expanding the multidisciplinary armamentarium. In *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* (Vol. 36, Issue 4, pp. 873–884). Blackwell Publishing. <https://doi.org/10.1111/jgh.15175>
- Sharmiasvili de Nieto, I., & Santaolaya Cesteros, M. (2013). Ablación por radiofrecuencia de los tumores hepáticos. *Medigraphic*, 3(163–168).
- Sheth, N., Osborn, V., Lee, A., & Schreiber, D. (2020). *Stereotactic Ablative Radiotherapy Fractionation for Hepatocellular Carcinoma in the United States*. 12(6). <https://doi.org/10.7759/cureus.8675>
- Som, A., Reid, N. J., DiCapua, J., Cochran, R. L., An, T., Uppot, R., Zurkiya, O., Wehrenberg-Klee, E., Kalva, S., & Arellano, R. S. (2021). Microwave Ablation as Bridging Therapy for Patients with Hepatocellular Carcinoma Awaiting Liver Transplant: A Single Center Experience. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 44(11), 1749–1754. <https://doi.org/10.1007/s00270-021-02873-7>
- Suwa, K., Seki, T., Aoi, K., Yamashina, M., Murata, M., & Yamashiki, N. (2021). Efficacy of microwave ablation versus radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. *Abdominal Radiology*, 46(8), 3790–3797. <https://doi.org/10.1007/s00261-021-03008-9>
- TAO, C., & YANG1, L.-X. (2012). Improved radiotherapy for primary and secondary liver cancer stereotactic body radiation therapy. *ANTICANCER RESEARCH*, 32, 649–656.
- Tse, R. V, Hawkins, M., Lockwood, G., Kim, J. J., Cummings, B., Knox, J., Sherman, M., & Dawson, L. A. (2022). Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 26(4). <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.3529>
- Vogl, T. J., Nour-Eldin, N. E. A., Hammerstingl, R. M., Panahi, B., & Naguib, N. N. N. (2017). Microwave Ablation (MWA): Basics, Technique and Results in Primary and Metastatic Liver Neoplasms - Review Article. In *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Rontgenstrahlen und der Bildgebenden Verfahren* (Vol. 189, Issue 11, pp. 1055–1066). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/s-0043-117410>
- Wang, L. (2020). *Radiofrequency Ablation (RFA) Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) for Patients with Medium-to-Large Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Analysis of Long-Term Outcome*. 1–10. <https://doi.org/10.12659/MSM.923263>

-
- Wang, Y. F., Dai, Y. H., Lin, C. S., Chang, H. C., Shen, P. C., & Yang, J. F. (2021). Clinical outcome and pathologic correlation of stereotactic body radiation therapy as a bridge to transplantation for advanced hepatocellular carcinoma: a case series. *Radiation Oncology*, 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01739-5>
- Wong, T. C.-L., Lee, V. H.-F., Law, A. L.-Y., Pang, H. H., Lam, K.-O., Lau, V., Cui, T. Y., Fong, A. S.-Y., Lee, S. W.-M., Wong, E. C.-Y., Dai, J. W.-C., Chan, A. C.-Y., Cheung, T.-T., Fung, J. Y.-Y., Yeung, R. M.-W., Luk, M.-Y., Leung, T.-W., & Lo, C.-M. (2021). Prospective Study of Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma on Waitlist for Liver Transplant. *Hepatology*, 74(5), 2580–2594. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hep.31992>
- Wu, X., Uhlig, J., Blasberg, J. D., Gettinger, S. N., Suh, R. D., Solomon, S. B., & Kim, H. S. (2022). Microwave Ablation versus Stereotactic Body Radiotherapy for Stage I Non–Small Cell Lung Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Vasc Interv Radiol*, 22. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2022.04.019>.
- Wui, J., Kung, C., Kwok, K., & Ng, C. (2022). *Role of locoregional therapies in the management of patients with hepatocellular carcinoma*. <https://doi.org/10.20517/2394-5079.2021.138>
- Zhang, Y. J., Chen, M. S., Chen, Y., Lau, W. Y., & Peng, Z. (2022). Long-term Outcomes of Transcatheter Arterial Chemoembolization Combined With Radiofrequency Ablation as an Initial Treatment for Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. 4(9), 1–11. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.26992>

