

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Microbiología II



**ANÁLISIS DE COSTE – EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH/SIDA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Aurora Patricia Antón Alonso de Liébana

Bajo la dirección de los doctores

Manuel Cortés Blanco

Pedro Juez Martel

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2022-6

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Farmacia
Departamento de Microbiología II

**ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD
DE LA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
VIH/SIDA**

Memoria presentada para optar al grado de
Doctor en Farmacia por:

Aurora Patricia Antón Alonso de Liébana

Director: Dr. Manuel Cortés Blanco
Codirector: Dr. Pedro Juez Martel

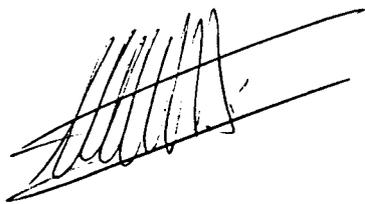
Madrid, 2001

El Dr. D. Manuel Cortés Blanco, certifica:

Que Aurora Patricia Antón Alonso de Liébana, con DNI 78.082.349 y licenciada en Farmacia por la Universidad de Barcelona, ha realizado bajo mi dirección el trabajo “ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH/SIDA”.

En dicho trabajo se ha evaluado la relevancia del análisis farmacoeconómico en el seguimiento de pacientes expuestos a terapia antirretroviral. El estudio ha contemplado la evolución de los costes relacionados con el tratamiento anti-VIH/SIDA al igual que la efectividad en cuanto a reducción de ingresos hospitalarios y mortalidad. Una de las aportaciones más originales de este estudio ha sido la de estimar el coste medio mensual de la atención sanitaria en pacientes VIH/SIDA, incluyendo los costes de hospitalización, los de atención ambulatoria y el coste medio del tratamiento antirretroviral por paciente.

Y para que así conste, y a efectos de presentación de esta memoria para optar al título de Doctor, firmo la presente certificación.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Manuel Cortés Blanco', written over two horizontal lines.

Madrid, 19 de octubre de 2001.

Fdo. D. Manuel Cortés Blanco.

A mi pequeña pero gran familia, ellos lo son todo para mí.
A mis padres: Rafael y Margarita
y a mis dos hermanos: Tobías y Rafaello.

Existe un dicho popular que dice que en la vida hay tres cosas que deberíamos hacer: plantar un árbol, escribir un libro y tener un hijo. A estas alturas, todavía están pendientes las tres, aunque este texto pretende ser mi primera aportación, la escrita. La perseverancia y el apoyo de muchas personas han hecho posible la finalización de este trabajo. Ahora es el momento de pregonar el proverbio “el que la sigue la consigue”, sin olvidar otro refrán que dice: “la ocasión la pintan calva” y es entonces cuando llega la hora de los agradecimientos.

Tengo que recordar, parece que fue ayer, cuando acabé lo que siempre desde niña soñé: ser boticaria. He heredado la vocación farmacéutica de “la saga de los Bermejós”, puesto que me precede una extensa dinastía de doce farmacéuticos.

Todo empezó en julio de 1996, cuando asistí al curso de verano “SIDA, últimos avances en el conocimiento y tratamiento”, organizado por la Universidad Complutense en El Escorial. Con aquel motivo, conocí a Nieves Villalba, una simpática paraguaya que fue la responsable de que mi vida diera un giro y me empujara a dejar Barcelona y venir a Madrid. En enero del 1997 empecé un Master en SIDA en el Instituto de Salud Carlos III. De aquí en adelante todo ha sido una carrera vertiginosa por acabar los dos años del Master compaginándolo con los cursos de doctorado en la Facultad de Farmacia de la Complutense y realizar la investigación precisa para poder culminar con la tesis doctoral.

Agradezco la oportunidad que me ofreció el *Dr. Manuel Cortés Blanco* para realizar la tesis bajo su dirección. Ha sido formidable contar con el apoyo incansable de mi director pues me ayudó “cuando tocaba fondo” dándome ánimos y apostando en todo momento por el estudio de investigación. De manera especial agradezco a mi codirector, el *Dr. Pedro Juez Martel*, su enérgica y firme respuesta a mi llamada de socorro dándome un buen soporte estadístico al estudio farmacoeconómico. A él debo haber aprendido el manejo informático del programa SPSS y la finalización del estudio. De igual modo, agradezco a la *Dra. Concha Gil García*, que accedió a ser mi tutora de tesis en la Facultad de Farmacia.

Agradezco a Laboratorios Boehringer Ingelheim y, en concreto, a D. Jesús Rubio la financiación de la beca para este estudio de farmacoeconomía. Éste ha sido mi primer contacto con el mundo laboral y no lo olvidaré nunca.

Al Servicio de Farmacia y a todos sus miembros, que durante tres años me han obsequiado con la formación como profesional y me han brindado la oportunidad de hacerme partícipe de los secretos de la farmacia hospitalaria. Desde mi llegada al

Instituto tengo que agradecer encarecidamente la confianza que depositó en mí Inmaculada Jiménez-Nácher (“la boti”). Juntas hemos pasado “las de Caín” y casi podríamos escribir otra tesis doctoral a base de vivencias: la informatización de la Unidad de Dispensación a pacientes externos, los botiquines de planta, las infinitas obras en la botica, cambios de personal, viajes y congresos.

A mis compañeros de Farmacia: a M^a Luisa, alias “la grafiti” ya que gracias a ella tenía la entrada libre en la botica, pues la defendía a capa y espada; a M^a Luisa Carrillo, a las dos M^a Carmen, a Carmina, Juani, Candelas, Alfonso, Jose Luis, Lola, Charo, Pilar, Tere; así como a Manuel (“el de fama internacional”) y Fernando; y a las chicas 10: Pilar y Carmela.

Destaco a mi fiel compañero Dani, que ha sido mi apoyo y ayuda, sin el que no hubiese sido capaz de conseguir toda la información necesaria para este estudio de coste-efectividad. Tengo que reconocer que era un flecha “contando palotes”. Ha sido estupendo y muy gratificante el trabajo diario a su lado y por supuesto no tengo palabras para agradecerle todo lo que ha hecho por mí.

Y ahora toca el turno a la “tribu” del Hospital: Mayte “la rubia”, Carlos “el coleta”, Angélica, Oscar, Nieves, María, África, Berta, Ana, M.C., Miguel, Amparo, Paloma y Conchi. Todos ellos han sido mi motivación diaria.

También agradezco la colaboración de los miembros del Servicio de Enfermedades Infecciosas, encabezado por el Dr. Juan González-Lahoz, sin olvidar a Rafa (R³), Paco, Pablo, Pepe, Rosa, Lali, Victoria, Carmen, Fernando (actualmente el director) y Marina. Tengo que recordar la paciencia y cariño de los de la 6^a, sobre todo en mis comienzos.

Quiero extender mi agradecimiento a todo el personal del hospital, a la dirección, al Servicio de Admisión, a las bibliotecarias, al super-secre Jose Manuel, a Chon y a todos los de la cafetería (“a mi paisana Pradito” y a Luis), al Dr. Carreras, a la inseparable pareja Mostaza y Lahoz, al psicólogo Saúl, al Dr. García-Samaniego y al Dr. Puente. Todos han hecho fácil la integración en este centro. Ayuda especial la de Maite Gutiérrez, por sus risas y buenos momentos, a los que me tenía acostumbrada en las comidas o correrías de pasillo.

Agradezco la colaboración desinteresada de todas aquellas personas vinculadas con la enfermedad, en especial a mi primo Cayetano, porque con su fuerza me ha demostrado que el arroje de vivir es la mejor medicina y eso no lo da un estudio de investigación.

He tenido una suerte bárbara al encontrarme con tantas personas que, incluso ajenas de la investigación, me han echado una mano. Este es el caso de una escocesa llamada Elhen Duthie, que es la mejor traductora de artículos científicos. Sin su trabajo y dedicación, este estudio no estaría tan bien documentado literariamente. Después de todo prometo aprender inglés.

Es bueno ser agradecido, pero en mi caso la lista es interminable. Tengo que mencionar las revitalizantes visitas “al zulo” de Mercedes y de la teta Montse y cómo no referirme a mi dentista preferida, Montse de la Chica, que gracias a ella cesó mi dolor de muelas mientras escribía. Aunque en la distancia, agradezco el interés mostrado por mi “bellotera favorita”: mi tía Sagrario.

Tengo que agradecer “a la peña de los domingos”: Manoli, Jose, Garcilaso, Ana, Paco, Andresita y Ramón, sus buenas contertulias y sus amenas sobremesas. Agradezco a Checa el haberme regalado la sudadera “más sudada” durante estos seis últimos meses; ha sido mi uniforme y con ella puesta me venían recuerdos entrañables de Ceuta.

Durante este último año y medio he intentado compaginar el estudio de investigación con el ejercicio profesional en Lérida. Ha sido una experiencia dura, pero tengo que agradecer la ayuda de Montse Caballero y Ramón en Montferrer, y de Isa en Sort.

Recuerdo los múltiples cafés y las entrañables cenas con Montse, Laura, Ignacio, Marc, Jaime y M^a José. Gracias por estar siempre ahí, a pesar de mis “ausencias y encierros” en Tremp. Tampoco puedo olvidarme de M^a Ajo que además de ser “mi coja preferida”, y yo para ella “su fiel ocupa”, ha sido mi paño de lágrimas y mi familia en Madrid. A Cristina, porque además de disponer de su valiosa amistad, me apropié de su ordenador cuando los medios escaseaban.

A Fran y Mayte, porque además de “los tirones de bolso” y “el hospital”, algo más fuerte nos ha unido para siempre. Gracias por todo. Con vosotros, Madrid no tiene rincones desconocidos. Con el retoño de Alba, ahora ya seremos cuatro paseando por el Retiro.

A Germán, le agradezco su saber estar y su resignación a verme. La espera ha sido larga, pero sin sus llamadas y sin su amor constante no habría superado la presión. Gracias por respetar mis preferencias y haberme apoyado hasta el final.

A Rafaello, mi hermano pequeño, porque además de estar siempre a mi lado, me apoyó logísticamente con un maravilloso ordenador portátil. En realidad es suyo, pero se lo estrené yo.

En resumen, debo mi mayor agradecimiento a la “fundación A.N.T.O.N.”, por sus innumerables donaciones durante estos seis últimos meses en Tremp.

A mis yeyos Julio, Aurora y Patro; a mis padres Rafael y Margarita; a todos los de casa, por la fuerza y el ánimo que me han inculcado siempre. Ha sido fenomenal compartir con mi familia un acogedor ambiente de estudio. Os doy las gracias a todos por vuestra paciencia y por confiar en mí. Todos en el fondo sabemos que sin vosotros no habría libro.

La verdad es que la finalización de la tesis ha sido como un parto. Pero aquí la única que ha nacido ha sido mi sobrina Meritxell, fruto de mi hermano Tobías y Anabel, a los que tengo que agradecer su comprensión y todos los buenos momentos pasados. Me habéis dado la mayor alegría: el ser “tita” de una preciosa niña. Os he sentido cerca a pesar de que nos separa el charco.

Bien merecen una mención especial aquellas personas que lo dan todo sin esperar ni siquiera un gracias; estos son mis padres, de los que realmente siempre estaré agradecida, pues me trajeron al mundo y han hecho de mí todo lo que soy. Muchísimas gracias por vuestra dedicación plena y por derrochar tanto amor. Siempre habéis querido para vuestros hijos lo mejor. Esta tesis es vuestra.

He deseado tantas veces escribir esta página de agradecimientos que espero no haberme olvidado de nadie, pero es difícil acordarme de todas aquellas personas que me han ayudado a que este proyecto finalice. Por tanto, gracias a todas aquéllas que os sintáis aludidas.

Y por último, doy gracias a Dios por haberme armado de paciencia y responsabilidad para poder acabar la tesis doctoral.

ABREVIATURAS

Abreviaturas más empleadas:

3TC	2'-desoxi-3'-tiacitidina, BCH189, Lamivudina
ABC	Abacavir, 1592U89
ACB	Análisis de coste-beneficio
ACE	Análisis de coste-efectividad
ACU	Análisis de coste-utilidad
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADVP	Adicto a drogas por vía parenteral
AMC	Análisis de minimización de costes
ARN	Ácido ribonucleico
ART	Antirretroviral
AVAC	Año de vida ajustado por calidad de vida
bid	dosis dos veces al día
CCR5	Co-receptores del VIH: Beta-Quimioquinas tipo CC
CD4+	Linfocitos T que expresan la molécula CD4 en su superficie
CDC	Centers for Diseases Control
Cm	Coste medio
Cmax	Concentración máxima inhibitoria
CMV	Citomegalovirus
CXCR4	Co-receptores del VIH: Alfa-Quimioquinas tipo CXC
D4T	2',3'-didehidro-3'desoxitimidina, estavudina
DDC	2',3'-didesoxicitidina, zalcitabina
DDI	2',3'-didesoxinosina, didanosina
DLV	Delavirdina
ELISA	Ensayo inmunoenzimático
FDA	Food and Drug Administration
gp120	Glicoproteína de la envuelta de 120KDa
gp160	Glicoproteína de la envuelta de 160KDa, precursor de las glicoproteínas gp41 y gp 120
gp41	Glicoproteína de la envoltura de 41 KDa
HAART	High active antirretroviral therapy
HTLV-1	Virus linfotrópico humano
IDV	Indinavir

IP	Inhibidores de la proteasa
ITI	Inhibidor de la transcriptasa inversa
ITIN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
MAC	Mycobacterium avium complex
Nm	Nanómetros
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina, BI-RG-587
OMS	Organización Mundial de la Salud
p24	Nucleoproteína de la cápsida de 24 Kda
PCP	Pneumocystis carinii
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PVL	Precio venta laboratorio
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SQV	Saquinavir
SQV-hgc	Saquinavir cápsulas de gelatina dura
SQV-sgv	Saquinavir cápsulas de gelatina blanda
TI	Transcriptasa Inversa
TTO	Tratamiento
UDPACEXT	Unidad de dispensación a pacientes externos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIH-1	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1
VIH-2	Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2
VIS	Virus de la inmunodeficiencia de los simios
ZDV	3,-azido-3'-didesoxitimidina, zidovudina, retrovir, AZT

ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN	1-30
1.1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.	
1.1.1. Estructura del VIH.	3
1.1.2. Ciclo biológico del VIH.	5
1.2. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.	
1.2.1. Generalidades.	7
1.2.2. Inhibidores de la Transcriptasa inversa.	11
1.2.2.1. Análogos de nucleósidos.	11
1.2.2.2. No análogos de nucleósidos.	13
1.2.3. Inhibidores de la Proteasa.	15
1.3. FARMACOECONOMÍA.	
1.3.1. Evaluación económica y estudio farmacoeconómico.	20
1.3.2. Determinación de efectos de la evaluación económica.	23
1.4.2.1. Medida de costes.	23
1.4.2.2. Medida de beneficios.	24
1.3.3. Tipos de análisis farmacoeconómicos.	25
1.3.4. Análisis de coste-efectividad.	28
2. OBJETIVOS.	32
3. MATERIAL Y MÉTODO.	34-40
4. RESULTADOS	42-83
ESTUDIO LONGITUDINAL	
4.1 Modelo de combinaciones terapéuticas.	44
4.2 Número de terapias antirretrovirales con la aparición de nuevos fármacos.	48
4.3 Consumo por fármaco antirretroviral.	49
4.4 Coste medio mensual del tratamiento con combinaciones de uno o dos fármacos antirretrovirales.	53
4.5 Coste medio mensual del tratamiento con combinaciones de tres o más fármacos antirretrovirales.	56

4.6	Coste medio total mensual del tratamiento antirretroviral.	57
4.7	Correlación de dos variables: coste medio total mensual/ número de pacientes en tratamiento antirretroviral.	59
4.8	Gasto anual de la medicación antirretroviral en la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios VIH+.	61
4.9	Ingresos y fallecimientos: 1991-2000.	63
4.10	Evolución del número de ingresos hospitalarios y fallecimientos en comparación con el número de pacientes VIH/SIDA bajo tratamiento antirretroviral.	64
ESTUDIO TRANSVERSAL		
4.11	Descripción de pacientes en la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios VIH+.	67
4.12	Coste medio mensual del tratamiento antirretroviral en la unidad de dispensación a pacientes ambulatorios VIH+.	68
4.13	Visitas hospitalarias y pruebas de diagnóstico.	71
4.14	Estudio de datos de paciente ambulatorio. Medida de efectividad: ingresos y fallecimientos.	72
4.15	Modelos de combinaciones terapéuticas de los pacientes ingresados.	74
4.16	Causas de ingreso hospitalario.	76
4.17	Estudio de costes en pacientes ingresados.	77
4.18	Coste mensual de la atención sanitaria por paciente VIH/SIDA.	78
4.19	Coste anual de la atención sanitaria por paciente VIH/SIDA.	80
4.20	Coste de por vida de un paciente VIH/SIDA.	82
4.21	Estudio de Coste-Efectividad.	83
5.	DISCUSIÓN	85-112
6.	CONCLUSIONES	114
7.	ANEXOS	
7.1	Glosario de términos frecuentes en farmacoeconomía.	117-120
7.2	Tablas de resultados.	122-128
7.3	Índice de tablas y figuras.	130-133
8.	BIBLIOGRAFÍA	135-143

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Hace algunos años un diagnóstico de SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida) era una sentencia de muerte. Hoy en día muchos pacientes infectados por el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) pueden hacer algo entonces impensable: **planear el futuro**. Esto es debido fundamentalmente a los avances en la terapia antirretroviral^{1,2}. Se ha sumado un mejor conocimiento de la patogenia de la infección por el VIH, la disponibilidad de nuevos fármacos antirretrovirales³, con distintos mecanismos de acción frente al virus, la incorporación de técnicas moleculares que permiten medir de forma precisa la carga viral⁴, monitorizar el efecto del tratamiento⁵ y detectar las resistencias al mismo^{6,7,8}. La consecuencia fundamental es que la infección por VIH se está convirtiendo actualmente en una **enfermedad crónica** y no se trata como un proceso terminal¹. Frente a esta imagen optimista debemos tener en cuenta otras consideraciones.

En primer lugar, se trata de terapias muy complejas⁹ y que exigen un estrecho y elevado compromiso por parte del paciente para que el cumplimiento sea satisfactorio^{10,11}, la medicación a menudo influye en su calidad de vida¹², ya que son fármacos no exentos de efectos secundarios como la disminución del apetito o cambios en el sabor (ritonavir). A menudo se requiere la ingestión de un elevado número de pastillas y en consecuencia una adaptación del paciente a una forma de vida atada al horario de las tomas^{13,14}.

¹ Kaldy J. AIDS enters new era with pharmacists on the front lines. *JMCP* 1997; 3: 391-6.

² Noormhamed S, Ferguson K. Pharmacists' role in preventing and treating HIV infection. *Am Phar* 1993; 33: 38-44.

³ Carpenter C, Fischl M, Hammer S. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 1998; 280: 78-86.

⁴ Soriano V, Gómez-Cano M, Mas A, Villalba N, Castilla J, Adrados M, et al. Cuantificación de la viremia en pacientes infectados por el VIH con diferentes grados de inmunodepresión. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 810-3.

⁵ Soriano V, Medrano L, González-Lahoz J. Utilidad de la PCR en el diagnóstico de la infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 270-5.

⁶ Erice A, Mayers D, Strike D, Sannerud K, McCutchan F, Henry K, et al. Primary infection with zidovudine-resistant HIV type 1. *N Engl J Med* 1993; 328: 1163-5.

⁷ Erice A, Balfour H. Resistance of Human Immunodeficiency virus type 1 to antiretroviral agents: a review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 149-156.

⁸ Gómez-Cano M, Soriano V. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 546-8.

⁹ Soriano V, Jiménez-Nácher I. Tratamiento antirretroviral: ¿Cuándo empezar y con qué?. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 137-141.

¹⁰ Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Nácher I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1112-3.

¹¹ Altice F, Friedland G. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 503-5.

¹² Escuder M, Pérez M, Sánchez A. Calidad de vida de los pacientes VIH+ atendidos en una unidad de dispensación extrahospitalaria. *Farm Clin* 1997; 14: 650-5.

¹³ Flexner C. HIV- protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-92.

¹⁴ Levine A. Antiretroviral Therapy: adherence. *Clinical Care Options for HIV. Online Journal* 1998; 4: 1-11.

Otro aspecto negativo: se trata de **algo para toda la vida**. Una vez el paciente ha iniciado este tipo de terapia parece que nunca podrá abandonarla¹⁵.

Por último, estamos ante medicamentos con un elevado coste, que en España subvencionan las autoridades sanitarias. Todo ello justifica un estudio farmacoeconómico, con un análisis de coste-efectividad que avale la eficacia de estos fármacos^{16, 17}. Los estudios farmacoeconómicos permiten examinar la **obtención de un beneficio en salud a un coste razonable y conocido**¹⁸⁻²².

1.1. EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

1.1.1. Estructura del VIH.

El primer retrovirus humano se aisló en 1980, el virus de leucemia de células T del adulto (HTLV-I); un año después el HTLV-II y en 1983, Luc Montagnier aisló el virus asociado a la linfadenopatía (LAV) que resultó ser el mismo retrovirus (HTLV-III) que había descubierto Robert Gallo en 1984. Internacionalmente se admitió la denominación de VIH para el agente causal del SIDA. En 1986 se descubrió el VIH 2, perteneciente a la subfamilia de los lentivirus junto con el VIH 1^{23,24,25}.

Desde entonces, las intensas investigaciones realizadas han ampliado nuestros conocimientos sobre sus mecanismos de patogenicidad, su estructura genómica, el papel de los distintos genes reguladores del virus, su comportamiento biológico y las posibilidades de tratamiento²⁶.

¹⁵ Bretzel R, Boeth J. Polypharmacy and the treatment of HIV/AIDS. *J Am Pharm Assoc* 1996; NS 36: 722 a-c.

¹⁶ Cabasés J. ¿Cuánto nos cuesta el SIDA? *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 573-5.

¹⁷ Bozzette S. Specific considerations for cost-effectiveness studies in AIDS. *J AIDS* 1995; 10: 23-7.

¹⁸ Abad Santos F, Martínez E, Fernández J, Galicia I. Farmacoeconomía del tratamiento con antibióticos. *Farmacoterapia* 1997; 14: 295-304.

¹⁹ García Díaz B, Jiménez -Nácher I, Bonal I, Falgas J. Los costos de la antibioterapia. *Farm Clin* 1988; 5: 480-96.

²⁰ Messori A, Gecagli P, Berto V. Advanced HIV infection treated with zidovudine monotherapy: Lifetime values of absolute cost-effectiveness as a pharmacoeconomic reference for future studies evaluating antiretroviral combination treatments. *Ann Pharmacother* 1997; 33: 1447-54.

²¹ Sacristan JA, Soto J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 143-9

²² Jahnke N, Montessori V, Hogg R, Anis A, O'Shaughnessy M, Montaner J. Impact of triple drug therapy on morbidity, mortality and cost. *AIDS Reviews* 1999; 1: 57-60.

²³ Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983; 220: 868-71.

²⁴ Gallo R, Salahuddin S, Popovic M. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk of AIDS. *Science* 1984; 224: 555-63.

²⁵ Popovic M, Sarngadharan M, Read E, Gallo R. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.

²⁶ Levy J. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-289.

El VIH es un retrovirus que en su estructura forma partículas esféricas de alrededor de 100 nanómetros (nm) de diámetro, constituidas por tres capas concéntricas: interna o nucleoide, una cápside icosaédrica y una envoltura derivada de la célula huésped^{27,28}.

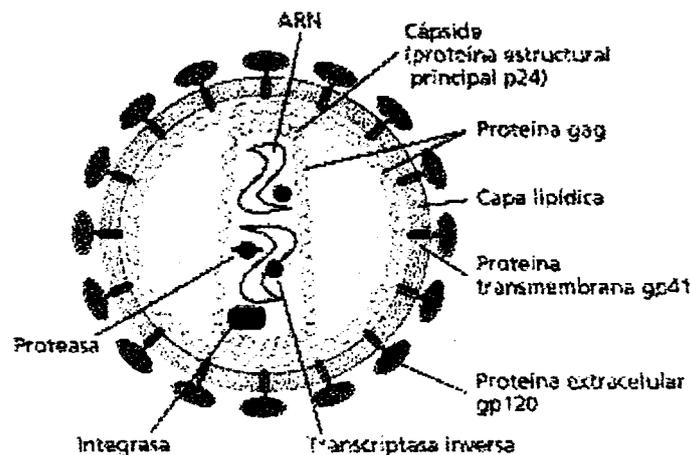
La capa interna de forma cónica contiene la proteína estructural principal, la p24 y una doble hebra idéntica de ARN de polaridad positiva. Su genoma tiene una longitud de 9.800 pares de bases y está formado por tres genes estructurales y al menos seis genes reguladores²⁹. También están presentes en el interior de la cápside las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa. La integrasa es responsable de la incorporación del ADN provírico en el ADN del huésped; la proteasa es fundamental para el procesamiento postraduccional de las proteínas víricas. Las proteínas gag forman una capa continua entre la cápside y la bicapa lipídica. La proteína transmembrana gp41 está incluida en la bicapa lipídica y sirve para el anclaje de la glucoproteína extracelular gp120. Las glucoproteínas gp120 aparecen como 72 prolongaciones en forma de botón sobre el virus. Estas proteínas son importantes para la unión del virus a las células portadoras de CD4³⁰.

Un esquema de la estructura del virión se muestra en la Fig. 1.

Figura 1. ESTRUCTURA DEL VIH.

Diagrama esquemático del virus de la inmunodeficiencia humana tipo I.

Se señalan cada una de las proteínas de la envuelta (gp120 y gp41) y el genoma diploide ARN asociado con la transcriptasa inversa.

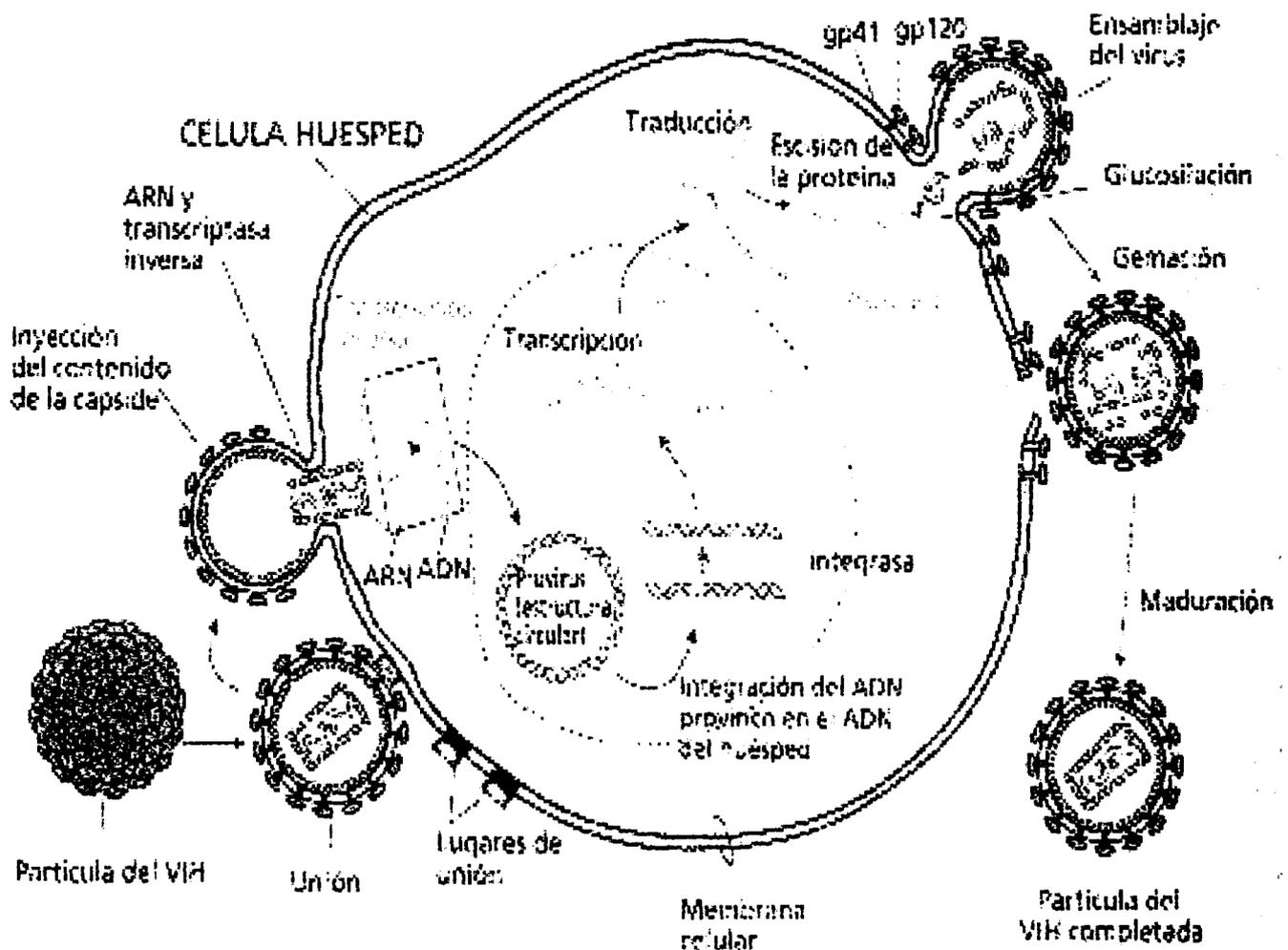


²⁷ Gonda M, Braun M, Clement J. HTV-III share homology with a family of pathogenic lentivirus. *Proc Acad Sci USA* 1986; 83: 4.007-11.

²⁸ Coffin J. Retroviridae, Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of the international committee on taxonomy of viruses. Francki R, Fauquet C, Knudson D and Brown eds. *Arch Virol* 1991; Suppl. 2. Springer-Verlag.

²⁹ Greene W. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.

Figura 2. CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH.



1.1.2. Ciclo biológico del VIH.

Podemos dividir el ciclo biológico del VIH en dos etapas bien diferenciadas; la fase temprana, que culmina con la integración del ADN proviral en el ADN de la célula, y la fase tardía, que supone la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa²⁹. La primera fase (pre-integrativa) comprende los procesos denominados “tempranos” en la infección viral y que incluyen la entrada del virus en la célula, la desencapsidación y retrotranscripción del genoma viral, el transporte al núcleo y la

³⁰ Levy J. HIV and the Pathogenesis of AIDS. ASM Press, Washington, DC, 1994.

integración en el genoma de la célula hospedadora. La segunda fase (post-integrativa) comprende la transcripción a ARN mensajero, la traducción a proteínas, la encapsidación, la maduración de las proteínas y la liberación extracelular.

De todas estas etapas, las que han adquirido una mayor importancia son la transcripción inversa y la morfogénesis de las nuevas partículas virales, debido a que sobre ellas actúan los principales fármacos antirretrovirales: los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) y los inhibidores de la proteasa (IP)³¹.

Recientes estudios sobre las primeras fases del ciclo replicativo del VIH-1 han identificado nuevas moléculas implicadas en la fusión, adsorción e internalización³². La primera interacción del VIH y las células del huésped está mediada por la glucoproteína de la envuelta vírica gp120²⁶. El enlace fundamental de la gp120 con un receptor específico de la superficie celular, CD4, explica la afinidad del VIH por las células portadoras de CD4, como los linfocitos T, monocitos y macrófagos.

Sin embargo, en los últimos años se han descrito otros coreceptores distintos al CD4 que resultan necesarios para que el virus infecte las células^{33,34}. Entre ellos destacan CCR5 y CXCR4^{35,36}. El ciclo de replicación del VIH comienza después de la unión del virus a las células y de la fusión de sus bicapas lipídicas³⁷. A continuación, el ARN vírico pierde su envoltura y es transformado mediante transcripción inversa a ADN provírico por la enzima transcriptasa inversa del virus. El ADN provírico circularizado se desplaza al núcleo de la célula y es integrado de forma permanente en el ADN del huésped por la enzima integrasa del virus. Posteriormente, los genes del virus integrados pueden permanecer inactivos o ser activados para su transcripción en ARN genómico y ARN mensajeros, que son traducidos a proteínas del virus. Como paso final, las proteínas víricas son escindidas por la enzima proteasa del VIH³⁷. (Figura 2)

³¹ Hammer S. Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *AIDS* 1996; 10 (s3): 1-11.

³² Dragic T, Litwin V, Allaway G, Martin S, Huang Y, Nagashima K, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.

³³ Levy J. Infection by human immunodeficiency virus- CD4 is not enough. *N Engl J Med* 1996; 335: 1528-30.

³⁴ Cohen J. Exploiting the HIV-chemokine nexus. *Science* 1977; 275: 1261-4.

³⁵ McNicholl J, Smith D, Qari S, Hodge T. Host Genes and HIV: The role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele (delta 32 CCR5). *JAMA* 1997; 3 (3): 261-71.

³⁶ Luster A. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-45.

³⁷ Soriano V, González- Lahoz J. Manual del SIDA. Editorial IDEPSA, Madrid 1999.

1.2. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.

1.2.1. Generalidades.

Desde finales de los años ochenta, cuando se incorporó a la práctica médica el AZT, el primer tratamiento frente al VIH, muchos fármacos con distintas dianas dentro del ciclo replicativo del virus han sido ensayados en la carrera más vertiginosa de la ciencia moderna³⁸. La incorporación de nuevas moléculas que inhiben la replicación viral, como ddI, o ddC, permitió plantear la posibilidad de tratamiento secuencial o simultáneo, convergente (actuando sobre el mismo lugar en el virus) o divergente. Este avance en el arsenal terapéutico se ha acompañado de una mejor comprensión del comportamiento del virus en el interior del organismo humano, demostrándose la ausencia de latencia viral durante la fase asintomática de la enfermedad y, de este modo, la importancia de un tratamiento precoz. Se sabe también ahora más sobre las limitaciones del tratamiento, debido a la persistencia de material genético en fase latente en muchas células infectadas.

Actualmente, disponemos de fármacos que por su lugar de actuación se clasificarán en dos grupos: **inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) e inhibidores de la proteasa (IP)**. Inhiben la actividad vírica en diferentes puntos del ciclo de replicación, siendo las dianas principales la *transcriptasa inversa* y la *proteasa del virus* respectivamente³⁹.

Hasta el momento se han comercializado en España 14 fármacos antirretrovirales para su uso clínico. Los **ITI**, que a su vez se dividen en: *inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos* (ITIN): zidovudina (**AZT**), didanosina (**DDI**), zalcitabina (**DDC**), lamivudina (**3TC**), estavudina (**D4T**), abacavir (**ABC**), e *inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos* (ITINN): nevirapina (**NVP**), efavirenz (**EFV**), delavirdina (**DLV**). Los **IP** aprobados son: indinavir (**IDV**), ritonavir (**RTV**), saquinavir (**SQV**) y nelfinavir (**NFV**)^{40,41}.

³⁸ Fischl M, Richmann D, Hansen N. The safety and the efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with mildly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-37.

³⁹ Ggodofsky E, Bach M. A practical guide to antiretroviral drug use. *Contemp Intern Med* 7 1995: 43-55.

⁴⁰ Havlir D, Lange J. New antiretrovirals and new combinations. *AIDS* 1998; 12: 165- 174.

⁴¹ Gazzard B, Moyle G, on behalf of the BHIBA Guidelines Writing Committee. 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1998;352:314-6.

Las primeras terapias de combinación incluían básicamente 2 ITIN + IP / 2 ITIN + 2 IP. Con este tipo de tratamiento antirretroviral altamente activo (HAART) se disminuye la carga viral y aumenta el número de linfocitos CD4⁴². Pero esta terapia no está exenta de inconvenientes a la hora de la prescripción por diferentes motivos. En primer lugar, la aparición de resistencias cruzadas dentro de los fármacos del mismo grupo, limita la eficacia de posteriores cambios de tratamiento³. En segundo lugar, son de difícil cumplimiento, factor muy importante para su eficacia, ya que requieren la toma de un número elevado de pastillas, varias veces al día⁴³. Además, son fármacos con una elevada incidencia de efectos adversos: nefrolitiasis (indinavir)¹³, síndrome de lipodistrofia periférica asociado a hiperlipidemia, hiperglicemia...^{44,45,46}

En un intento por desarrollar fármacos más seguros y eficaces que ampliaran el abanico de posibilidades a la hora de instaurar una terapia antirretroviral, aparecieron los ITINN^{47,48}. La combinación de nevirapina o efavirenz con 2 ITIN proporciona resultados similares a los obtenidos con 2 ITIN + IP^{49,50,51}, y el tratamiento es más cómodo y posiblemente de menor toxicidad^{52,53}.

⁴² Li T, Tubiana R, Katlama C, Calvez V. Long lasting recovery in CD4 T-cell function and viral load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 1682-6.

⁴³ Besch L. Compliance in Clinical Trials. *AIDS* 1995; 9: 1-10.

⁴⁴ Carr A, Samaras K, Chisholm J. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-8.

⁴⁵ Miller K, Jones E, Yanovski J, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.

⁴⁶ Carr A, Samaras C, Thorisdottir A, Kaufmann G, Chisholm D, Cooper D. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.

⁴⁷ Murphy R. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS clinical Care* 1997; 9: 75-9.

⁴⁸ Estrada J, Pacheco M, Lavalle C. Efficacy of nevirapine NVP + 3TC+ZDV in nucleoside- experienced patients: An open label study (Abstract 12369). *12th World AIDS Conference*, Geneva, Switzerland, 1998.

⁴⁹ Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Frausen S, Shillington A, et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1514-20.

⁵⁰ Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV- infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998; 279: 930-7.

⁵¹ Hall D, Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Dohmanyi C, et al. Induction-maintenance antiretroviral therapy: proof of concept. *AIDS* 1998; 12: F41-44.

⁵² Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998; 351: 1133.

⁵³ Antón P, Soriano V, Jiménez-Nácher I, Rodríguez - Rosado R, Dona M, Barreiro P, González-Lahoz J. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS* 1999; 13:44, 524-5.

El objetivo del tratamiento debe ser reducir la carga viral por debajo de los límites de detección, intentando evitar la aparición de cepas resistentes, que, actualmente representa uno de los problemas más importantes⁵⁴. Este hecho está favorecido en buena parte cuando se emplean dosis subóptimas de los fármacos o combinaciones de escasa potencia⁵⁵.

La necesidad de usar los antirretrovirales en combinaciones múltiples y durante un periodo indefinido de tiempo y la existencia de métodos de monitorización cada vez más sensibles, se desprenden varias consecuencias^{56,57}:

- ◆ La **adherencia** a las pautas terapéuticas exige cada vez más la colaboración activa de los pacientes, especialmente si aparecen problemas de intolerancia o toxicidad. El cumplimiento irregular puede ser causa del fracaso de un tratamiento óptimo y favorece la aparición de resistencias⁵⁸.
- ◆ Dado que el número de combinaciones eficaces es limitado, los antirretrovirales tienen resistencias cruzadas, y la duración del tratamiento es cada vez más extensa, por lo que la **estrategia terapéutica** debe plantearse a largo plazo⁵⁹.
- ◆ Los **objetivos del tratamiento** deben conseguirse con el menor número de fármacos posible, mejorando de esta forma la *tolerancia* y el *cumplimiento*, y disminuyendo la *toxicidad* y el *coste*⁶⁰.
- ◆ El **abordaje terapéutico** de la infección por VIH debe ser cada vez más *individualizado* y requiere personal con experiencia en ese campo⁶¹.

⁵⁴ Wainberg M, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998;279: 1977-83.

⁵⁵ Schimit J, Weber B. Recent advances in antiretroviral therapy and HIV monitoring. *Intervirolgy* 1997; 40:304-21.

⁵⁶ Pérez J. Descripción de antirretrovíricos. *Medicine* 1998; 7: 4409-17.

⁵⁷ González de Requena D, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Therapeutic drug monitoring for antiretroviral therapy: usefulness and limitations. *AIDS Reviews* 2000; 2: 67-75.

⁵⁸ Friedland GH. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clinical Care* 1997; 9: 51-4.

⁵⁹ Report of the NIH Panel to define Principles of Therapy of HIV Infection. *Ann Intern Med* 1998;128:11057-78.

⁶⁰ Jimenez-Nácher I, Soriano V. Interactions of antiretroviral drugs. *AIDS Reviews* 1999; 2: 1116-233.

⁶¹ Gallego L, Gordillo V, Catalán J. Psychiatric and psychological disorders associated to HIV infection. *AIDS*

Tabla 1. FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.

	FAMILIAS	NOMBRES GENÉRICOS	NOMBRES COMERCIALES
Inhibidores de la transcriptasa Inversa (ITI)	Análogos de nucleósidos ITINs	Zidovudina (AZT, ZDV)	RETROVIR® ZIDOVUDINA®
		Lamivudina (3TC)	EPIVIR®
		Zalcitabina (DDC)	HIVID®
		Estavudina (D4T)	ZERIT®
		Didanosina (DDI)	VIDEX®
		Abacavir (ABC)	ZIAGEN®
	No análogos de nucleósidos ITINNs	Nevirapina (NVP)	VIRAMUNE®
		Efavirenz (EFV)	SUSTIVA®
		Delavirdina (DLV)	RESCRIPTOR®
	Inhibidores de la proteasa (IP)	Inhibidores de la proteasa IPs	Indinavir (IDV)
Saquinavir SQV-hcg SQV-sgc			INVIRASE® FORTOVASE®
Ritonavir (RTV)			NORVIR®
Nelfinavir (NFV)			VIRACEPT®

1.2.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa. (ITI)

El lugar donde actúan estos fármacos es la transcriptasa inversa (TI) vírica, que es esencial en el ciclo replicativo del VIH y es característica de la familia Retroviridae. Cuando el virus penetra en la célula, la TI produce una copia complementaria de ADN_c a expensas del ARN genómico vírico, y luego cataliza la producción de una segunda copia positiva, haciendo así que la información genética vírica quede codificada en una doble hebra de ADN⁶⁰. Estos fármacos intervienen en la fase de síntesis de ADN_c a partir del ARN viral, de manera que compiten con los nucleótidos naturales y originan la terminación prematura de la cadena de ADN. Los ITI se clasifican en dos grupos: *análogos* y *no análogos de nucleósidos*.

1.2.2.1. Análogos de Nucleósidos. (ITIN).

Los análogos de nucleósidos son una familia de compuestos derivados de bases púricas o pirimidínicas, que generalmente se producen modificando el grupo hidroxilo en posición 3' del azúcar unido a la base nitrogenada. Para ser activos, deben ser sometidos a una trifosforilación intracelular. El mecanismo de acción reside en su actividad como inhibidores competitivos de los nucleósidos trifosforilados intracelulares. Por un lado compiten por el lugar de unión de los nucleótidos a la TI. Por otro, al incorporarse a la cadena de ADN naciente, actúan como terminadores de la misma al impedir la unión de nuevos nucleótidos.

La **zidovudina** (ZDV) (3'-azido-2', 3'-didesoxitimidina) fue sintetizada por primera vez en 1964 por Horwitz. Inicialmente fue utilizada como agente quimioterápico antineoplásico, aunque acabó siendo desechado dada su potencia insuficiente. Su actividad sobre retrovirus se demostró por primera vez en 1974, y específicamente sobre el VIH en 1985, siendo aprobado su uso en Estados Unidos (EEUU) para el tratamiento del SIDA en marzo de 1987. Además de su actividad sobre el VIH-1 y el VIH-2, la ZDV tiene capacidad inhibitoria in vitro para otros virus como el HTLV-1⁶².

La **didanosina** (DDI) (2',3'-didesoxinosina) es un didesoxinucleósido purínico análogo de la inosina. Dentro de la célula es transformada en su forma activa, didesoxiadenosina trifofato. Es activa in vitro frente al VIH-1, VIH-2, HTLV-1 y el VIS⁶².

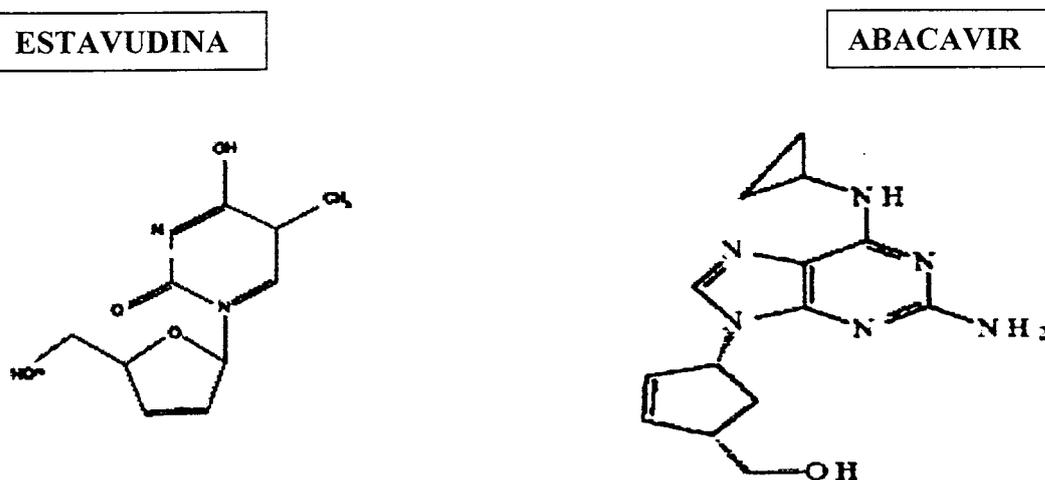
La **zalcitabina** (DDC) (2'-3'-didesoxicitidina) es un análogo pirimidínico de la desoxocitidina con actividad sobre el VIH-1 y VIH-2.

La **estavudina** (D4T) (2', 3'-didehidro-3'-desoxitimidina) es un nucleósido pirimidínico análogo de la timidina y estructuralmente similar a la ZDV. Presenta actividad frente al VIH-1, VIH-2. Ha mostrado sinergia con el DDC y DDI. Sin embargo, destaca el antagonismo existente in vitro con ZDV⁶².

La **lamivudina** (3TC) es el enantiómero negativo de la 2'-desoxi-3'-tiacitidina. Este didesoxinucleósido, análogo de la citidina, es un inhibidor potente de la replicación del VIH-1, VIH-2 y además es activo frente al VHB³⁷.

El **abacavir** (ABC) es un derivado carbocíclico de un análogo de guanina. El fármaco es transformado intracelularmente, mediante enzimas celulares, en trifosfato de carbovir, el auténtico metabolito activo^{63,64}.

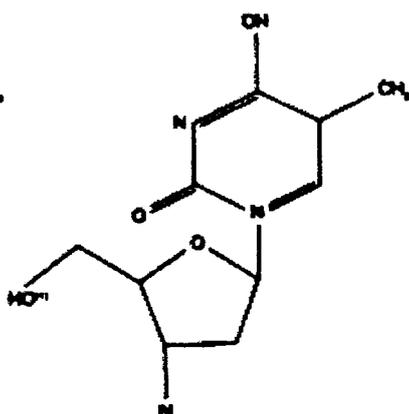
Figura 3. FÓRMULAS QUÍMICAS DE LOS ITIN.



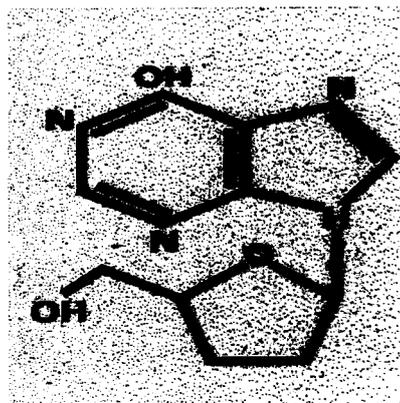
⁶² Guardiola J, Soriano V. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Barcelona. Publicaciones Permanyer, 1998.

⁶³ Anónimo. Abacavir (Ziagen®) y reacciones de hipersensibilidad. *Panorama Actual Med* 2000; 24: 101-4.

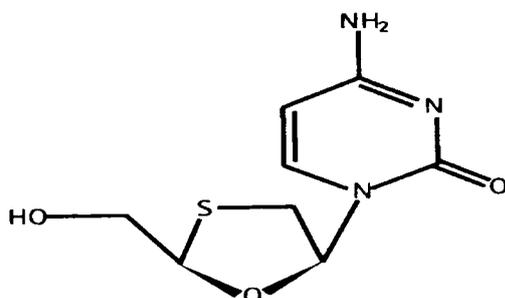
ZIDOVUDINA



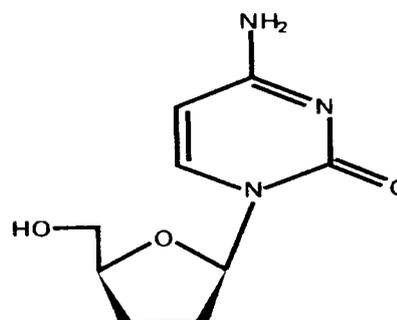
DIDANOSINA



LAMIVUDINA



ZALCITABINA



1.2.2.2. No Análogos de Nucleósidos (ITINN)

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) inhiben la TI vírica mediante su unión a un lugar diferente al sitio de unión del ácido nucleico. A diferencia de los ITIN no requieren fosforilación intracelular para ser activos, no actúan como terminadores de cadena en la síntesis de ADN y no son eficaces frente al VIH-2. Entre otros, figuran nevirapina, delavirdina y efavirenz.

Nevirapina (previamente conocido como BI-RG-587) es un fármaco no nucleósido derivado de la dipiridodiazepinona. Su nombre químico es 11-ciclopropil-5, 11-dihidro-4-

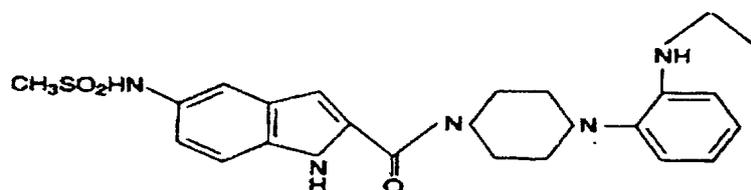
⁶⁴ Anónimo. Antivirales de acción directa. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, específico VIH-1. *PAM* 2000; 24: 23-4.

metil-6H-dipirido [3,2-b: 2'', 3''-e][1,4] diazepin-6-ona.⁶⁵ La actividad de nevirapina es específica de la TI del VIH-1, no es activa frente a la polimerasa de ADN humana, del VIH-2 o de otros retrovirus.⁶⁶ Ha demostrado sinergia o efecto aditivo con AZT, DDI, 3TC, D4T y saquinavir. Sin embargo, la combinación con delavirdina es antagónica.

El mesilato de **delavirdina** (DLV) es un compuesto sintético aprobado a finales de 1997 por la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU para su uso en combinación con otros antirretrovirales. Desde el punto de vista químico, pertenece a la familia de las bis (hetaryl) piperazinas. El mecanismo de acción de DLV consiste en el bloqueo de la actividad ARN dependiente y ADN dependiente de la ADN polimerasa del virus, mediante su unión directa a un "bolsillo" hidrófobo de la TI, alterando así el ciclo reproductivo viral. Esta unión de DLV no tiene acción competitiva con los nucleósidos naturales y es reversible⁶⁷.

El **efavirenz** (S)-6-cloro-4-(ciclopentanil)-1,4-dihidro-4-(trifluorometil)-2H-3,1-benzoxacin-2-ona (DMP-266) ha supuesto la última alternativa a los inhibidores de la proteasa (IP) en los regímenes de terapia antirretroviral altamente activa (HAART)⁶⁸. Actúa inhibiendo específicamente la TI de los aislados del VIH-1 del grupo M. Desarrolla una inhibición de tipo no competitivo respecto a los substratos naturales de la enzima, los nucleósidos. Parece claro que la combinación de efavirenz y nevirapina con ITINs ha permitido el diseño de estrategias terapéuticas sin IP aparentemente menos tóxicas y de más fácil administración en una sola dosis oral al día⁶⁸.

Figura 4. Fórmulas químicas de los ITINN.



DELAVIRDINA

⁶⁵ Merluzzi V, Hargrave K, Labadia M. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 1990; 250: 1411-3.

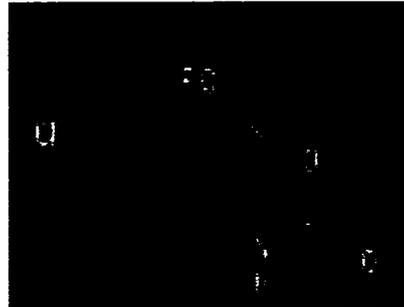
⁶⁶ Koup R, Merluzzi V, Hargrave K. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication by the dipyrindiazepinone BI-RG-587. *J Infect Dis* 1991; 163: 966-70.

⁶⁷ Spence R, Kati W, Anderson K. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Science* 1995; 267: 988-93.

⁶⁸ Van Roon E, Verzijl J, Lenderink A, Blans M, Egberts A. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral therapy (HAART) and its determinants. *J AIDS* 1999; 20: 290-4.

NEVIRAPINA

EFAVIRENZ



1.2.3. Inhibidores de la Proteasa. (IP)

Se trata de un grupo nuevo y diverso de fármacos con actividad sobre la aspartilproteasa codificada por el virus. Tienen una estructura tridimensional complementaria del sitio activo de la enzima, actuando como inhibidores competitivos de la misma. Los principales problemas que han tenido que superar para incorporarse al arsenal terapéutico frente al VIH han sido su baja biodisponibilidad (mala absorción por vía oral, rápida excreción o ambas) y su toxicidad^{69,70}.

Dentro del ciclo replicativo del VIH, la enzima proteasa juega un papel fundamental, al ser la encargada de la maduración de las poliproteínas del virus. Por lo tanto, los IP dan lugar a un menor número de viriones defectivos sin capacidad infectante.

Se metabolizan por el sistema del citocromo P450 del hígado y de ahí derivan algunos problemas de interacciones medicamentosas. Penetran por difusión pasiva en las células y no precisan metabolizarse para ser activos, por lo que su actividad es independiente del tipo de célula. Los fármacos más utilizados actualmente son: **saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir**⁷¹.

⁶⁹ Rodríguez-Rosado R, Jiménez- Nácher I, Valencia E, Soriano V. Nephrolitiasis in HIV-infected patients treated with indinavir. *Antiviral Therapy* 1998; 3:113.

⁷⁰ Gallet B, Pulik M, Genet P. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1958-9.

⁷¹ Bartlett J. Protease inhibitors for HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1086-8.

El **saquinavir (SQV)** fue el primer IP aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH. Es un compuesto péptidomimético eficaz a concentraciones nanomolares, tanto frente a la proteasa del VIH-1 como del VIH-2. En combinación con ZDV, DDC, 3TC, ZDV+DDC, e ITINNs ha mostrado sinergia o efecto aditivo. La biodisponibilidad es sólo de un 4% después de su administración por vía oral, reduciéndose aún más si se toma en ayunas.⁷² La absorción aumenta hasta 18 veces cuando se administra con alimentos, persistiendo este efecto hasta dos horas después de la ingesta. El zumo de pomelo (por inhibición a nivel intestinal del CYP 3A4) aumenta sus niveles.⁷³ Actualmente, se dispone de una nueva formulación oral, cápsulas de gelatina blanda (**SQV-sgc**), que a diferencia de las cápsulas de gelatina dura (**SQV-hgc**), presenta una mejor biodisponibilidad oral aumentando 8-10 veces la concentración máxima inhibitoria (C_{max})⁷⁴.

El **ritonavir (RTV)** es un potente inhibidor competitivo péptido-mimético de la proteasa del VIH-1 y VIH-2, aunque frente a este último virus se ha mostrado menos activo que la zidovudina in vitro⁷⁵. La biodisponibilidad del fármaco después de su administración oral es de al menos un 60%, aumentando (15%) si se administra con comida^{62,76}. La tolerancia del ritonavir no es buena y se presentan efectos adversos en más del 50% de los pacientes, lo que en muchas ocasiones produce el abandono del tratamiento⁷⁷.

El **indinavir (IDV)** es un compuesto péptido-mimético que inhibe las proteasas del VIH-1 y VIH-2 bloqueando la escisión de las poliproteínas gag y pol y la maduración del virus, originándose viriones no infecciosos⁷⁸. A diferencia de lo que ocurre con los nucleósidos y de forma similar a otros IP, indinavir no sufre ninguna transformación intracelular, es activo en células en reposo y frente a cepas del VIH-1 resistentes a los análogos de nucleósidos y actúa de forma sinérgica con otros antirretrovirales⁷⁹. Tiene una biodisponibilidad del 30 al 60% y se absorbe de forma rápida en ayunas alcanzándose la C_{max}

⁷² Noble S, Faulds D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996; 52: 93-112.

⁷³ Productos Roche. Invirase (saquinavir). Monografía del producto, 1996.

⁷⁴ Perry C, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation. *Drugs* 1998; 55: 461-86.

⁷⁵ Lea A, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996; 52: 541-6.

⁷⁶ Danner S, Carr A, Leonard J. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1528-33.

⁷⁷ Abbott Laboratories. Norvir (ritonavir) capsules product monography. North Chicago, IL, 1996.

⁷⁸ Merck C. Crixivan (indinavir sulfate) capsules product monography. Nutley, West Point, PA, Inc., 1996.

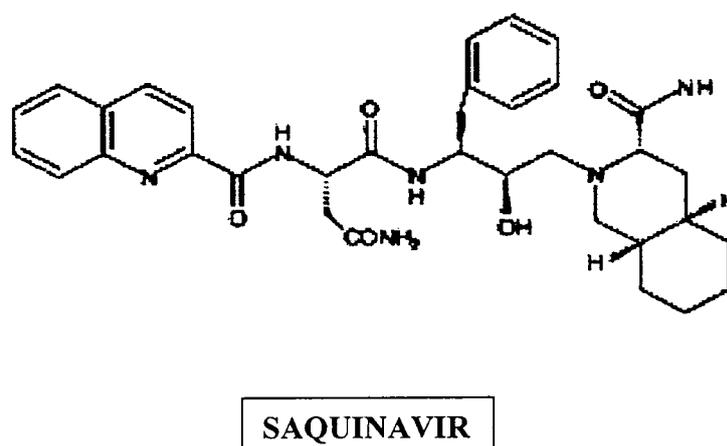
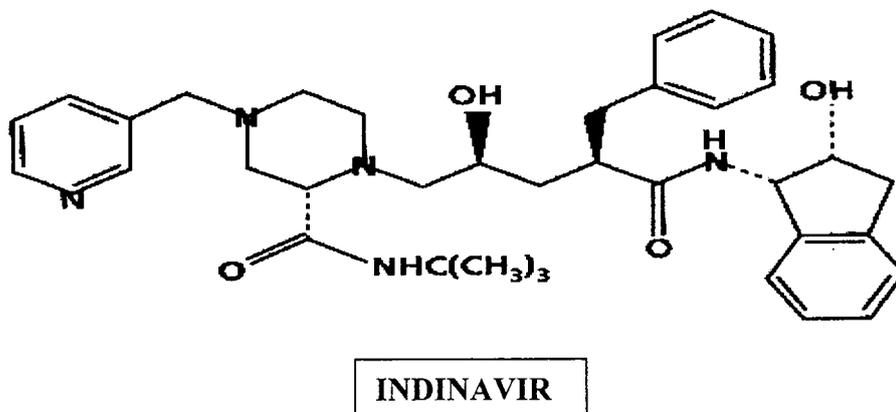
⁷⁹ Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. *Drugs* 1996; 51: 701-2.

en menos de una hora, con independencia de la dosis administrada. Desde su comercialización, indinavir se ha convertido en uno de los IP más utilizados, tanto por su elevada potencia intrínseca frente al VIH, como por su buena tolerancia y perfil de efectos adversos.

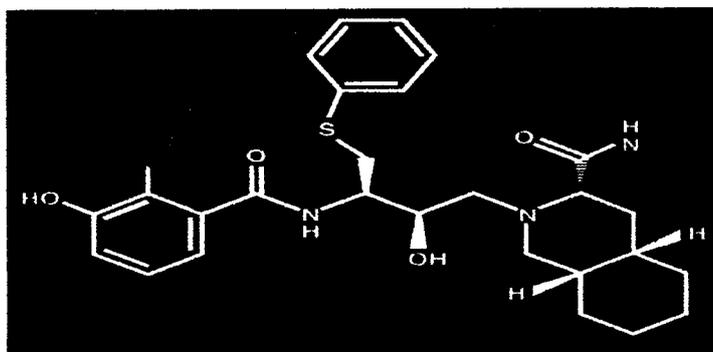
En un reciente estudio sobre la utilización de IP en la práctica clínica diaria, se subrayó que la mejor relación potencia/efectos adversos corresponde a indinavir⁸⁰.

El **nelfinavir (NFV)** es un potente inhibidor no peptídico de la proteasa del VIH. Es activo frente a VIH-1 y VIH-2. Tiene una buena absorción oral, que mejora significativamente con los alimentos⁸¹.

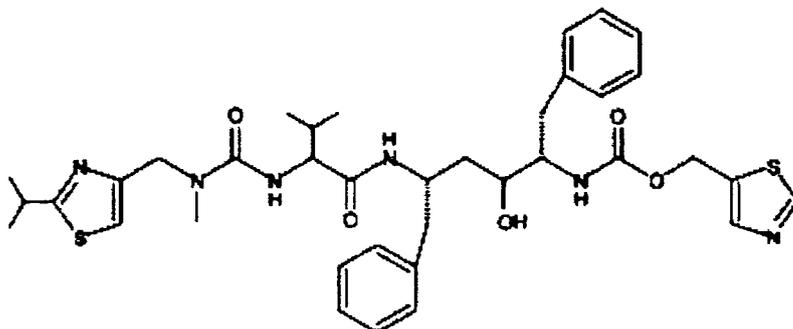
Figura 5. FÓRMULAS QUÍMICAS DE FÁRMACOS IP.



⁸⁰ Guardiola J, Domingo P, Vázquez G. Switching HIV-1 protease inhibitor therapy. Which? When? And Why? *Arch Intern Med* 1999; 159: 194-5.



NELFINAVIR



RITONAVIR

En los últimos cuatro años, distintos estudios en pacientes que recibían combinaciones que incluían IP han demostrado una importante disminución del número de ingresos, de la incidencia de infecciones oportunistas, de la mortalidad y una mejoría espectacular en las expectativas de vida de estos pacientes^{82,83,84}. Eso ha hecho que la triple terapia, incluyendo un IP, se haya convertido en la terapia estándar para pacientes que inician tratamiento o que fracasan con otras pautas. Sin embargo, exige un alto nivel de cumplimiento, mayor que el exigido en el tratamiento de cualquier otra enfermedad crónica^{85,86}.

Por todo ello, cerca de la mitad de los enfermos tratados en la clínica fracasan desde el punto de vista virológico al cabo de un año, como consecuencia del desarrollo de resistencias a los fármacos utilizados⁸⁷⁻⁹⁵.

⁸¹ Perry C, Benfield P. Nelfinavir. *Drugs* 1997; 54: 81-7.

⁸² Septkowitz K. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998;351.

⁸³ Garcia de Olalla P, Cayla J. Evolución de la mortalidad y supervivencia del SIDA en Barcelona. (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 169-70.

⁸⁴ Castilla J. SIDA ¿más y mejor vida? *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 171-2.

⁸⁵ Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care* 1997; 9: 176-81.

⁸⁶ Morris A, Boyle D, McMahon A. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350:1505-10.

⁸⁷ Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu M, Muñoz- Fernández M, Nájera R, López R, et al. Pol gene quasispecies of HIV: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 1995; 69:23-31.

Este hecho dificultará el éxito de tratamientos posteriores, debido a la alta tasa de resistencias cruzadas entre los distintos fármacos del mismo grupo⁹⁶.

Desde que los IP están disponibles, se ha objetivado una marcada disminución en la incidencia de las infecciones oportunistas. La utilización de cotrimoxazol o fármacos equivalentes es una práctica habitual como profilaxis del *Pneumocystis carinii* en pacientes con CD4 inferiores a 200 cel/ μ l. El mantenimiento de la profilaxis primaria o secundaria tras la mejoría inmunológica no ha sido examinada con parámetros de coste-efectividad^{97,98}.

⁸⁸ Larder B, Kemp S, Harrigan P. Potencial mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269: 696-9.

⁸⁹ Schinazi R, Larder B, Mellors J. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *Int Antiviral News* 1998.

⁹⁰ Iversen A, Shafer R, Wehrly K, Winters M, Merigan T. Multidrug resistant HIV type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. *J Virol* 1996; 70: 1086-90.

⁹¹ Soriano V, Pérez-Olmeda M, Gómez Cano M, Briones C, González-Lahoz J. Prevalence of the T69SSS insertion in HIV+ patients under antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 1998; 3: 50.

⁹² Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV -infected individuals. *Lancet* 1996, 348: 283-90.

⁹³ Chow Y, Hirsch M, Merrill D. Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy. *Nature* 1993; 361: 650-4.

⁹⁴ Gómez-Cano M, Villalba N, Soriano V, Stuyver L, Mas A, Bravo R, et al. Recognition of mutations associated with resistance to HIV reverse transcriptase inhibitors using a nex line probe assay. *AIDS* 1996; 10: 21.

⁹⁵ Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998; 351: 723-4.

⁹⁶ Richmann D. Drug resistance and its implications in the management of HIV infection. *Antiviral Therapy* 1997; 2: 41-58.

⁹⁷ Jacobson M, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 157-63.

⁹⁸ Freedberg K, Sharfstein J, Seage G, Losina E, Weinstein M, Craveu D, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS - related opportunistic infections. *JAMA* 1998; 279: 130-6.

1.3. FARMACOECONOMIA.

1.3.1. Evaluación económica y estudio farmacoeconómico.

La evaluación económica es el conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de distintas opciones sobre el bienestar de la sociedad. Su objetivo último es ayudar a elegir racionalmente la mejor opción disponible, es decir, aquella que tenga el mayor impacto sobre el bienestar o sobre la salud. La economía de la salud no trata sólo de costes, sino también y de forma más importante los beneficios⁹⁹.

La evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos que se supone tienen una relación directa con el bienestar, constituyendo un instrumento indispensable para mejorar la práctica sanitaria y para conseguir mejores resultados a un coste asumible por las comunidades.

La investigación farmacoeconómica incluye la identificación, medición y comparación de los costes, riesgos y beneficios de los programas, servicios y tratamientos para decidir qué alternativa produce los mejores resultados de salud para los recursos invertidos¹⁰⁰.

Cuando se evalúan los beneficios de un medicamento deben tenerse en cuenta tres aspectos: *eficacia*, *efectividad* y *eficiencia*. La *eficacia* refleja los beneficios del fármaco en las condiciones ideales, normalmente presentes en un ensayo clínico. La *efectividad* es el término correcto para medir los beneficios de un fármaco en la práctica clínica (sin esos estrictos criterios de inclusión). Normalmente la *efectividad* es menor que la *eficacia*. La *eficiencia* no sólo describe los resultados debidos al uso del fármaco (sus beneficios), sino también sus costes.

La justificación fundamental de la evaluación económica es que los recursos son limitados en relación con sus aplicaciones beneficiosas potenciales.

⁹⁹ Abad Santos F, Fernández J, Martínez E, Galicia I. Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos. *Farmacoterapia* 1997; 14: 86-98.

¹⁰⁰ Badia X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos: un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria. Barcelona, Luzán 5, 1994.

En toda evaluación económica cabe diferenciar las siguientes fases analíticas:

- *Formulación de la cuestión objeto del análisis.*

Los estudios farmacoeconómicos deben definir claramente los objetivos de la evaluación.

- *Selección y especificación de las opciones a evaluar.*

Toda evaluación económica es una comparación entre opciones o cursos de acción que se derivan de elegir dichas opciones. Es preciso comparar todas las opciones técnicamente posibles.

- *Clasificación de los efectos.*

Los efectos de una opción pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios: su relación con el bienestar, su naturaleza, su relación con el proceso evaluado y según el sujeto que los recibe.

En cuanto a su relación con el proceso evaluado, suelen distinguirse efectos directos e indirectos. Habitualmente se definen como *efectos directos* aquellos que forman parte integrante del proceso que se evalúa: por ejemplo, los recursos sanitarios utilizados en una terapia o el tratamiento de los efectos adversos de la misma.

Se consideran *efectos indirectos* aquellos que no están asociados al proceso evaluado, sino a uno de sus efectos. También se denominan efectos indirectos las variaciones en la capacidad productiva derivadas de los cambios que el proceso evaluado produce en la mortalidad y la morbilidad de los individuos.

- *Cuantificación y medida de los efectos.*

La evaluación económica es un ejercicio de cuantificación. Se distinguen diversas etapas: la medición, la valoración y los ajustes temporales y por incertidumbre.

Una vez medidos o cuantificados los efectos en las unidades específicas propias de la naturaleza de cada efecto (horas de trabajo, número de envases,...), es preciso valorarlos en

una unidad única, homogénea, que permita su adición o sustracción. Se utilizan para ello las unidades monetarias. El hecho de que los resultados de la evaluación económica se expresen en términos monetarios (pesetas, euros, dólares, coste en pesetas, en euros o en dólares por año de vida ganado) no implica que la evaluación económica se ocupe exclusivamente de los efectos monetarios o financieros de las opciones.

- *Ajustes temporales y por incertidumbre.*

Un aspecto muy importante en la cuantificación de los efectos es la determinación del horizonte temporal del análisis, es decir, el periodo de tiempo en el que se van a considerar los efectos de los tratamientos. El horizonte temporal debería cubrir, en teoría, toda la duración potencial de la vida de los individuos o de los colectivos implicados. En la práctica, por no existir información relativa a los efectos a largo plazo de los tratamientos, el horizonte temporal se suele reducir a períodos más cortos y esto es especialmente cierto cuando se examinan tratamientos como el de los fármacos antirretrovirales.

- *Presentación de los resultados.*

En la presentación de los resultados de un análisis de coste-efectividad (ACE) o de un análisis de coste-utilidad (ACU) es importante incluir tanto los índices sintéticos de eficiencia (coste por año de vida ganado, coste por año de vida ajustado por calidad, coste por infección evitada) para cada opción y supuesto, como los resultados intermedios desagregados de las variables que dan lugar a dichos indicadores sintéticos.

Es conveniente presentar los flujos anuales de costes y beneficios a lo largo del período incluido en el horizonte temporal y no sólo los valores actualizados. Es importante la presentación por separado de los dos componentes habituales del gasto, unidades de recursos (estancias, pruebas analíticas, horas de trabajo) y valores monetarios unitarios (coste medio).

La presentación de los resultados es un aspecto esencial de un análisis de evaluación. El principio básico del análisis farmacoeconómico es la elección entre diferentes alternativas de uso de los recursos y estas decisiones deben considerar tanto los costes como los resultados¹⁰¹.

1.3.2. Determinación de los efectos de la evaluación económica.

Los efectos de la evaluación económica son de dos tipos: los efectos sobre los recursos o costes y los efectos sobre la salud o beneficios. Muchas veces se entienden como *beneficios* los efectos deseados o que tienen una asociación positiva con el bienestar (años y calidad de vida ganados, recursos ahorrados), y como *costes* los efectos no deseados o que tienen una asociación negativa con el bienestar (valor de los recursos empleados o empeoramiento de la salud).

1.3.2.1. Medida de los costes.

Los costes se clasifican en directos, indirectos e intangibles (Tabla 2). Los *costes directos* incluyen los gastos médicos y no médicos que forman parte integrante del proceso clínico que se evalúa²¹. Los *costes indirectos* no se asocian al proceso evaluado sino a uno de sus efectos, como la pérdida de la capacidad productiva; suelen ser difíciles de medir y se incluyen según criterio personal¹⁰². Los *costes intangibles* se asocian a entidades inmateriales difíciles de cuantificar, como el dolor o la salud, y su inclusión en los análisis farmacoeconómicos es excepcional, aunque deben tenerse en cuenta cuando se analiza la calidad de vida. Los costes directos son los que se suelen considerar en los estudios farmacoeconómicos^{103,104}.

Todos los análisis deberían especificar los costes de la práctica dependiendo de la perspectiva del análisis^{105,106,107}. Un ejemplo sería la perspectiva del hospital donde en el análisis sería improbable que se incluyeran costes de morbilidad a largo plazo.

¹⁰¹ Freund D, Dittus R. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *PharmacoEconomics* 1992; 1: 20-32.

¹⁰² Sacristán J, Badia X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. *Editores Médicos S.A.* 1995.

¹⁰³ Rose D. AIDS drug regimens that are worth their costs. *JAMA* 1998; 279:160-1.

¹⁰⁴ Cano P, Cainzos MD. Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en salud rentable? 1ª parte. *Farm Clin* 1990; 7: 192-8.

¹⁰⁵ Willems J, Sanders C, Riddiough M, Bell J. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 1980; 303: 553-9.

¹⁰⁶ Oster G, Epstein A. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1987; 258: 2381-7.

Tabla 2: Clasificación de los costes.

COSTES DIRECTOS MÉDICOS	Hospitalización, consultas, fármacos, tratamiento de efectos adversos, pago a médicos, análisis de laboratorio, pruebas diagnósticas.
COSTES DIRECTOS NO MÉDICOS	Comida, transporte, alojamientos, ayudas a domicilio, cuidado familiar, fisioterapia.
COSTES INDIRECTOS	Absentismo laboral, disminución del rendimiento laboral, pérdida de capacidad productiva.
COSTES INTANGIBLES	Dolor, sufrimiento.

1.3.2.2. Medida de los beneficios.

Los efectos sobre la salud suelen ser más difíciles de cuantificar. Se utilizan variables clínicas como aumento de la supervivencia o porcentaje de pacientes curados, pero es más importante medir la calidad de vida^{108,109,110}.

En el caso de la terapia antirretroviral, en un estudio de coste-efectividad se mide la mortalidad y el número de ingresos hospitalarios o el porcentaje de pacientes sin recaídas¹¹¹.

¹⁰⁷ Cochi S, Broome C, Hightower A. Immunization of U.S. children with Hemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985; 253: 521-9.

¹⁰⁸ Bayoumi A, Redelmeier D. Economics methods for measuring the quality of life associated with HIV infection. *Qual Life Res* 1999; 8: 471-80

¹⁰⁹ Langtry H, Palmer K, Benfield P. Zidovudine: a review of pharmacoeconomic and quality-of-life considerations for its use in patients with human immunodeficiency virus. *Pharmacoeconomics* 1993; 3: 309-37.

¹¹⁰ Badia X, Baró E. The measurement of health-related quality of life in prospective drug therapy studies in HIV-infected patients. *AIDS Reviews* 1999; 4: 213-20.

¹¹¹ Peyron F, Flori A, Galliano-di Bernardo S, Moreau J, Bues-Charbit M, Balasard G, et al. Evaluation of drug use and cost of hospital care for AIDS patients between 1990 and 1994. *Pharm World Sci* 1997; 19: 202-7.

En resumen, las estrategias de gestión que reducen el periodo de estancia y proporcionan alternativas de tratamiento menos costosas pueden mejorar la atención sanitaria del SIDA¹¹².

1.3.3. Tipos de análisis farmacoeconómicos.

Existen cuatro tipos de estudios farmacoeconómicos, que se diferencian entre sí por la forma en que miden los efectos sobre la salud:

- 1) en términos monetarios: un análisis de coste-beneficio (ACB).
- 2) en unidades clínicas: un análisis de coste-efectividad (ACE).
- 3) en impacto sobre la calidad de vida: un análisis coste-utilidad (ACU).
- 4) asumiendo igualdad entre las opciones: un análisis de minimización de costes (AMC).

El método de AMC estudia los resultados de procedimientos alternativos que son iguales o similares. Entonces la atención puede centrarse en los costes para identificar la opción menos cara. Sin embargo, en un ACE los resultados no son parecidos. Tanto los costes como las consecuencias de las opciones alternativas deben considerarse¹¹³.

Un ACE compara los costes monetarios netos de una intervención de atención sanitaria con algún tipo de medida de resultado clínico o de efectividad, como la mortalidad o los años de vida ganados. El ACE y el ACB son técnicas analíticas similares y los costes de una intervención sanitaria se evalúan de la misma forma, de modo que en el ACB las medidas de los resultados clínicos o de la efectividad se suelen convertir también en unidades monetarias¹¹⁴.

Si un tratamiento no tiene efectos sobre la supervivencia, su efectividad se ha de medir en términos de su impacto sobre la calidad de vida^{115,116}.

¹¹² Kouri Y, Shepard D, Borrás F, Sotomayor J, Gellert G. Improving the cost-effectiveness of AIDS health care in San Juan, Puerto Rico. *Lancet* 1991; 337: 1397-9.

¹¹³ Robinson R. Economic evaluation and health care. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1993;307: 793-5.

¹¹⁴ Udvarhelyi S, Colditz G, Rai A, Epstein A. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly?. *Ann Intern Med* 1992; 116:238-44.

¹¹⁵ Bowling A. La medida de la salud. Revisión de escalas de medida de la calidad de vida. Ed. Masson. Barcelona 1994.

¹¹⁶ Hays R, Cunningham W, Sherbourne C, Wilson I, Wu A, Cleary P, et al. Health-related quality of life in patients with human immunodeficiency virus infection in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Am J Med* 2000; 108: 714-22.

En el marco de la evaluación económica, una medida muy utilizada es el año de vida ajustado por calidad (AVAC), que permite medir los beneficios en una escala de salud unidimensional y expresar la eficiencia en términos de coste por AVAC¹¹⁷. Este tipo de análisis se denomina de coste-utilidad (ACU) y es el tipo de análisis apropiado cuando las opciones comparadas tienen efectos tanto sobre la supervivencia como sobre la calidad de vida^{118,119}.

Durante la última década los estudios que se centran en los análisis de coste-efectividad y coste-beneficio en la atención sanitaria se han vuelto cada vez más relevantes¹²⁰. Ahora son muchos los médicos familiarizados con el uso de métodos económicos en la evaluación de prácticas y tecnologías de atención sanitaria^{121,122}.

El crecimiento en la literatura sobre coste-efectividad en los años setenta no estaba acompañado de un incremento en cuanto a la calidad de los análisis¹²³ y la especificación inapropiada de los costes era un problema metodológico frecuente¹²⁴. Estos déficits se han superado con el paso del tiempo.

El hecho de que no haya habido una mejora en el uso de los análisis económicos hasta fechas recientes se puede deber a que el análisis de coste efectividad es un método complejo y es difícil de llevar a cabo correctamente sin un entrenamiento específico en el uso de estas técnicas analíticas. Una falta de escrutinio y de verificación podría ser una de las explicaciones de por qué los métodos de ACE y ACB no se han incorporado mejor a la práctica médica.

¹¹⁷ Badía X. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos. En *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid. Editores Médicos, SA. 1995. 51-76.

¹¹⁸ Holtgrave R, Pinkerton D. Updates of cost of illness and quality of life estimates for use in economic evaluations of HIV prevention programs. *J AIDS* 1997; 16: 54-62.

¹¹⁹ Badía X, Manubens M, Torrelles E, Brosa M. Efectividad del tratamiento hormonal sustitutivo en la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con menopausia sintomática. *Farm Clin* 1992; 9: 25-38.

¹²⁰ Doubilet P, Weinstein M, McNeil B. Use and misuse of the term "cost effective" in medicine. *N Engl J Med* 1986; 314:253-5.

¹²¹ Eisenber J. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989; 262: 2879-86.

¹²² Hillman A. Cost-effectiveness: from whose perspective? *J AIDS* 1995; 10: 14-8.

¹²³ Warner K, Hutton R. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis in health care. Growth and composition of the literature. *Med Care* 1980; 17:1069-84.

1.3.3.1. Expresión de los resultados.

Muchos análisis de coste-efectividad y coste-beneficio son estudios complejos, por lo que la presentación de los resultados deberá hacerse de tal forma que permita una interpretación adecuada. La forma más aceptada de expresión de los resultados propuesta por Drummond y col¹²⁵ es la siguiente (Tabla 3):

- Análisis de minimización de costes:

C1 (costes directos)

C1+ C2 (costes directos + costes indirectos)

- Análisis de coste-efectividad:

$(C1+C2)/ E$ (c. directos + c. indirectos) / efectos de salud

$(C1-B1) / E$ (c. directos- beneficios directos) / efectos de salud

$(C1+C2-B1-B2)/E$ (c.directos+c.indirectos-b.directos-b.indirectos)/ e.salud

- Análisis de coste-beneficio:

Cociente beneficio-coste $(B1+B2)/ (C1+C2)$

Beneficio neto $B1+B2-C1-C2$

A veces se incluye también C3 y B3.

- Análisis de coste-utilidad:

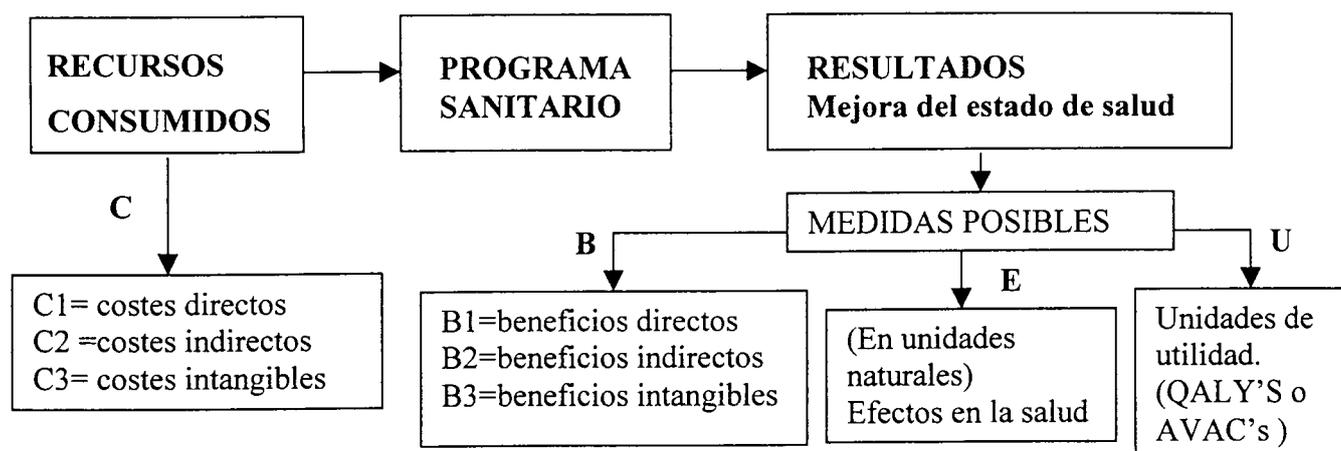
$(C1+C2)/ U$ (c.directos + c. indirectos) / utilidad

$(C1-B1)/ U$ (c. directos – b. directos) / utilidad

$(C1+C2-B1-B2)/ U$ (c.directos+c.indirectos-b.directos-b.indirect)/ utilidad

¹²⁴ Drummond M. Survey of cost-effectiveness and cost-benefit analyses in industrialized countries. *World Health Stat Q.* 1985; 38: 383-401.

Tabla 3. Componentes de la evaluación económica.



1.3.4. Análisis de coste / efectividad (ACE).

El análisis de coste-efectividad (ACE) es una forma de evaluación económica en que se comparan los efectos positivos y negativos de dos o más opciones de un mismo programa o intervención sanitaria¹²⁶. Los costes se valoran en unidades monetarias y los beneficios en unidades naturales de efectividad, que dependen de lo que se está evaluando¹²⁷.

El análisis coste-efectividad es aplicable cuando los efectos de los tratamientos farmacológicos comparados tienen un nivel de efectividad distinto, pero comparten los mismos objetivos terapéuticos y, por lo tanto, pueden medirse en la misma unidad de efectividad¹²⁸.

MEDIDAS DE EFECTIVIDAD

Para llevar a cabo un análisis de coste-efectividad es necesario tener medidas de efectividad adecuadas, dependiendo de los objetivos de las intervenciones. Las medidas más comunes utilizadas han sido “vidas salvadas” y “años de vida ganados”. Así el equipo de Boyle, en un estudio sobre cuidados intensivos neonatales, midió la efectividad en términos

¹²⁵ Drummond M, Teeling Smith G, Wells N. Introduction to Economic Evaluation Methods in Economic Evaluation in the Development of Medicines. Office of Health Economics, 1988.

¹²⁶ Gagnon J, Osterhaus J. Proposed drug-drug cost effectiveness methodology. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 211-6.

¹²⁷ Cano P, Cainzos M. Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en salud rentable? 2ª parte. *Farm Clín* 1990; 7: 296-305.

¹²⁸ Desky A, Naglie I. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 147-54.

de mortalidad en el momento del alta del recién nacido y la razón de coste-efectividad en términos de costes adicionales por vida salvada¹²⁹.

Tanto Ludbrook como Churchill et al han investigado tratamientos alternativos para la etapa final de la enfermedad renal. Midieron la efectividad en términos de años de vida salvado^{130,131}. Oster y Epstein, en un estudio de terapia antihiperlipidémica en la prevención de enfermedades del corazón, también utilizaron años de vida salvados para medir la efectividad¹³².

Culyer y Maynard en un estudio acerca del coste-efectividad relativo a la cirugía frente al tratamiento farmacológico con cimetidina para la úlcera duodenal llegaron a la conclusión que la terapia no quirúrgica era más coste-efectiva que la cirugía¹³³.

Son escasos los estudios de economía de la salud en relación con el SIDA, no encontrando de esta forma datos publicados para profundizar en el tema.

En el caso de la efectividad del tratamiento antirretroviral, se podría expresar la efectividad como el número de ingresos hospitalarios o bien como el número de fallecimientos de pacientes VIH/SIDA en el hospital.

Los indicadores de efectividad más utilizados son:

- *La reducción de la incidencia de una enfermedad.*

En el ACE de la terapia antirretroviral sería el número de casos de SIDA que se han evitado por año con dicho tratamiento. Refleja una disminución de la progresión a SIDA. Este indicador se podría medir como la disminución de ingresos hospitalarios.

¹²⁹ Boyle M, Torrance G, Sinclair J, Horwood S. Economic evaluation of neonatal intensive care of very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1983; 308: 1330-7.

¹³⁰ Ludbrook A. A cost-effectiveness analysis of the treatment of chronic renal failure. *Applied Economics* 1981; 13: 337-50.

¹³¹ Churchill D, Lemon B, Torrance G. Cost effectiveness analysis comparing continuous ambulatory peritoneal dialysis to hospital haemodialysis. *Medical Decision Making* 1984;4:489-500.

¹³² Oster G, Epstein A. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The cost of cholestyramine. *JAMA* 1987; 258:2381-7.

¹³³ Culyer A, Maynard A. Cost-effectiveness of duodenal ulcer treatment. *Social Science and Medicine*. 1981;15:3-11.

- *La reducción de los factores de riesgo.*
- *La reducción (aumento) de cualquier variable relacionada negativamente (positivamente) con la salud.*
- *La reducción de la mortalidad general por una causa específica.*
- *Los años de vida ganados, es decir, el aumento de la supervivencia o de la esperanza de vida.*
- *Los años de vida ganados libres de enfermedad o de incapacidad.*
- *Los años de vida sanos equivalentes o los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC). En este caso, el tipo de análisis se denomina de coste-utilidad (ACU)¹³⁴.*

A veces el término de coste-efectividad se utiliza ambiguamente para referirse a todas las formas de evaluación económica.

La medida de los beneficios puede realizarse de distintas maneras, tanto prospectiva (ensayo clínico) como retrospectivamente apoyándose en datos de la literatura médica ya existente y en la opinión de expertos.

Deben medirse todos los costes considerados relevantes dependiendo de la perspectiva del estudio. Como en el caso de los beneficios, los costes pueden medirse de forma prospectiva o retrospectiva. Los costes deben actualizarse y reflejar los precios actuales del mercado. El valor de la moneda actual es mayor que el valor que tendrá en el futuro, de modo que los costes y beneficios futuros deben actualizarse¹³⁵.

¹³⁴ Fernandez P, Cainzos M. Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en salud rentable? 3ª parte. *Farm Clín* 1990; 7: 380-9.

¹³⁵ Sacristán J, Soto J, Galende I. Evaluación de los estudios farmacoeconómicos: uso de una lista-guía. *The Annals of Pharmacotherapy (Ed Esp)* 1994; 2:110-7.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

1. **Evaluar** mediante un análisis de coste-efectividad los beneficios aportados a una población diagnosticada de infección VIH por el tratamiento antirretroviral.
2. **Analizar** si la terapia de combinación está relacionada con una reducción en los costes sanitarios.
3. **Estimar** los costes del tratamiento antirretroviral en los pacientes VIH+ tras la introducción de los inhibidores de la proteasa.
4. **Analizar** la evolución del consumo de fármacos antirretrovirales en un intervalo comprendido desde el año 1996 al 2000.
5. **Estudiar** el impacto de la terapia antirretroviral respecto a la tasa de mortalidad, hospitalización y estancia media hospitalaria en pacientes con infección por VIH.

MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO.

En la *tabla 4* se recoge el planteamiento general de esta tesis, donde se muestran los estudios realizados y sus principales conclusiones.

• FUENTE DE DATOS.

El análisis se llevó a cabo utilizando un registro computerizado de pacientes infectados por VIH atendidos en el Hospital Carlos III de Madrid desde enero de 1996 hasta diciembre de 2000. Se registró el número de pacientes bajo ITI (inhibidores de la transcriptasa inversa) e IP (inhibidores de la proteasa), los días de hospitalización, las visitas clínicas programadas y las extraordinarias por complicaciones, y los costes de los antirretrovirales.

La muestra del estudio incluye una población total de 36.792 pacientes: 4.290 en 1996, 8.333 en 1997, 10.377 en 1998, 11.798 en 1999 y 12.432 en el año 2000 (*Figura 6*). La población de estudio se mantuvo en seguimiento durante todo el periodo, gracias al control mensual recibido por parte de la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios de VIH+ (UDPACEXT) perteneciente al Servicio de Farmacia del hospital. (*Referencia en la tabla 14 del anexo*)

Figura 6. Estudio de registros de medicación antirretroviral.

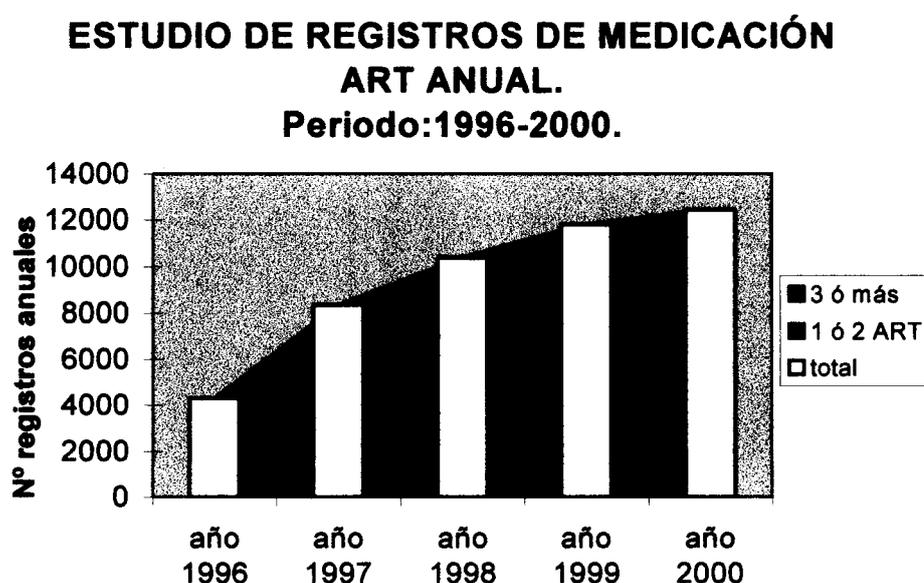


Tabla 4. Esquema de trabajo de la tesis. Evaluación farmacoeconómica en diferentes poblaciones.

POBLACIÓN ESTUDIADA		VARIABLES EXAMINADAS		Evaluación			
ESTUDIO ANUAL	Periodo: 1996 - 2000	UDPACEXT + pac. control-seguimiento ambulatorio.	MONOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes con terapia antirretroviral. • Combinaciones terapéuticas. • Coste medio mensual por paciente de la terapia antirretroviral. • Coste medio mensual por paciente según el número de fármacos en combinación. • Coste de la terapia ART. Proyección anual. • Consumo de fármacos antirretrovirales. • Número de ingresos hospitalarios y fallecimientos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Medida de los costes. • Medida de los beneficios. 		
			TERAPIA DOBLE				
ESTUDIO SEMESTRAL	1º semestre 1996 2º semestre 1998 2º semestre 1999	UDPACEXT + pacientes con control-seguimiento ambulatorio.	Sin excluir pacientes según criterio de estudio	<ul style="list-style-type: none"> • Estancia media mensual • Coste medio de habitación por día de hospital • Número medio mensual de hospitalizaciones • Número medio de visitas de pacientes externos/mes • Coste medio de una visita médica. • Coste medio mensual de medicación ART. • Número de pacientes en seguimiento/ mes. • Coste mensual de la atención sanitaria por paciente • Coste anual de la atención sanitaria por paciente. • Número de pacientes incluidos en el estudio ACE. • Número de ingresos incluidos según criterios en el estudio ACE. • N° fallecimientos incluidos en el estudio ACE. • Sexo de la población de estudio. • Causas de ingreso hospitalario. • Combinaciones terapéuticas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de costes de: pacientes internos, pacientes externos y medicación ART. • Indicadores de efectividad: ingresos hospitalarios y fallecimientos. • Análisis farmacoeconómico: Análisis de coste-efectividad comparando los tres semestres de estudio. 		
			PACIENTES hospitalizados			Monoterapia ITIN	Coste } mensual paciente } interno } Coste } mensual paciente } externo }
						Biterapia 2 ITINs	
			Terapia triple ITIN + ITINN + IP			Pacientes pertenecen a UDPACEXT y llevan control-seguimiento.	
			2 ITINs + IP				
			2 ITINs + ITINN				
Terapia cuádruple ITIN + ITINN + 2 IP							
2 ITINs + 2 IP							
2 ITINs + ITINN + IP							
3 ITINs + ITINN							
PACIENTES hospitalizados							

- **USO DE RECURSOS EN LOS CÁLCULOS DE COSTES.**

El uso de recursos se dividió en tres componentes:

1. Atención global de pacientes hospitalizados.
2. Atención de pacientes ambulatorios, incluyendo las pruebas de laboratorio y de diagnóstico.
3. Medicación para pacientes ambulatorios (PACEXT).

Se utilizó el programa de dispensación a pacientes ambulatorios en farmacia hospitalaria: PROGRAMA PACEXT v 1.0 (Laboratorios Vita S.A., Barcelona 1994). Es un programa informático de control de pacientes ambulatorios que registra las fichas farmacoterapéuticas individuales, integrando la medicación del paciente y los datos económicos. El modelo de ficha electrónico que almacena el ordenador se basa en el utilizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

También se emplearon datos proporcionados por el Servicio de Admisión del Hospital Carlos III, con el fin de registrar ingresos hospitalarios de los pacientes en estudio, días de hospitalización, coste por ingreso hospitalario y fallecimientos. Se analizaron los registros de facturación que se obtuvieron durante el estudio, que proporcionaron información acerca del coste de un día de atención sanitaria, de una visita por paciente ambulatorio y de un mes de facturación en la farmacia del hospital.

Los costes se examinaron desde una perspectiva social, pero se consideró que reflejaban sólo el gasto de los recursos de atención sanitaria, es decir gastos directos y no indirectos como son los salarios y la productividad perdida por enfermedad o muerte. Esta aproximación es la que se utiliza normalmente en los estudios farmacoeconómicos publicados hasta ahora[#]. La exclusión de los costes indirectos ha producido un desequilibrio en los costes y como consecuencia se ha sobrestimado la relación coste-efectividad del tratamiento antirretroviral.

El impacto sobre el presupuesto está mejor argumentado con la media aritmética que con la mediana. Los medicamentos antirretrovirales se han administrado sin coste a los pacientes infectados por VIH que cumplían los criterios de tratamiento.

[#] Hurley FS, Kaldor J, Gardiner S, Carlin J, Assuncao R, Evans D. Lifetime cost of human immunodeficiency virus-related health-care. *J AIDS* 1996; 12: 371-8.

Los cálculos para el **coste mensual de la atención sanitaria** para personas con VIH/SIDA se analizaron añadiendo los cálculos del coste de atención para pacientes hospitalizados, las visitas de pacientes ambulatorios y el coste de la medicación antirretroviral. No se tomaron en cuenta los costes de atención en el hogar, ni los costes de atención de cuidado a largo plazo.

1. *Atención de pacientes hospitalizados.*

Se estimó en función de los días que permanecieron ingresados los pacientes en la sala VIH/SIDA del hospital, multiplicado por el coste total medio de la estancia hospitalaria.

La estimación de los costes de atención hospitalaria de pacientes ingresados es un producto de la estancia media, el coste medio por día y el número de admisiones en el hospital por mes.

Se diferenciaron tres periodos en el coste mensual de pacientes hospitalizados:

✓ 1º semestre de 1996.

La estancia media para los 1533 pacientes VIH+ en seguimiento, con una media de 255,5 +/- 5,96 pacientes mensuales fue de 21,39 +/- 0,69 días. Sólo ingresaron 18 pacientes, correspondiendo a 25 ingresos.

El coste medio del ingreso diario para una persona con VIH/SIDA fue de 39.197 ptas (235,60 euros). No se pudieron recoger datos de costes de servicios ni del personal laboral. El número medio de hospitalizaciones por mes fue de 0,0152 para personas VIH+.

✓ 2º semestre de 1998.

La estancia media para los 5.287 pacientes VIH+ en seguimiento, con una media de 881,17+/-26,66 pacientes mensuales fue de 18,94+/-0,65 días. Ingresaron 32 pacientes, correspondiendo a 43 admisiones hospitalarias.

El coste medio del ingreso diario se calculó en 39.981 ptas (240,32 euros). El número medio de hospitalizaciones por mes fue de 0,008 para personas VIH+.

✓ 2º semestre de 1999.

La estancia media para los 5.975 pacientes de SIDA en seguimiento, con una media de 995,83+/-15,29 pacientes mensuales fue de 12,05+/-1,02 días. Ingresaron 18 pacientes, correspondiendo a 18 ingresos hospitalarios.

El coste medio del ingreso fue de 40.541 ptas (243,68 euros) y el número medio de hospitalizaciones por mes fue de 0,003.

2. Atención de pacientes ambulatorios.

Se recogió el número de visitas médicas y el coste medio de las mismas. El número medio de visitas médicas en los pacientes VIH+ fue de cuatro anuales.

Las pruebas de laboratorio incluidas en el estudio se incluyeron en el análisis de coste, excepto los tests de determinados protocolos de ensayos clínicos.

3. Medicación para pacientes ambulatorios.

El coste de la medicación de los pacientes ambulatorios se estimó como el coste medio por paciente. Los datos de costes medios de la terapia antirretroviral correspondientes a un periodo de tiempo se analizaron mediante técnicas de regresión.

• CÁLCULO DE LA EFECTIVIDAD.

Todos los pacientes estaban registrados en el hospital y recibieron medicación longitudinalmente en UDPACEXT desde enero 1996 hasta diciembre de 2000. Los datos fueron recogidos de fuentes primarias específicamente dirigidas a proporcionar información para el ACE. Los puntos finales primarios y secundarios de este análisis fueron la muerte y los ingresos hospitalarios respectivamente. Se identificaron continuamente a partir de los informes médicos y de los datos de registros del Servicio de Admisión del hospital, tomando en cuenta las causas de ingreso hospitalario.

Se consideró la modificación de las estrategias antirretrovirales desde el periodo de la monoterapia hasta el periodo de combinación incluyendo el uso de IP y ITINN.

El número de casos de SIDA se tomó del Registro Nacional y del Registro de la Comunidad de Madrid.

• RATIO COSTE-EFECTIVIDAD

Todos los datos sobre la eficacia y costes se analizaron basándose en la intención de tratar. Se empleó la media geométrica de todos los valores como el dato base. La correlación entre las medidas obtenidas se calculó con un modelo de regresión logístico.

Este análisis de coste-efectividad empleó datos del estudio de esperanza de vida proyectada de los archivos de supervivencia del Registro Nacional de SIDA para adultos diagnosticados de SIDA desde 1996, del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

Todos los costes de atención sanitaria y los datos de eficacia se descontaron un 5% puesto que es el porcentaje anual de devaluación utilizado normalmente en este tipo de estudios.

Se realizó un análisis comparativo de coste-efectividad (ACE) durante tres periodos marcados por sus diferencias en la utilización de combinaciones terapéuticas antirretrovirales. El primer periodo es el 1º semestre de 1996, el segundo periodo comprende el 2º semestre de 1998 y por último el 2º semestre de 1999.

Se empleó un análisis estadístico descriptivo para comparar los tres periodos, los primeros seis meses durante los cuales la mayoría de los pacientes recibían monoterapia y biterapia, seguido de seis meses con triple terapia con ITINNs e IP y el último periodo semestral con ITIN y dos tercios de los pacientes con ITINN o cuádruple terapia (2 IP).

Se tuvieron en cuenta como criterio de inclusión en el estudio de coste-efectividad dos premisas importantes:

- 1) pertenecer a la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios en el Servicio de Farmacia del Hospital Carlos III, donde el paciente VIH+ recoge mensualmente la medicación antirretroviral correspondiente.
- 2) recibir un seguimiento y control periódico por parte de los especialistas en VIH del centro.

- **MÉTODO ESTADÍSTICO.**

Se utilizaron análisis de estadística descriptiva. Las variables cuantitativas como los costes, el número de ingresos hospitalarios y el número de fallecimientos se expresan mediante medidas de tendencia central (media aritmética, moda, mediana) y de dispersión (desviación típica y varianza). Los datos de las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes.

Las representaciones gráficas más utilizadas fueron los diagramas de sectores, los de barras, de línea e histogramas teniendo como base de datos la hoja de cálculo Microsoft de Excell 95, que permite configurar escenarios de evolución de los modelos terapéuticos y de los costes.

Se utilizó el programa Statistical Program Social Sciences (SPSS v 7.1), analizando las frecuencias de los datos mediante técnicas de análisis de regresión. Se utilizó niveles de significación del 95%.

La variable independiente fue el tiempo de estudio y las variables dependientes, el coste medio de la terapia antirretroviral con combinaciones de uno o dos fármacos, el coste medio de tres o más fármacos, y el coste medio total de la medicación. Estos análisis utilizan como medida de significación estadística el coeficiente de regresión (r).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

En estas dos tablas se resume el esquema de trabajo elaborado para exponer ordenadamente los resultados de la investigación:

ESTUDIO LONGITUDINAL. Periodo de estudio: 1996- 2000.

	4.1	Modelo de combinaciones terapéuticas.
	4.2	Número de terapias antirretrovirales con la aparición de nuevos fármacos.
	4.3	Consumo por fármaco antirretroviral.
ESTUDIO DE COSTES	4.4	Coste medio mensual del tratamiento con combinaciones de uno o dos fármacos antirretrovirales.
	4.5	Coste medio mensual del tratamiento con combinaciones con tres o más fármacos antirretrovirales.
	4.6	Coste medio total mensual del tratamiento antirretroviral.
	4.7	Correlación de dos variables: coste medio total mensual/ número de pacientes en tratamiento antirretroviral.
	4.8	Gasto anual de la medicación ART en la UDPACEXT.
EFECTIVIDAD	4.9	Ingresos y fallecimientos: 1991-2000.
	4.10	Evolución del número de ingresos hospitalarios y fallecimientos en comparación con el número de pacientes VIH/SIDA con tratamiento antirretroviral.

ESTUDIO TRANSVERSAL: 1º semestre 96, 2º semestre 98 y 2º semestre 99

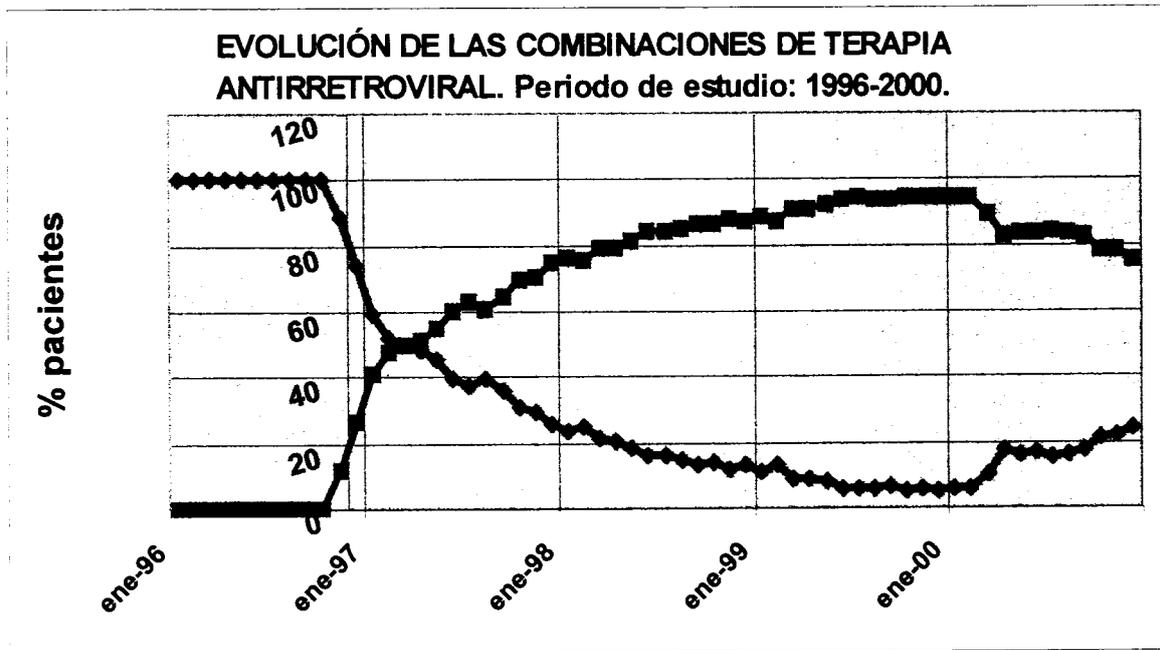
PACIENTES AMBULATORIOS	4.11	Descripción de datos de pacientes en UDPACEXT.
	4.12	Costes medios mensuales del tto antirretroviral por paciente en UDPACEXT.
	4.13	Visitas hospitalarias y pruebas de diagnóstico.
PACIENTES HOSPITALARIOS	4.14	Estudio de datos de paciente interno. Medidas de efectividad: Ingresos y fallecimientos.
	4.15	Modelos de combinaciones terapéuticas de los pacientes ingresados.
	4.16	Causas de ingreso de los pacientes incluidos en criterio.
COSTES	4.17	Estudio de costes de paciente ingresado.
	4.18	Coste mensual de la atención sanitaria por paciente VIH/SIDA.
	4.19	Coste anual de la atención sanitaria por paciente VIH/SIDA.
	4.20	Coste de por vida de un paciente VIH/SIDA.
	4.21	Estudio de Coste-Efectividad.

RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL

Años: 1996, 1997, 1998, 1999 y 2000.

4.1. MODELO DE COMBINACIONES TERAPÉUTICAS.

Figura 7. Evolución de las combinaciones de terapia antirretroviral.



(La línea azul representa las combinaciones con uno o dos fármacos y la rosa las combinaciones de tres o más fármacos antirretrovirales).
Referencia en la *Tabla 14 del ANEXO*

Desde enero a octubre de 1996 se pueden diferenciar dos modelos terapéuticos. La monoterapia va disminuyendo progresivamente desde un 35% a un 26.6% dando paso a un incremento de la biterapia, disponiendo de tres fármacos antirretrovirales ITIN comercializados: ZDV, DDC y DDI. La combinación mayoritaria en todo el periodo fue ZDV+DDI y en segundo lugar la monoterapia con ZDV. Concretamente en el mes de enero, un 56,03% en terapia con ZDV+DDI, 19,07% con ZDV, 14% en monoterapia con DDI y 8,95% con ZDV+DDC.

En el segundo semestre se incorporaron cuatro nuevos fármacos: tres IP (IDV, SQV y RTV) y un ITIN (D4T). Por entonces se inician las primeras combinaciones con tres fármacos (11,46%). Sigue siendo la biterapia, la combinación mayoritaria con un 69,5%, dejando la monoterapia reducida a un 19%.

El 3TC fue el último fármaco antirretroviral disponible de la familia de ITIN. Apareció en diciembre de 1996. Este mes se observó un aumento en la triple terapia (26,3%) con un decremento en la monoterapia (9,8%). Continuó siendo la biterapia la combinación principal (63,9%). Destacaron como terapias más utilizadas las combinaciones de ZDV+DDI (34,26%), ZDV+DDC (9,07%), DDI+D4T (5,18%), monoterapia con ZDV (4,63%) y entre las combinaciones de tres fármacos: DDI+D4T+IDV (2,96%), ZDV+DDI+IDV(2,03%), ZDV+DDI+RTV(1,66%) y 3TC+D4T+SQV(1,48%).

De diciembre de 1996 a enero de 1997 descendió el número de pacientes con combinaciones de uno o dos fármacos (14.43%). Se pudo observar en la gráfica un claro punto de inflexión, coincidiendo con el mes de marzo de 1997. Este mes clave definió un antes y un después en cuanto a la aplicación del tipo de modelo terapéutico antirretroviral, pasando de la monoterapia y biterapia a las terapias triples y cuádruples.

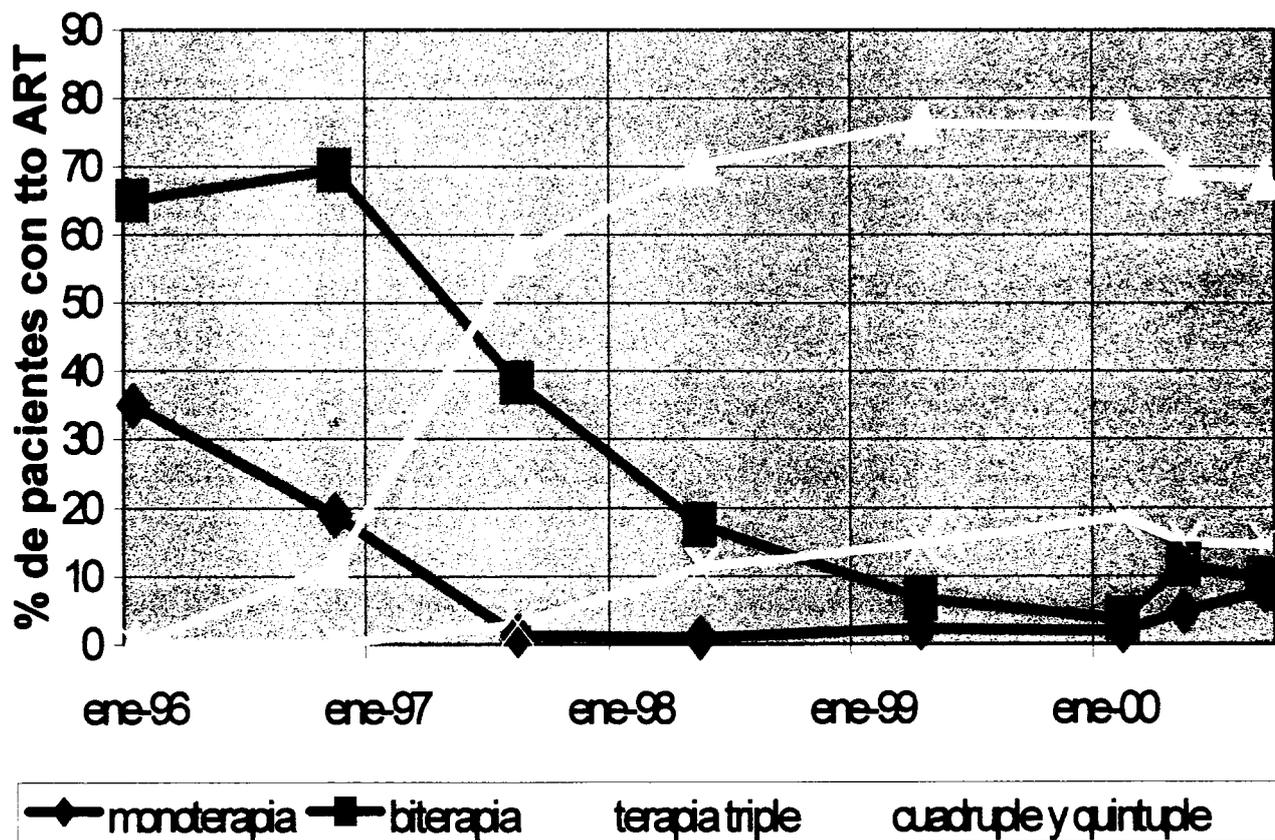
En el modelo terapéutico durante el mes de agosto de 1997 hubo un 57.40% de pacientes VIH/SIDA con la pauta de terapia triple destacando de entre ellas las siguientes: 3TC+D4T+IDV (24%), ZDV+3TC+IDV (7.15%) y 3TC+D4T+SQV (6.52%). La biterapia mantuvo porcentajes de un 38.31% resaltando las combinaciones de 3TC+D4T (12.56%) y la ZDV+DDI (9.69%). La monoterapia y la cuádruple terapia se situaron en porcentajes claramente inferiores a los otros modelos, 1.27% y 3.02% respectivamente. La única terapia de combinación cuádruple significativa fue 3TC+D4T+RTV+SQV (1.74%). En resumen, agosto de 1997 se caracterizó porque un 62.69% de los pacientes recibieron tratamiento con combinaciones de tres o más fármacos antirretrovirales.

En enero de 1998 se incluyeron en el arsenal terapéutico dos nuevos fármacos: el NFV y la NVP, un inhibidor de proteasa y un ITINN, respectivamente. A finales del mes de diciembre del mismo año se añadió el Combivir® con la finalidad de mejorar el cumplimiento del paciente donde en una sola forma farmacéutica se mezclaron dos principios activos (ZDV+3TC). El EFV, un nuevo ITINN, empezó a formar parte de combinaciones terapéuticas en marzo de 1999. A finales del 1999, se añadió el SQV-sgc (cápsulas de gelatina blanda) y finalizando el periodo de estudio, en enero de 2000, apareció el ABC, perteneciente a la familia de los ITIN.

Para situarnos en el caso extremo de variación de modelo terapéutico, se describió el mes de febrero de 2000. Fue opuesto al modelo de enero de 1996 alcanzando un porcentaje de pacientes en tratamiento con combinaciones de tres o más fármacos de 94.46%. La utilización de la monoterapia, biterapia, triple terapia, cuádruple terapia y quintuple terapia fue de 1.85%, 3.69%, 75.90%, 16.10% y 2.46%, respectivamente. (Figura 8)

El último mes de estudio fue diciembre de 2000, donde se llegaron a porcentajes de 24,47% en pacientes con combinación de uno o dos fármacos ART, similares a las obtenidas al comienzo del año 1998. La utilización de la monoterapia, biterapia, triple terapia, cuádruple terapia y quintuple terapia es de 12,23%, 12,23%, 64,91%, 10,03% y 0,57% respectivamente. (Referencia en la Figura 8)

Figura 8. Evolución de los modelos terapéuticos de 1996-2000.



Las figuras 9,10,11a y 11b son representativas de la evolución de los modelos terapéuticos; se pudieron observar los cambios en la utilización de la monoterapia, biterapia, terapia triple, cuádruple y quintuple terapia. Fue evidente el decremento de la biterapia en los tres momentos elegidos: un 65% en el año 1996, un 38% en 1997 y un 4% en febrero de 2000. En contraposición, se triplicó el uso de la biterapia desde principios del año 2000 a finales del mismo.

MODELOS TERAPÉUTICOS

Figura 9. Enero 1996

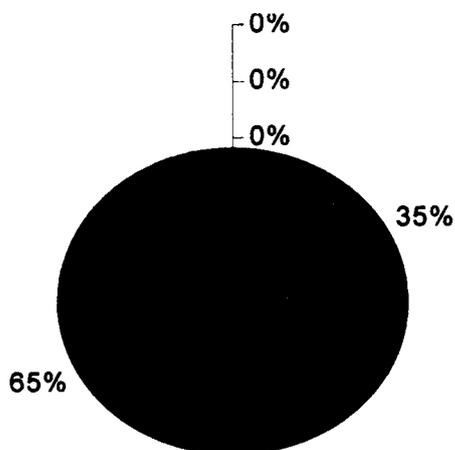


Figura 10. Agosto 1997

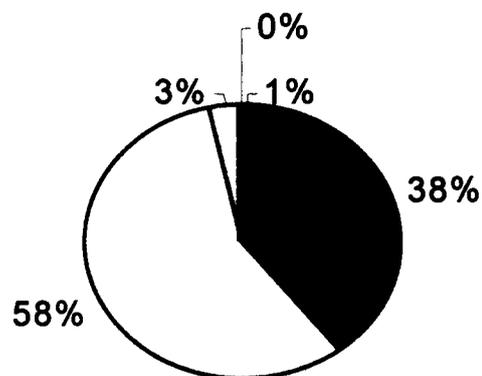


Figura 11 a. Febrero 2000

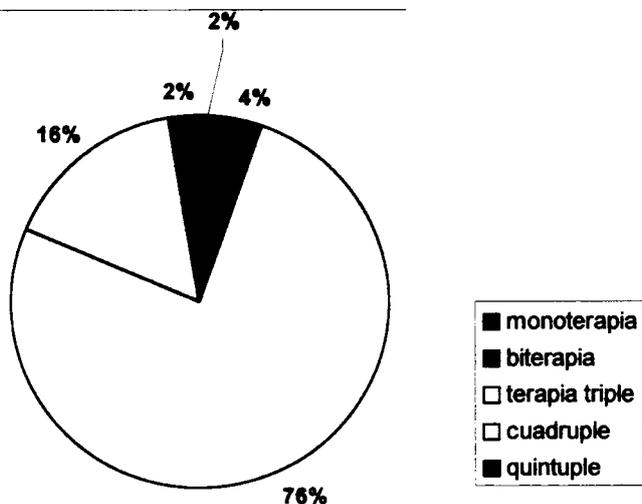
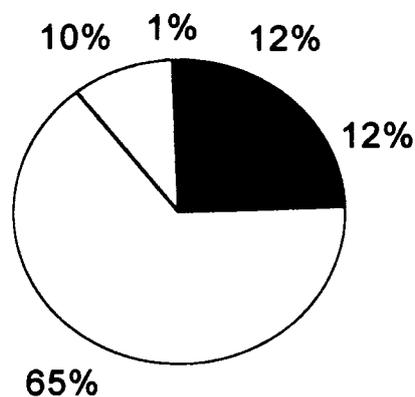


Figura 11 b. Diciembre 2000



4.2. NÚMERO DE TERAPIAS ANTIRRETROVIRALES CON LA APARICIÓN DE NUEVOS FÁRMACOS.

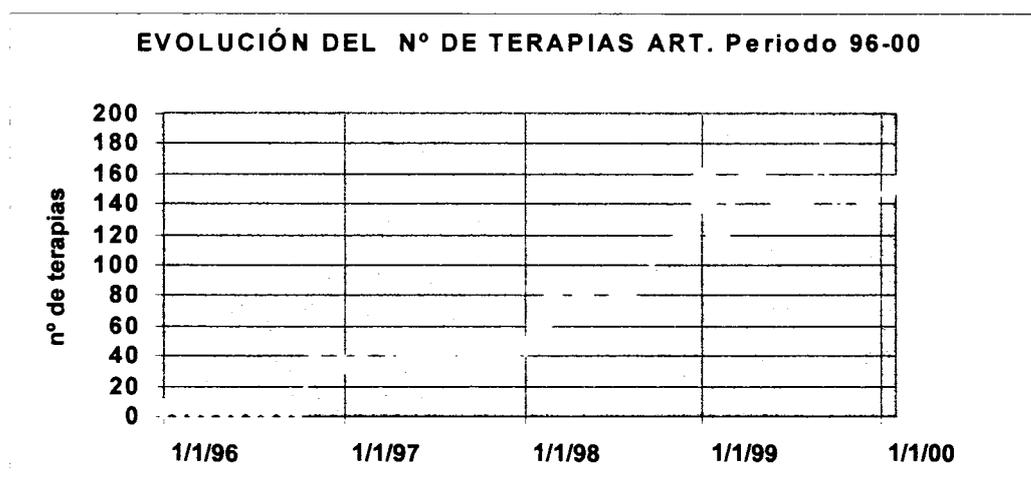


Figura 12. Evolución del número de terapias ART.

A medida que fueron comercializando los fármacos antirretrovirales, el número de combinaciones terapéuticas aumentó de forma vertiginosa. Durante los meses del año 1996, se utilizaron tan solo cinco posibles combinaciones, debido a la limitación de fármacos disponibles. A lo largo del periodo se observó como el abanico de posibilidades creció progresivamente hasta alcanzar valores en enero de 2000 de 159 estrategias terapéuticas para atacar por todos los flancos al virus. Se podría afirmar que el tratamiento antirretroviral siguió una terapia de prescripción “a la carta”, puesto que fueron combinaciones personalizadas, contribuyendo de esta forma a una mejor respuesta al tratamiento.

Durante el mes de febrero de 2000 se destacaron 152 combinaciones diferentes. Del conjunto total se describieron las terapias antirretrovirales de mayor relevancia dentro de cada modelo terapéutico. En *monoterapia*: DDI(1.23%). En *biterapia*: 3TC+D4T (1.23%). En *triple terapia*: DDI+D4T+NVP (14.35%), 3TC+D4T+NFV/EFV (8.30%), 3TC+D4T+NVP (7.8%), 3TC+D4T+IDV (5.64%), DDI+D4T+EFV (5.94%). Con *cuádruple terapia*: DDI+D4T+NFV+EFV (3.28%), 3TC+D4T+NFV+EFV (2.05%), RTV+IDV+3TC+D4T (1.13%) y SQVsgc+3TC+D4T+NFV (0.72%).

4.3. CONSUMO POR FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL.

En la *figura 13* se recogió el consumo global y relativo de cada uno de los fármacos antirretrovirales comercializados en España desde enero de 1996 a diciembre de 2000, referido al número de pacientes por fármaco ART. (*Tabla 15 del ANEXO*)

Se contó desde enero de 1996 con tres fármacos antirretrovirales (ITIN): ZDV, DDC y DDI partiendo con un consumo por fármaco desde el inicio de 209, 27 y 168 pacientes respectivamente. Los tres IP (IDV, SQV y RTV) se incorporaron a finales de 1996 junto con dos ITIN (D4T y 3TC); pero a efectos de datos de consumo se empezaron a contabilizar en enero de 1997 partiendo de: 3TC (251 pacientes), D4T (236), IDV (174), RTV (36), SQV (61). Posteriormente, en enero de 1998, se introdujeron el NFV (14) y la NVP (32). El EFV, un nuevo ITINN, empezó a formar parte de combinaciones terapéuticas en marzo de 1999 partiendo con 105 pacientes. El último fármaco añadido al arsenal terapéutico fue el ABC con 37 pacientes.

El número total de sujetos recibiendo terapia ART creció continuamente desde enero de 1996 (248 pacientes) a diciembre de 2000 (1046 pacientes). El mayor crecimiento ocurrió a finales de 1996 coincidiendo con la inclusión de las combinaciones triples y la aprobación de los primeros IP. Desde entonces la consecución de IP subió hasta enero de 1998, para bajar a partir de esa fecha. Se llegaron a alcanzar porcentajes de 53,5 % (IDV), 14,5 % (RTV) y 21,2% (SQV) y posteriormente, en diciembre de 2000, se pasaron a tasas de 7,3% (IDV), 9% (RTV), 6,3% (SQV) y 17,1% (NFV).

El D4T fue el NRTI que más frecuentemente se recetó y el primer fármaco en la lista de consumo a partir de finales del año 1998. Su perfil de resistencia es favorable y su buena tolerancia explicó su constancia en el número de pacientes que lo incluyeron en sus terapias desde enero de 1998 (68,10%) a diciembre de 2000 (69,31%). Durante este periodo, el consumo de D4T osciló entre un 75-85%, a excepción de la caída sufrida a mediados del año 2000 donde se obtuvieron valores similares a los iniciales.

El consumo de 3TC llegó a un máximo en verano de 1998 (75,6%), disminuyendo posteriormente debido a las resistencias observadas y a la débil barrera genética del medicamento. A finales de 2000 el consumo fue aproximadamente del 50%.

En diciembre de 2000 el 3TC fue el segundo fármaco antirretroviral más utilizado en combinación (49,3%), seguido del DDI (49,04%).

El elevado consumo desde el inicio de NVP, EFV y ABC dibujó en la gráfica tres fuertes pendientes paralelas entre sí, correspondientes a los diferentes momentos de comercialización. A partir de enero de 2000 los datos de consumo de NVP y EFV se solaparon alrededor del 30%. El ABC con un 23,6% (diciembre de 2000) alcanzó la sexta posición en el consumo de fármaco ART; alrededor del 70% de los pacientes en tratamiento consumieron NNRTIs. La simplificación de las estrategias, el cambio de IP a NNRTI explica en gran medida estos cambios.

El fármaco con menos consumo fue el DDC, a excepción de sus comienzos que superó el 10%. Desde principios del año 1999, la ZDV se situó en porcentajes inferiores al 20%, dejando atrás sus comienzos de un consumo del 85%.

En la *figura 14* se observaron las distintas fluctuaciones a lo largo de los 60 meses del estudio de consumo por fármaco antirretroviral con relación al porcentaje de pacientes en tratamiento. Todos los datos están registrados en la *tabla 15 del ANEXO*.

Nº de pacientes

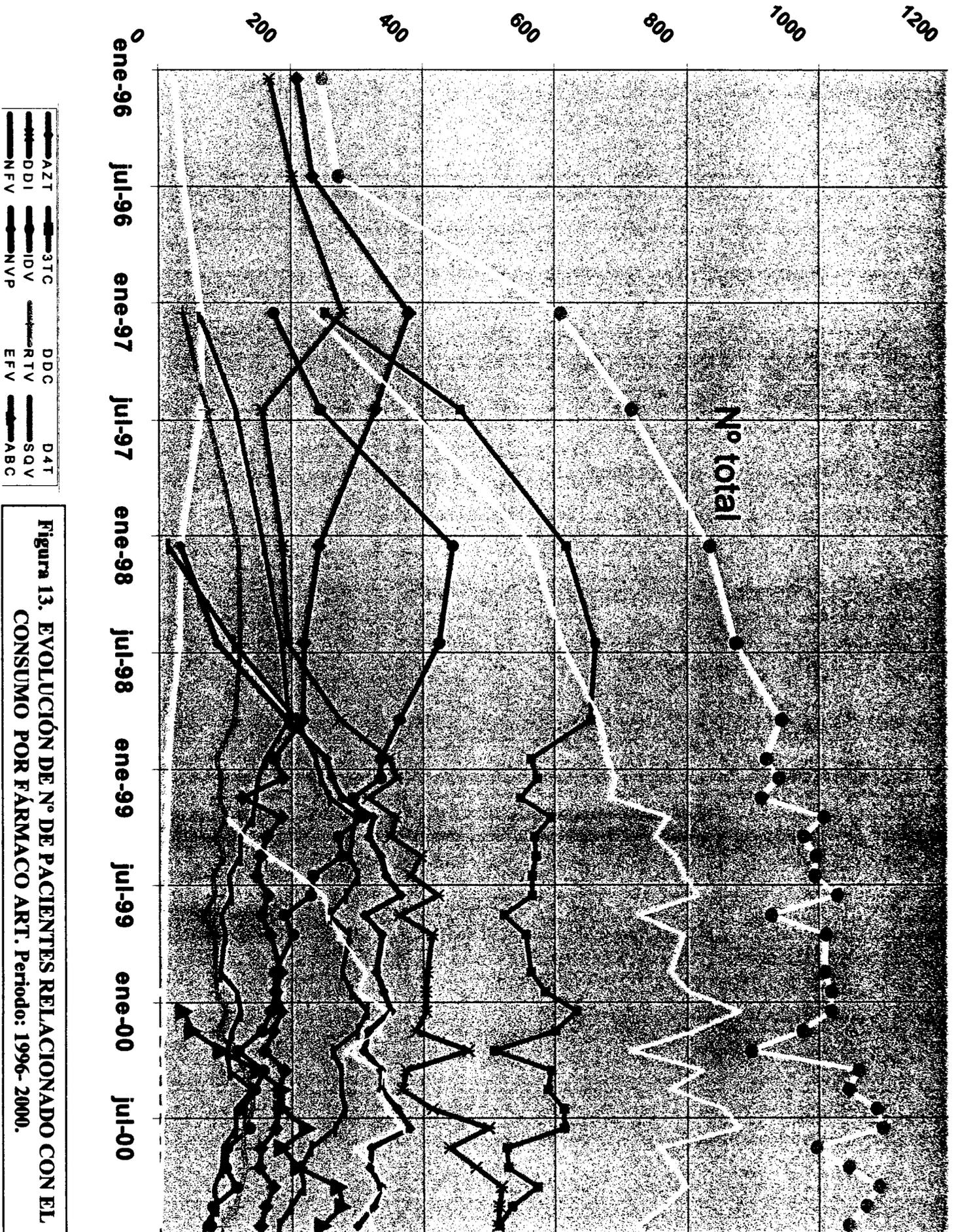
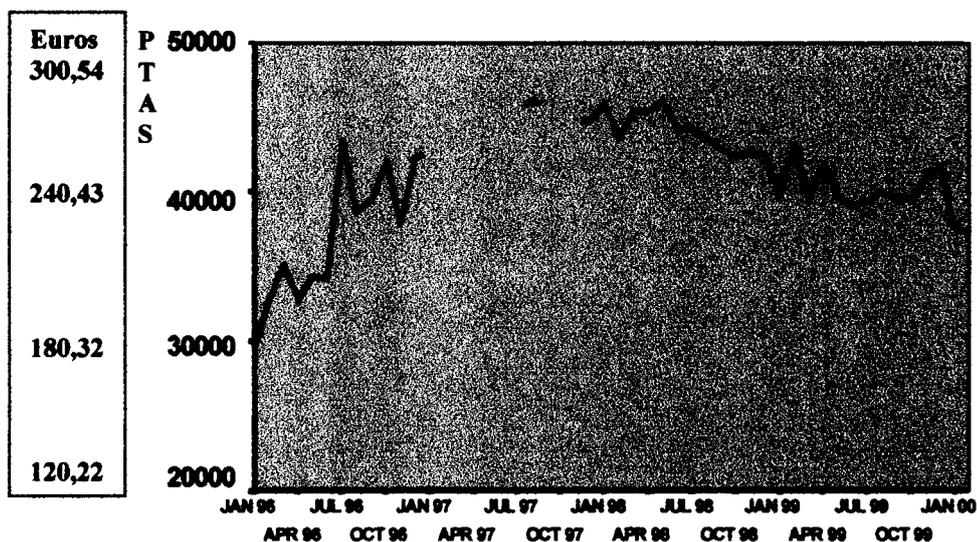


Figura 13. EVOLUCIÓN DE N° DE PACIENTES RELACIONADO CON EL CONSUMO POR FÁRMACO ART. Período: 1996-2000.

4.4. COSTE TRATAMIENTO CON COMBINACIÓN DE UNO O DOS FÁRMACOS.

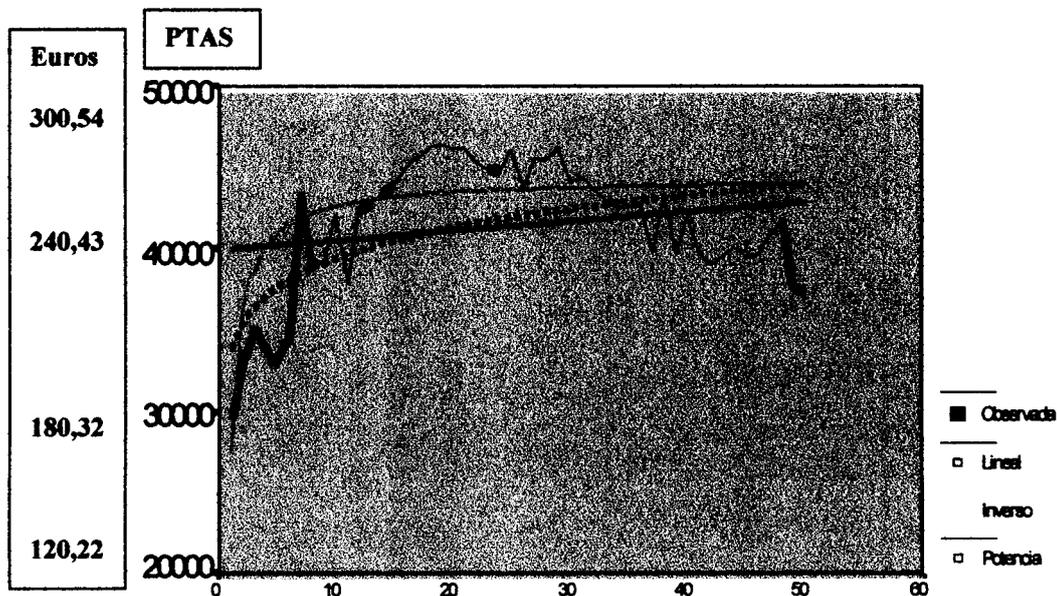
Se realizó la estimación curvilínea de los valores de costes medios mensuales a lo largo de un periodo de tiempo comprendido desde enero 1996 hasta febrero de 2000, donde el intervalo temporal fue la variable independiente. (Figura 15. Referencia tabla anexo 16)

Figura 15. Estimación curvilínea de costes medios mensuales de uno o dos ART.



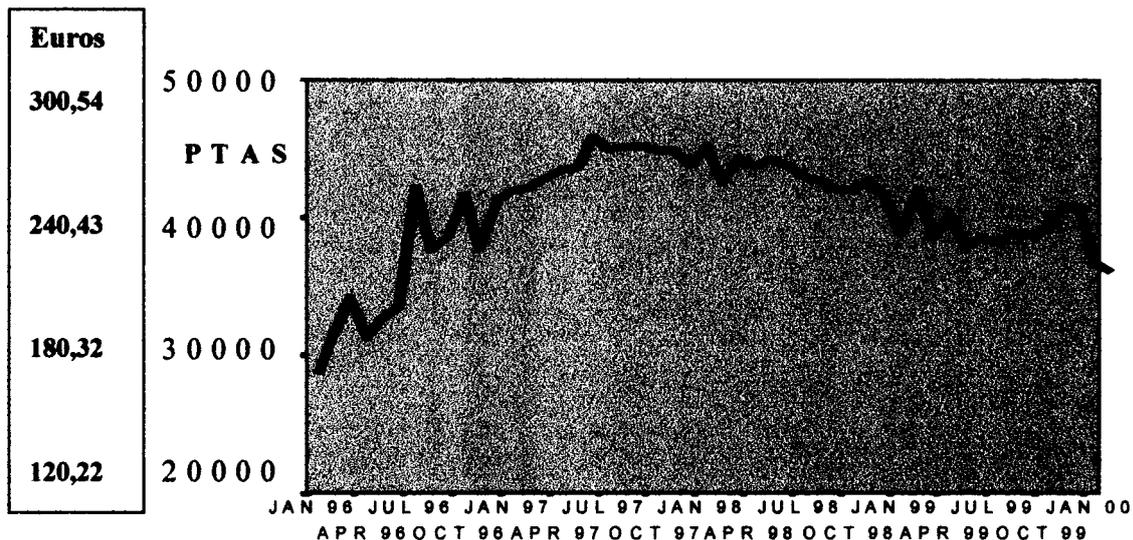
A continuación se realizó un análisis de interpolación para poder obtener los valores antes y después de julio de 1997. (Figura 16)

Figura 16. Proyección del coste medio del tratamiento con uno o dos ART.



Para ajustar con más exactitud la estimación curvilínea se suavizó la serie eliminando el efecto estacional logrando una serie desestacionalizada. (Figura 17)

Figura 17. Descomposición estacional del coste medio mensual.



Finalmente se observó una clara variación en la serie tomando como referencia el punto más alto correspondiente a julio de 1997. La serie sufrió un cambio de una predicción curvilínea potencial donde la variable VAR00002 tuvo un coeficiente de regresión de 0.836 a una predicción lineal en decrecimiento con un coeficiente de la VAR00001 de 0.785. (Figuras 18, 19 y 20)

Figura 18

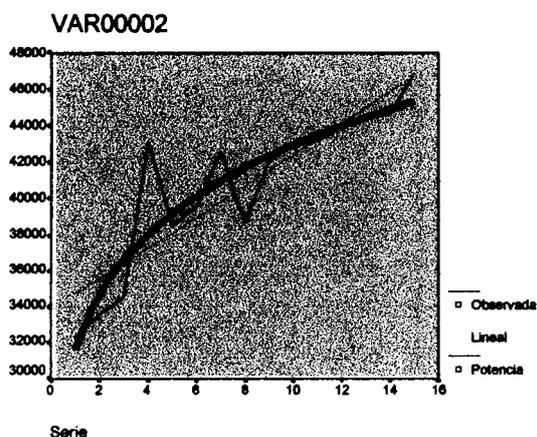


Figura 19

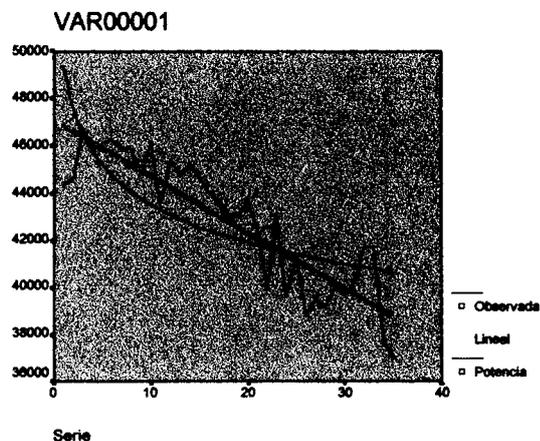
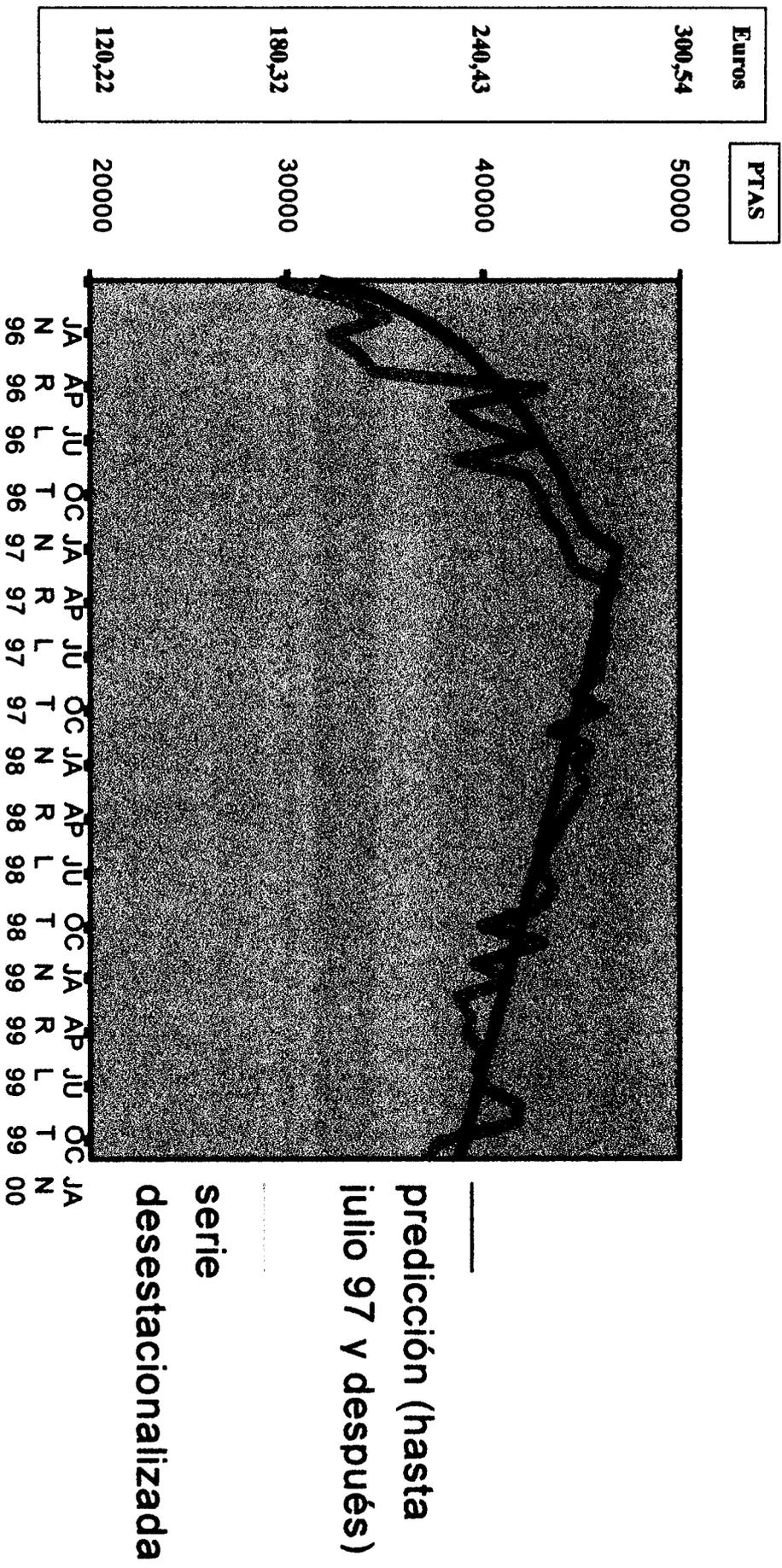


Figura 20. Predicción de la serie completa de coste medio mensual de uno o dos antirretrovirales.



4.5. COSTE MEDIO MENSUAL DEL TRATAMIENTO CON COMBINACIONES CON TRES O MÁS FÁRMACOS ART.

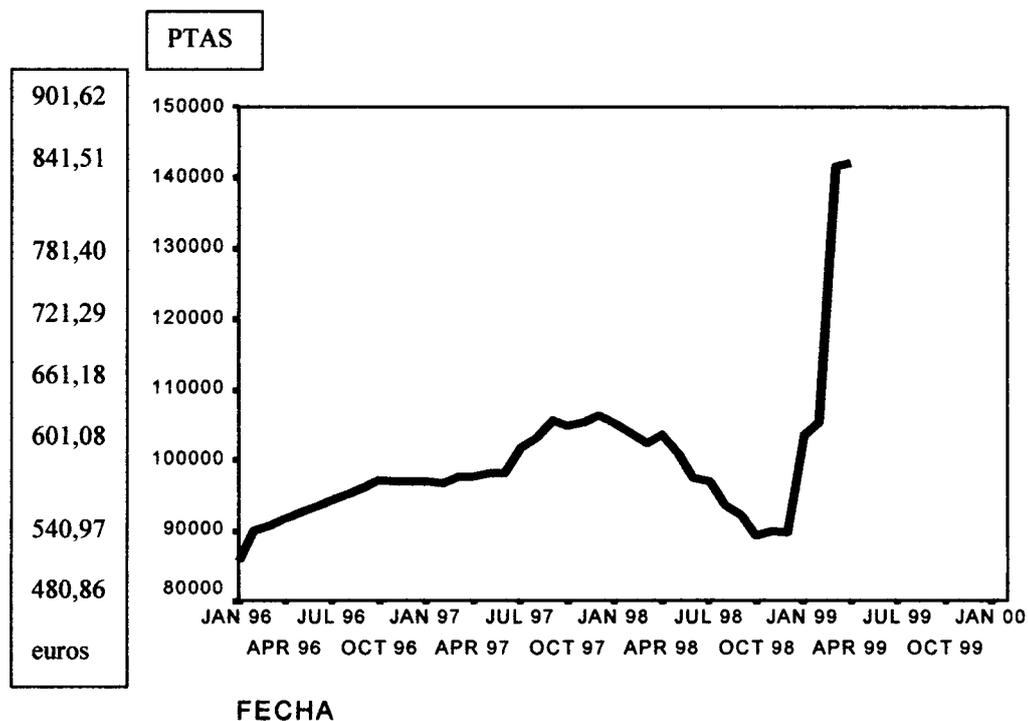
Estimación curvilínea de los valores de costes medios mensuales a lo largo de un periodo de tiempo comprendido desde enero 1996 hasta febrero de 2000, donde el intervalo es la variable independiente. Se realizó un análisis de interpolación para poder obtener los valores antes y después de julio de 1997.

Referencia en la Tabla Anexo 16.

Se puede observar que la serie tendió al incremento del coste en estas combinaciones por la aparición de modelos cuádruples y quintuples. Estas terapias fueron más caras, pero como resultado final se compensó dando el coste medio total de la terapia ART siguiendo una predicción potencial con un margen de 100.000 ptas (601,08 euros).

El resultado del análisis mostró un coeficiente de determinación significativo de 0.895. Este procedimiento en series de tiempos fue adaptado para producir una predicción de los cocientes de costes para el año 2000 puesto que sólo se disponen de los datos de enero y febrero.

Figura 21. Estimación curvilínea de costes medios mensuales de tres o más fármacos.

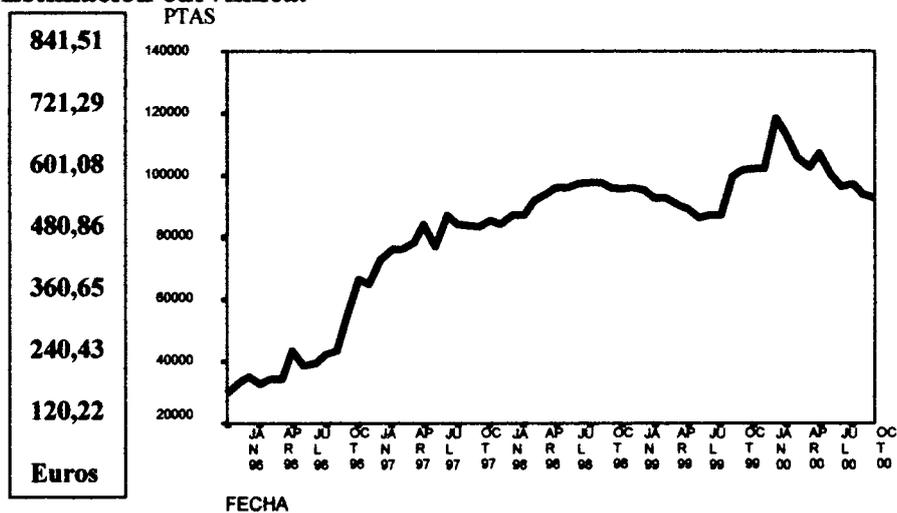


4.6 COSTE MEDIO TOTAL MENSUAL DEL TRATAMIENTO ART.

ESTIMACIÓN CURVILINEA

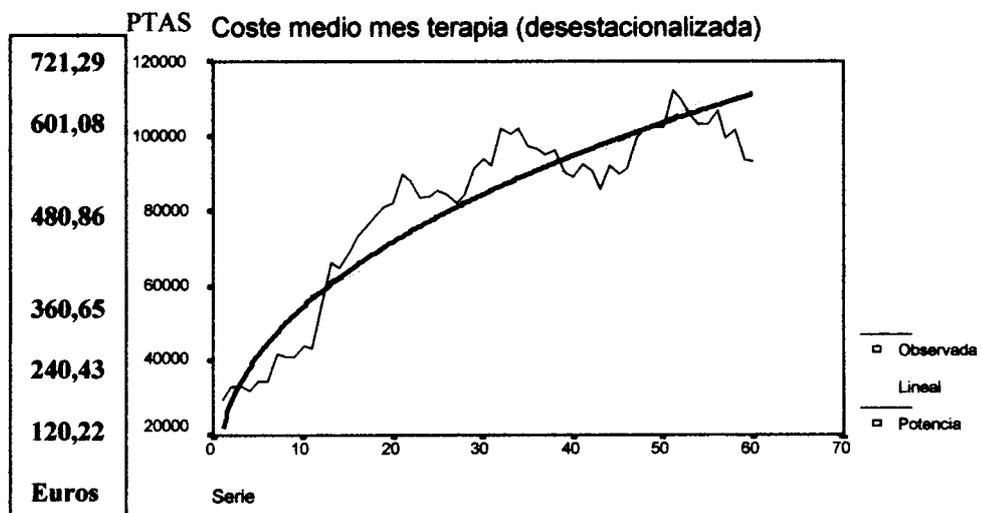
Se realizaron las mismas operaciones que en el caso anterior. En primer lugar se dibujó la serie y resultó una estimación curvilínea con tendencia potencial ($r^2 = 0.892$). (Figura 22)

Figura 22. Estimación curvilínea.



Se suavizó la serie considerando la descomposición estacional con un coeficiente de determinación 0.892 (Figura 23) y posteriormente se aplicó su predicción (Figura 24)

Figura 23. Proyección del coste medio

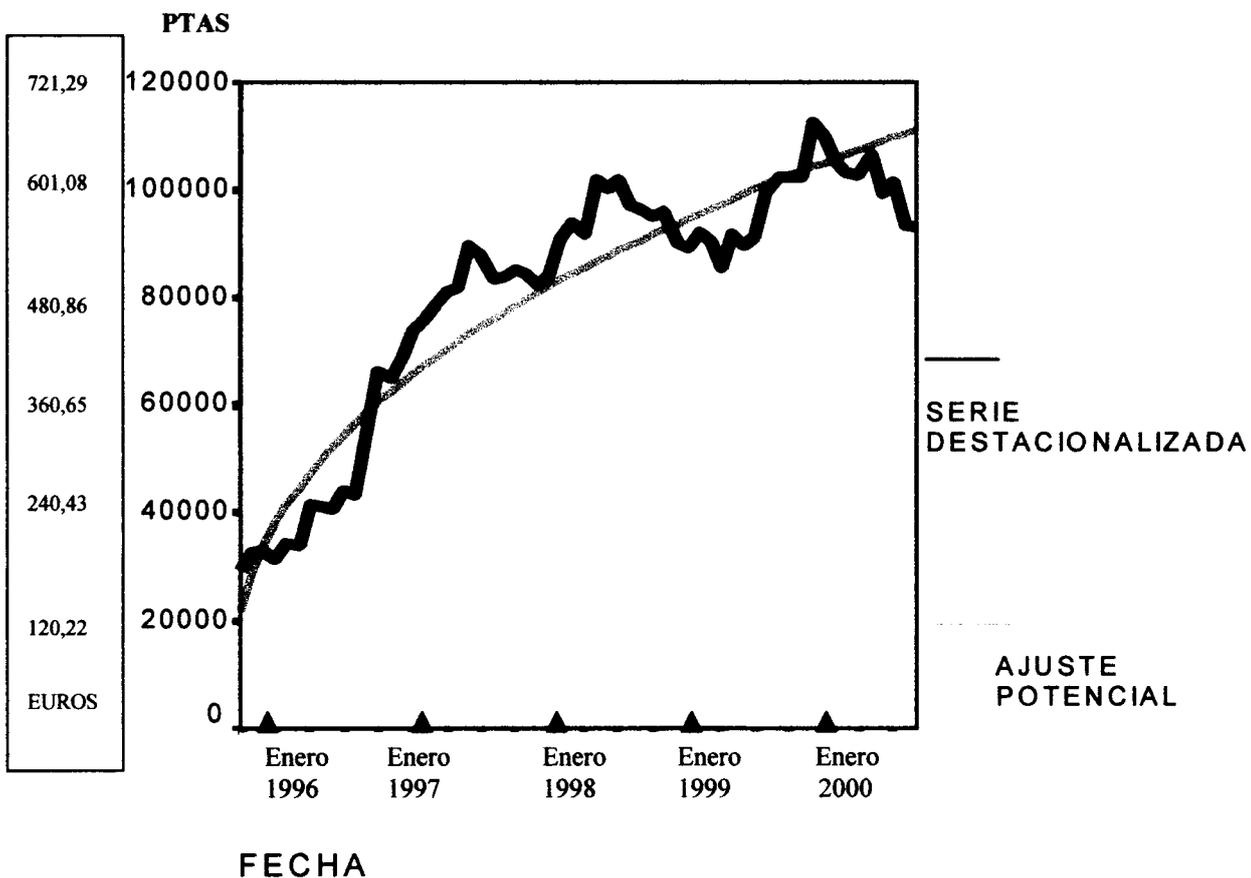


El coste medio total del tratamiento antirretroviral por paciente VIH/SIDA en el periodo de estudio (enero 1996-diciembre 2000) siguió una evolución con un crecimiento potencial en el aumento de sus gastos.

La serie potencial siguió la ecuación de $Y=b_0 x^{b_1}$, donde b_0 y b_1 fueron 21914,3 y 0,3968 respectivamente; con el coeficiente de determinación 0,892.

También se realizó un ajuste potencial en la serie para justificar la tendencia al decrecimiento del coste medio mensual durante el segundo semestre del año 2000.

Figura 24. Predicción de la serie completa de coste medio total desestacionalizada



4.7 CORRELACIÓN DE DOS VARIABLES.

Se realizó este análisis de regresión para poder averiguar el tipo de relación existente entre la variable independiente (el número total de pacientes con tratamiento ART) y la variable dependiente (la serie desestacionalizada del coste medio mensual total de la terapia ART). (*Figura 25*)

Ambas variables tienen en común el mismo periodo de estudio (enero 1996-diciembre 2000). Se pudo considerar que las variables poseen una relación perfecta puesto que el coeficiente para una predicción potencial es de 0.930 (r^2) y para una tendencia de crecimiento lineal el valor es de 0.888. (*Figura 26*)

Figura 25 Estimación curvilínea del coste medio mes terapia desestacionalizada.

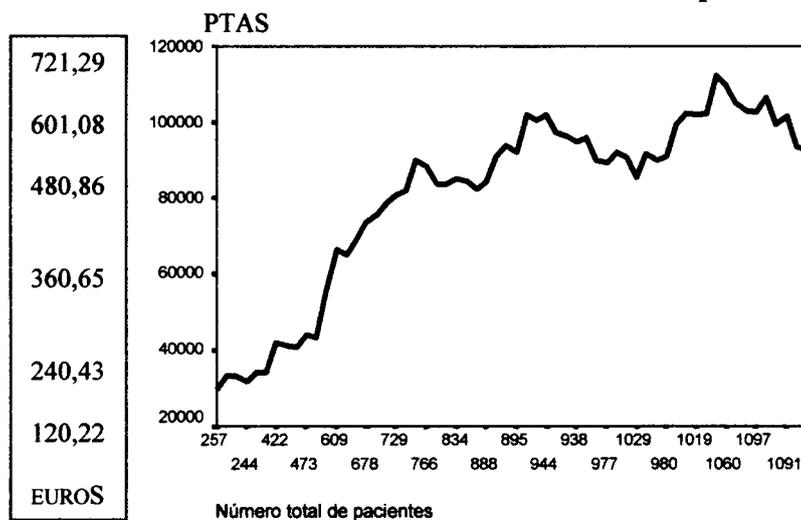
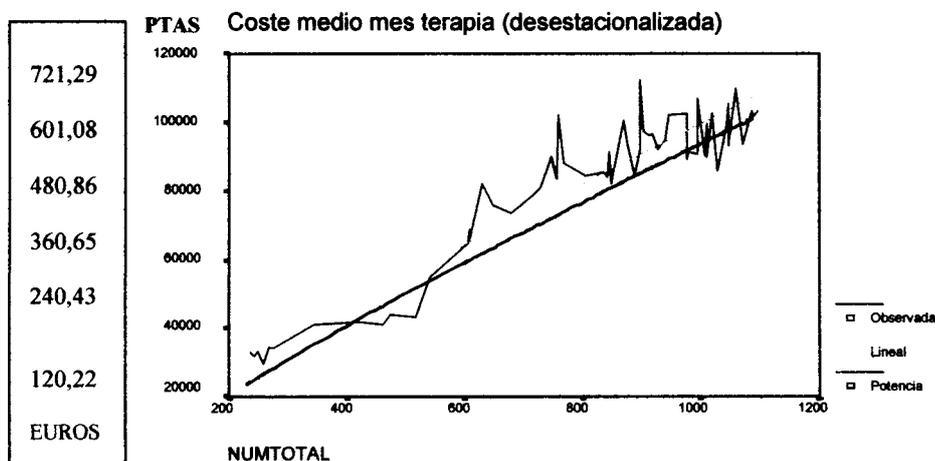
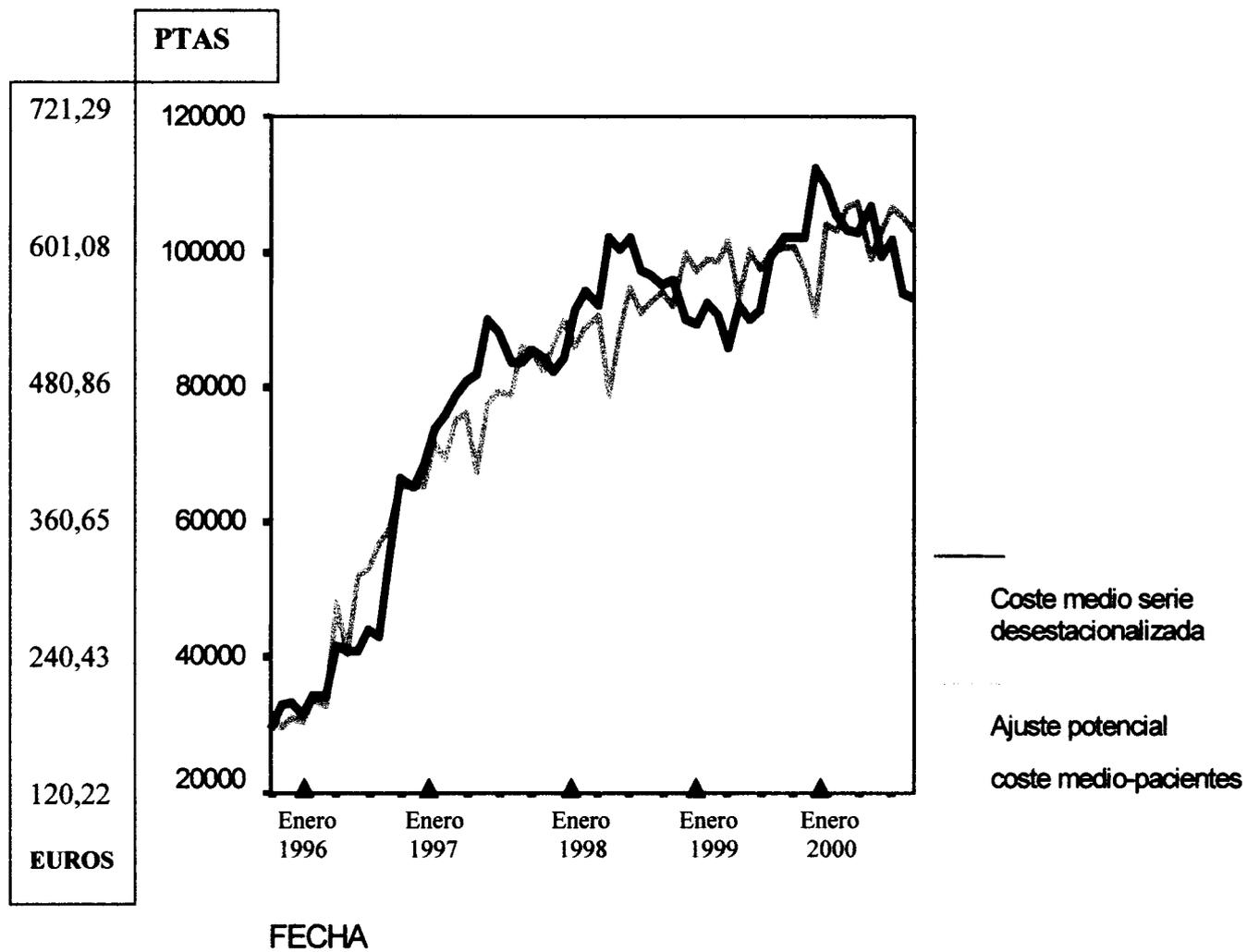


Figura 26. Predicción del coste medio total de la serie desestacionalizada.



La serie potencial sigue la ecuación de $Y=b_0 x^{b_1}$, donde b_0 es 307,347 y b_1 es 0,8365 con el coeficiente de determinación de 0,930. (Figura 27)

Figura 27. Predicción potencial del análisis de regresión.

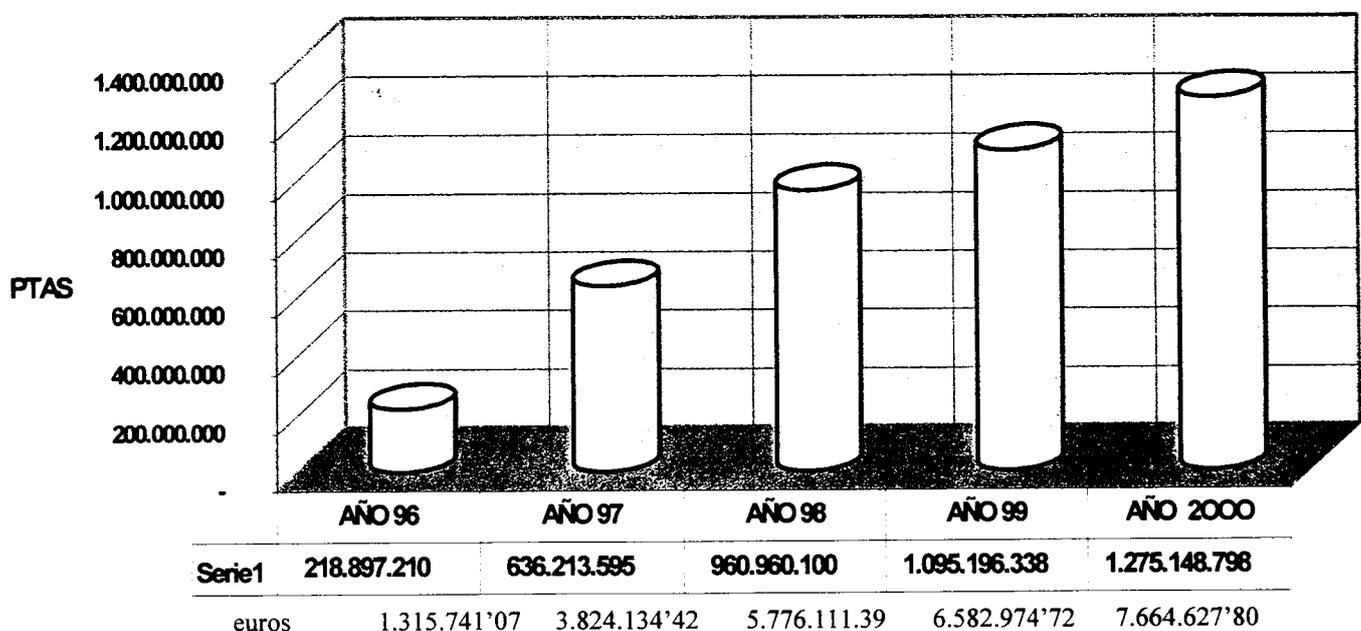


4.8 GASTO ANUAL DE LA MEDICACIÓN ANTIRRETROVIRAL EN LA UDPACEXT.

El perfil del aumento del gasto total en medicamentos ART se justificó con incremento desmesurado del número de pacientes que recibieron terapia ART. El número medio de pacientes VIH/SIDA con medicación aumentó un 174,58% entre el año 1996 y el 1999.

Del año 1996 al año 1997 se produjo un aumento del gasto en medicamentos en la UDPACEXT de 190,64%, tasa proporcional al aumento de pacientes en tratamiento ART con una media de 358 pacientes en 1996 a 694 en 1997. Del año 1996 al 1998 se produjo el mayor incremento en el gasto total de medicación en la Unidad, los gastos son 4.39 veces superiores. Del año 1997 al 1998 se dio otro salto, aumentando los gastos un 51,1%. A partir del año 1998 los incrementos fueron más graduales. Del 1998 al 1999 el incremento fue de un 13,96% y del 1999 al 2000 aumentó un 16,43%. (Figura 28)

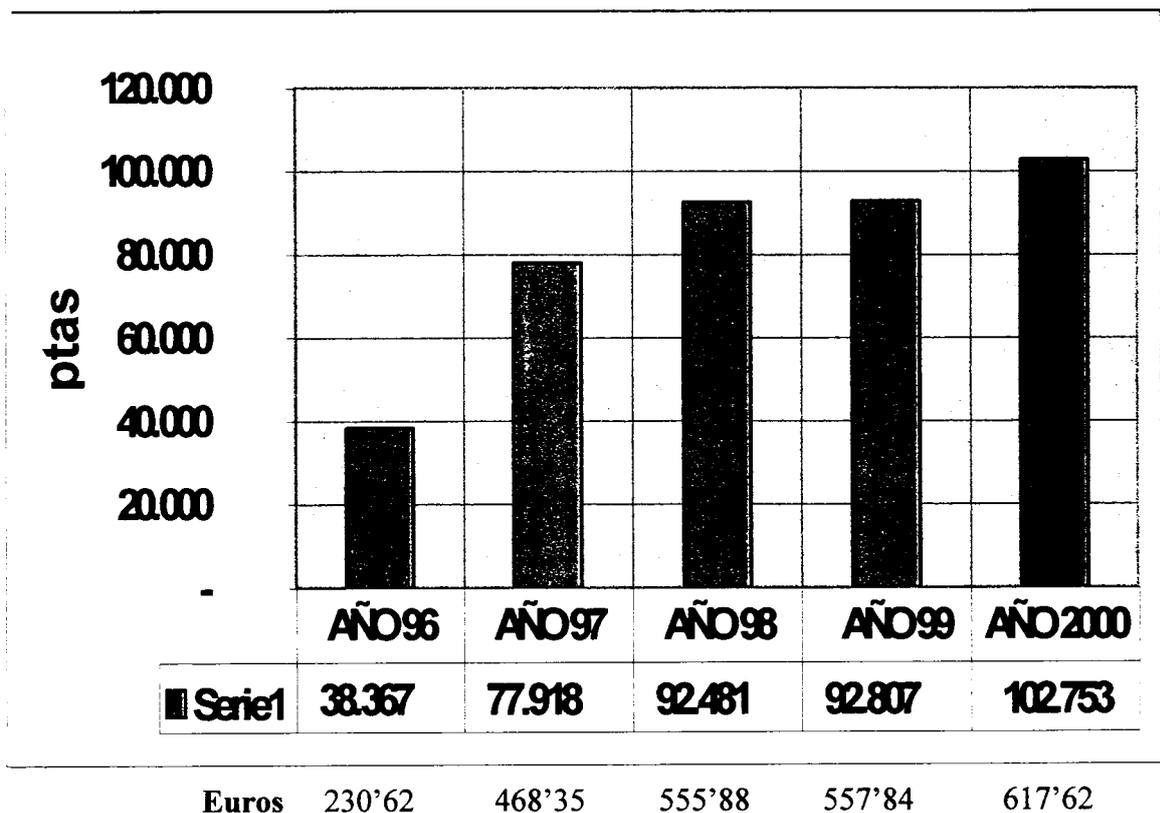
Figura 28. Evolución del gasto anual en medicamentos ART en la UDPACEXT. (1996- 2000)



En cuanto al coste medio del tratamiento antirretroviral por paciente VIH/ SIDA al mes se puede decir que el mayor incremento se observó entre los años 1996 y 1997 consecuencia de la aparición de los IP y nuevos ITIN, alcanzando porcentajes de 103,1%.

A partir del año 1997 el incremento fue de forma más gradual justificando el aumento del coste medio debido a la inclusión de nuevos medicamentos antirretrovirales. Del 1997 al 1998 el incremento fue de un 18.69% contando con el uso de NVP y NFV en combinaciones terapéuticas. Durante el bienio 1997/ 98 el coste medio por paciente se estabilizó en unas 93.000 ptas (559 euros) por paciente al mes. Y por último en marzo de 1999 se introdujo el último fármaco comprendido en este estudio produciendo una subida de un 11,07% en el coste medio mensual del año 1999 al 2000. (Figura 29)

Figura 29. Evolución del coste medio/paciente/mes. Periodo 1996-2000.



4.9. INGRESOS Y FALLECIMIENTOS: 1991-2000.

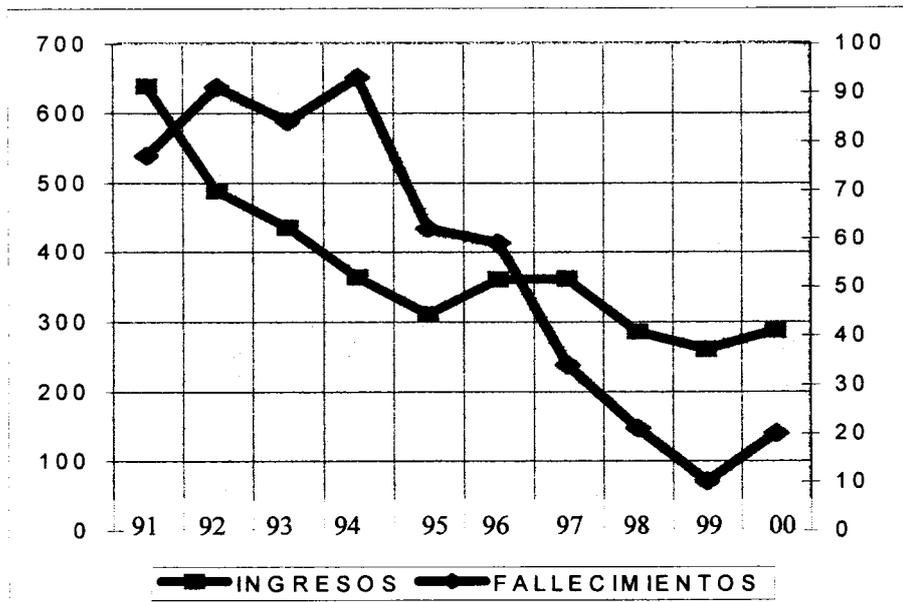


Figura 30. Evolución de ingresos y fallecimientos.

El impacto de los inhibidores de la proteasa se traduce en un beneficio en el pronóstico de los pacientes seropositivos, aportando una reducción en la mortalidad y en la tasa de hospitalización. Se analizó la efectividad del tratamiento antirretroviral utilizando como indicadores de medida dos parámetros: el número de ingresos hospitalarios y las defunciones.

Este estudio se realizó con la totalidad de pacientes VIH/SIDA ingresados en la planta. Se incluyeron pacientes que no recibían seguimiento en las consultas y no pertenecían a la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios. (Figura 30, Tabla 5)

Tabla 5. Ingresos y fallecimientos desde 1991 a 2000. ##

AÑO	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Ingresos	638	488	435	363	310	360	361	285	260*	287*
Fallecimientos	77	91	84	93	62	59	34	21	10*	20*
%	12.1	18.6	19.3	25.6	20	16.4	9.4	7.4	3.8*	6.9*

(* Datos proporcionados por el Servicio de Admisión).

Soriano V, Rodríguez-Rosado R, Silva T. Ingresos y defunciones en una Unidad de VIH antes y después de los inhibidores de proteasa. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 715.

4.10 EVOLUCIÓN DEL NÚMERO DE INGRESOS HOSPITALARIOS Y FALLECIMIENTOS EN COMPARACIÓN CON EL NÚMERO DE PACIENTES VIH/SIDA CON TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

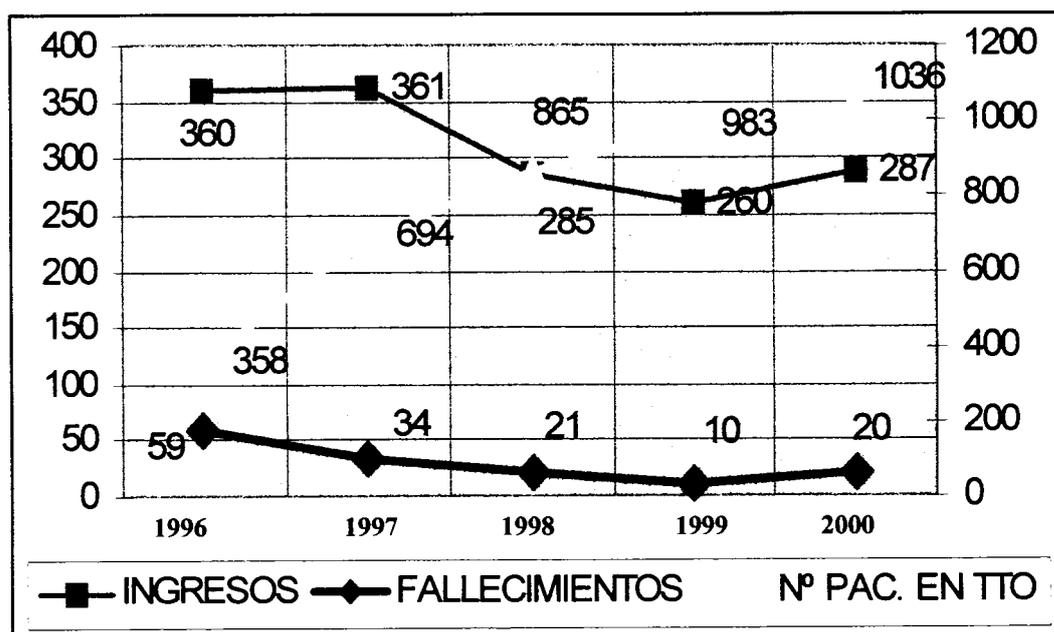


Figura 31. Evolución de ingresos y fallecimientos frente al número de pacientes en tratamiento. (1996- 2000)

El mayor rango de disminución de la mortalidad (42.4%) se observó entre 1996 y 1997, periodo que coincidió con la introducción de los inhibidores de la proteasa. (Figura 31)

La estrategia de tratamiento cambió radicalmente reflejándose en una mejora tanto en la progresión clínica de la infección como en las expectativas de vida de los pacientes. Posteriormente, con la aparición a principios de 1998 de la NVP y NFV, se abrieron las puertas a otras terapias para pacientes que ya habían agotado todas las posibilidades de tratamiento y se plasmó en la gráfica disminuyendo en un (52.4%) los fallecimientos de pacientes del año 1998 al 1999.

En contraposición cabe destacar el llamativo incremento de pacientes que entraron en programas de control y tratamiento de la enfermedad. Los datos en el año 1999 fueron prácticamente tres veces los de pacientes en tratamiento en 1996.

De esta forma, si los tratamientos antirretrovirales son efectivos y el número de pacientes que lo reciben cada vez es mayor, cabría esperar una reducción significativa en el número de ingresos.

En este hospital, al ser centro de referencia, se remiten pacientes de otros hospitales para ser ingresados, no llevando, en un porcentaje elevado, tratamiento ni control previos. Esto unido al número limitado de camas hace que en los últimos años el número de ingresos se haya estabilizado. La reducción en el número de ingresos en los años 1991, 1992 y 1993 fue debida a la reducción en el número de camas disponibles a causa de un brote de tuberculosis multirresistente. Sin embargo, se ha observado una disminución en el número de ingresos: de 361 en 1997, a 285 en 1998.

La tendencia sigue siendo descendiente llegando a valores de 260 ingresos hospitalarios en 1999. En el último año aumentó el número a 287 ingresos pero en relación con la media de pacientes en tratamiento antirretroviral, el porcentaje de ingresos hospitalarios contando con el aumento de pacientes se llegó a una proporción de 26,4% y 27,7% en el año 1999 y 2000 respectivamente.

Antes de que se empezase a utilizar la terapia HAART de forma generalizada, el 9% de las admisiones del hospital de pacientes con infección de VIH se debían a hepatitis viral crónica. Sin embargo, desde la introducción de la terapia HAART la proporción de pacientes que requieren hospitalización ha incrementado, el 16% de los ingresos hospitalarios en el 2000 fueron por esta enfermedad crónica, representando la tercera causa de hospitalización entre sujetos infectados de VIH, después de la neumonía bacteriana y de la tuberculosis.

RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL
1º semestre de 1996, 2º semestre de 1998, 2º semestre de 1999

Los periodos de evaluación correspondieron a cambios esenciales en la terapia antirretroviral desde 1996 a 1999.

El primer periodo correspondió al 1^{er} semestre de 1996 donde el modelo terapéutico era la monoterapia y biterapia, contando con la ZDV, DDI y DDC.

El segundo periodo comparativo se asoció al 2^o semestre de 1998 donde se reflejaron los cambios basados en el uso de combinaciones con NNRTI (nevirapina) y los primeros inhibidores de proteasa (saquinavir, indinavir, ritonavir).

Y por último el tercer periodo que correspondió al 2^o semestre de 1999 donde la cuádruple terapia fue una combinación relevante, incluyendo el efavirenz en el listado de fármacos antirretrovirales.

En el desarrollo de este estudio comparativo semestral se eligieron tres categorías:

- **COSTES DE MEDICACIÓN A PACIENTE AMBULATORIO.**
- **CLÍNICA DE PACIENTE AMBULATORIO:** visitas hospitalarias y pruebas de diagnóstico.
- **HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTE INTERNO.**

COSTES DE MEDICACIÓN A PACIENTE AMBULATORIO.

4.11 Descripción de datos de pacientes con infección de VIH/SIDA pertenecientes a la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios durante los tres periodos de estudio.

El aumento de pacientes en tratamiento antirretroviral fue brusco desde la aparición de nuevos fármacos a principios de 1998. (*Figura 32*)

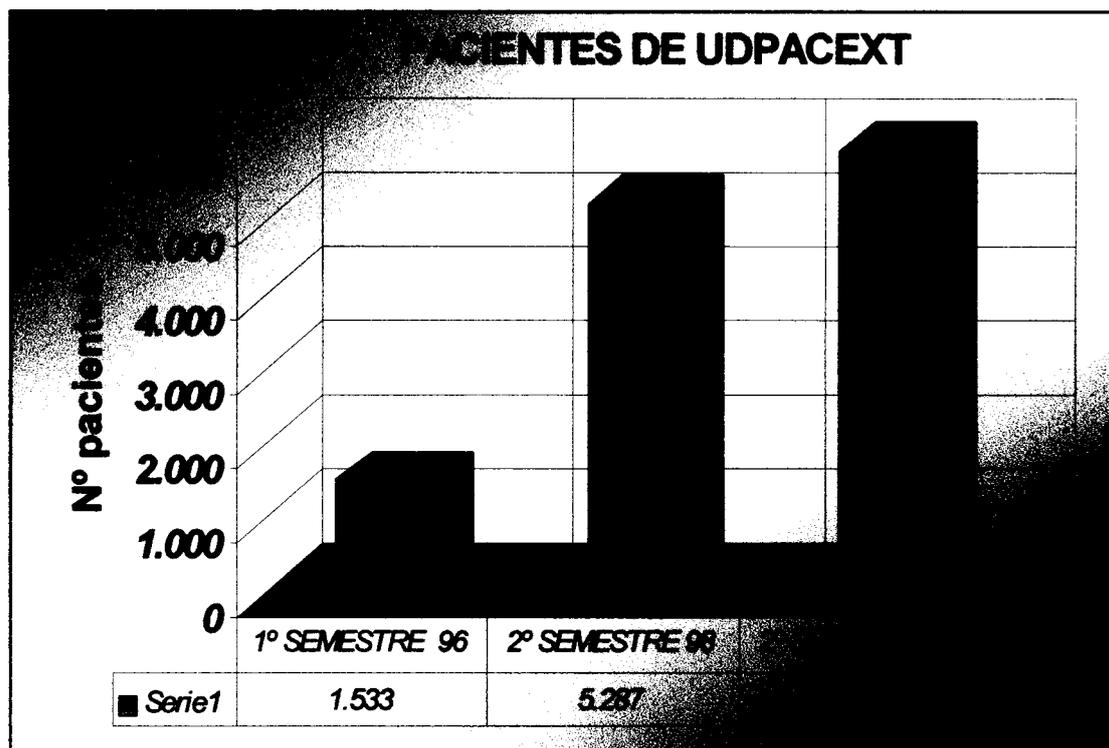


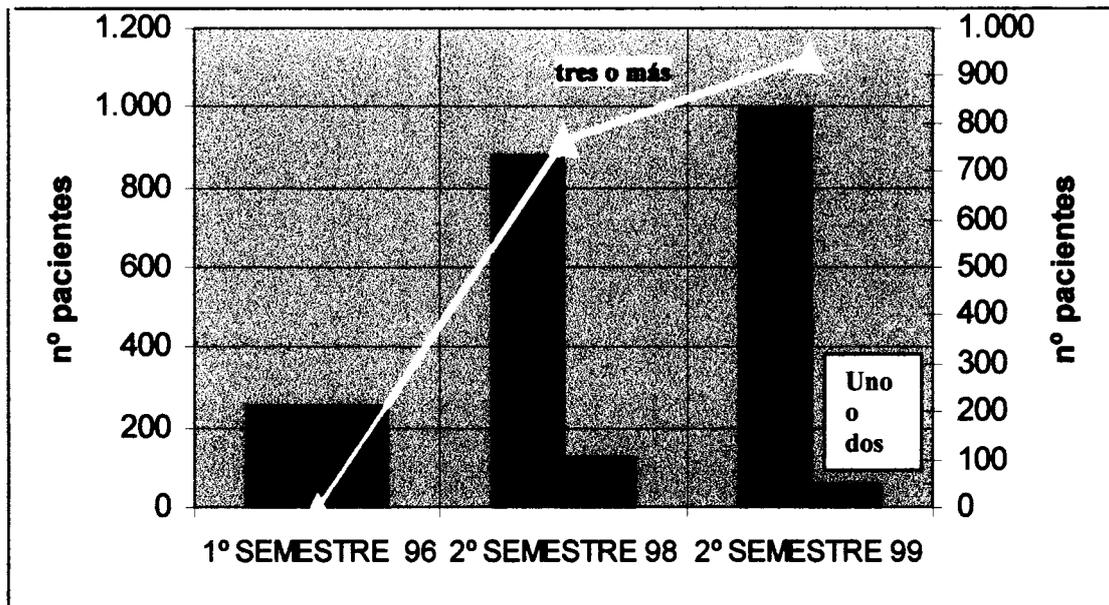
Figura 32. Descripción de pacientes ambulatorios en la UDPACEXT.

El número medio de pacientes en seguimiento durante los tres semestres de estudio fueron 255 pacientes en el 1º semestre de 1996, 881 pacientes en el 2º semestre de 1998 y 995 pacientes en el 2º semestre de 1999. (Tabla 6)

Tabla 6. Descripción de datos de pacientes de UDPACEXT.

Nº de pacientes en seguimiento/mes	255,50 +/- 5,96	881,17 +/- 26,66	995,83 +/- 15,29
Nº de pacientes /mes con combinación 1 ó 2	255,50 +/- 5,96	120,83 +/- 4,98	57,83 +/- 1,78
Nº de pacientes/mes con combinación 3 ó más	0	760,33 +/- 25,07	938,00 +/- 14,56
	1º SEMESTRE 96	2º SEMESTRE 98	2º SEMESTRE 99

El aumento del número de pacientes en tratamiento antirretroviral en los tres periodos siguió el patrón anual de crecimiento. El crecimiento de pacientes con terapias de combinación de tres o más coincidió con el aumento general del número de pacientes en tratamiento. (Figura 33)

Figura 33. Descripción de pacientes según modelo ART.

4.12 COSTES MEDIOS MENSUALES DEL TRATAMIENTO ART POR PACIENTE VIH/SIDA EN UDPACEXT.

En el análisis se observó el incremento en los costes medios (*Tabla 7*)

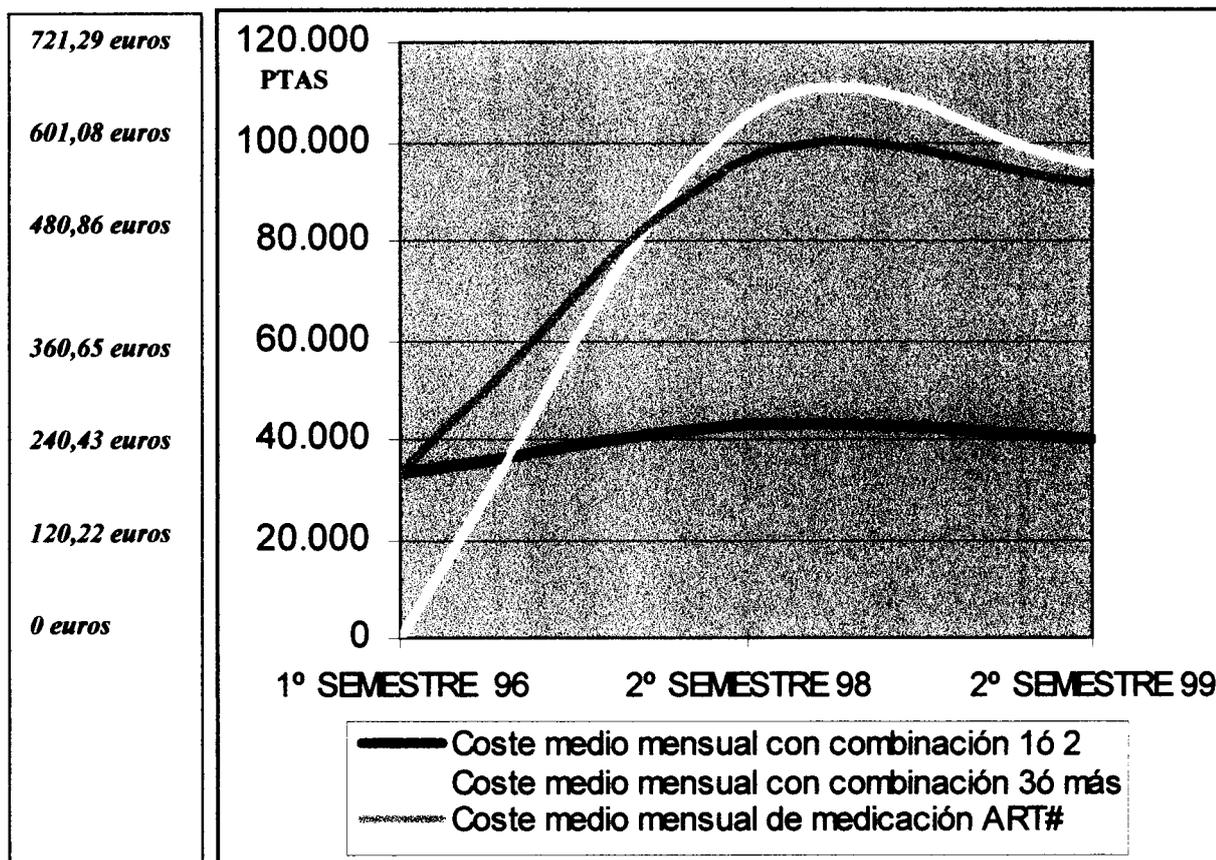
Tabla 7. Costes medios mensuales de UDPACEXT

COMBINACIÓN UNO O DOS ART	33.134 +/- 815 ptas <i>199,16 +/- 4,90 euros</i>	43.117 +/- 314 ptas <i>259,17 +/- 1,88 euros</i>	40.206 +/- 363 ptas <i>241,67 +/- 2,18 euros</i>
COMBINACIÓN TRES O MÁS ART	0 <i>0</i>	105.269 +/- 325 ptas <i>632,75 +/- 1,96 euros</i>	95.112 +/- 2.984 ptas <i>571,70 +/- 17,94 euros</i>
C medio/mensual de medicación ART	33.134 +/- 815 ptas <i>199,16 +/- 4,90 euros</i>	96.732 +/- 352 ptas <i>581,44 +/- 2,11 euros</i>	91.931 +/- 2.868 ptas <i>552,57 +/- 17,24 euros</i>

Los resultados están calculados según el valor de la peseta en dicho año.

Durante todos los semestres comparados se distinguió que los costes medios de combinaciones de uno o dos fármacos siguieron una evolución inferior a 50.000 ptas (*300,54 euros*) mensuales y por lo contrario las combinaciones de tres o más se dispararon alrededor de las 100.000 ptas (*601,08 euros*) mensuales. (*Figura 34*)

Figura 34. Estimación de los costes medios mensuales.



Los resultados están calculados según el valor de la peseta en dicho año.

El coste del tratamiento antirretroviral mensual medio por persona incrementó de 33.134 ptas (*199,16 euros*) antes de la aparición de la terapia HAART a 96.732 ptas (*581,43 euros*) después de la iniciación de HAART (2º semestre 1998). El precio de los IP y el cambio del tipo de análogo de nucleósido combinado explicaron la mayor parte de la diferencia de los costes. El hecho de que los pacientes empezaran a recibir tratamiento antes y durante un periodo más prolongado de tiempo es otro factor más que ha influido en el incremento de los costes medios totales de la terapia antirretroviral. (Figura 34)

Al contrario, ocurrió con los costes de hospital que descendieron de 12.744 ptas (*76,60 euros*) por paciente al mes antes de la introducción de los nuevos antirretrovirales a 6.058 ptas (*36,41 euros*) después de la iniciación de la terapia HAART (2º semestre 1998); a pesar de un coste medio de tratamiento mensual por paciente que aproximadamente se triplicó. Esta reducción de los costes de hospitalarios podría compensar el coste extra asociado con la iniciación de la terapia HAART.

CLINICA DE PACIENTE AMBULATORIO**4.13. VISITAS HOSPITALARIAS Y PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO.**

El número estandarizado de visitas médicas a consultas externas para un paciente VIH/SIDA fue con una periodicidad trimestral. Así en todos los periodos semestrales del estudio se indicó que el paciente incurrió dos veces, suponiendo un valor de 0.333 visitas /mes.

Por otro lado el coste medio de una visita médica en 1996 fue de 19.600 ptas (*117,81 euros*), en 1998 aumentó a 19.990 ptas (*120,16 euros*) y en el año 1999 el valor fue de 20.270 ptas (*121,84 euros*).

No se consideraron los costes de urgencias, ni de atención en la Unidad de día en el conjunto de los costes de la clínica del paciente ambulatorio.

En base a los datos actuales, se estimaron los costes producidos por las correspondientes pruebas de diagnóstico de laboratorio para un paciente VIH/SIDA. En primer lugar el test de serología del VIH que osciló desde 1.000 ptas (*6,01 euros*) para un resultado seronegativo hasta 10.000 ptas (*60,11 euros*) para confirmar la condición de seropositivo; en segundo lugar la aplicación de la técnica de diagnóstico genético mediante la cuantificación de la carga viral (número de copias de RNA-VIH en plasma) por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de 5.000 ptas (*30,05 euros*). Por último el paciente pudo necesitar un test de resistencias donde el coste dependió de la técnica utilizada. Aproximadamente varió entre 20.000 ptas (*120,22 euros*) por LIPA a 30.000 pts (*180,32 euros*) si se realizó un análisis de secuenciación.

Sobrevalorando la suma de costes de pruebas de diagnóstico, se considera que todas estas pruebas se realizaran en el semestre del correspondiente año y asciende a un total de 7.500 ptas (*45,08 euros*) mensuales por paciente VIH/SIDA aplicable al último semestre del 1998 puesto que anteriormente no se consideraban pruebas de diagnóstico rutinarias.

En el estudio del coste medio mensual de atención a paciente ambulatorio incluyendo pruebas diagnósticas y visitas hospitalarias al centro se estima que es 6.533 ptas (*39,27 euros*), 6.663 ptas (*40,05 euros*) y 6.757 ptas (*40,61 euros*) respectivamente durante los semestres del año 1996, 1998 y 1999. Se observa que no existe apenas

diferencias puesto que la investigación es sesgada dado que no se han desarrollado los costes oportunos de la atención hospitalaria externa en urgencias ni en la unidad de día, excluyendo de esta forma los altos costes de profilaxis para infecciones relacionadas con el VIH/SIDA.

HOSPITALIZACIÓN DE PACIENTE INTERNO

4.14 ESTUDIO DE DATOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS.

MEDIDAS DE EFECTIVIDAD: ingresos hospitalarios y fallecimientos.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron dos: en primer lugar, pertenecer a la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios (UDPACEXT) del Servicio de Farmacia del Hospital Carlos III, y en segundo lugar, recibir por parte de los especialistas en VIH del centro un seguimiento y control periódico de los pacientes VIH/SIDA. Solo cumpliendo estas dos premisas se considera el paciente hospitalizado incluido en los cálculos del análisis.

Siguiendo una exhaustiva selección de pacientes hospitalizados en la Unidad de VIH/SIDA en los tres semestres del estudio, se puede observar que el número de ingresos hospitalarios de pacientes con criterio de inclusión fueron inferiores a las tomadas en el cómputo general de ingresos hospitalarios. Este hospital objeto de estudio sufrió el acoso de muchas derivaciones y por esa razón los valores debían someterse a una correcta filtración. De esta forma se pudo comprobar de forma más exacta la efectividad del tratamiento antirretroviral, disminuyendo así el número de ingresos hospitalarios y consecuentemente el coste adicional ocasionado.

Tabla 8. Sexo de la población de estudio de pacientes hospitalizados.

	1º semestre 1996	2º semestre 1998	2º semestre 1999
SEXO MASCULINO	52%	21%	17%
SEXO FEMENINO	48%	79%	83%

En el caso del primer semestre de 1996 el número total de ingresos en el hospital fue de 227 pacientes pero tan solo 18 siguieron criterios de estudio, correspondiendo a 25 ingresos hospitalarios puesto que algunos pacientes ingresaron repetidas veces.

Durante el segundo semestre de 1998 el total de pacientes ingresados fueron 125 de los cuales sólo 32 pacientes (43 ingresos hospitalarios) eran incluidos en el estudio. Y en el último semestre del estudio se incluyeron 18 ingresos hospitalarios, siendo un ingreso por persona de un total de 115 ingresos en el hospital.

Tanto los ingresos hospitalarios como los fallecimientos se consideran medidas de efectividad en este estudio.

Se registraron durante el periodo de estudio 29 fallecimientos en el 1º semestre de 1996, en el 2º semestre de 1998 se contabilizaron seis fallecimientos y en el 2º semestre de 1999 aparecieron cuatro pacientes. Todos estos registros no se consideraron en el estudio de coste-efectividad debido a que no cumplían las dos premisas de inclusión. Durante los tres semestres de estudio fallecieron dos pacientes; uno en el semestre de 1996 y el otro en el semestre de 1998. (Tabla 9)

A la vista de estos resultados se puede corroborar que todo lo que se invierte en costes de medicación se revierte en salud. Así, se puede indicar que cada 100 personas que recibieron tratamiento ART y seguimiento en el hospital ingresaron aproximadamente dos personas en el semestre 1999.

Tabla 9. Tasa de ingreso hospitalario y mortalidad.

	1º semestre 1996	2º semestre 1998	2º semestre 1999
INGRESO HOSPITALARIO	9,80	4,88	1,88
MORTALIDAD	0,39	0,11	0

Con estas tasas se llega a destacar que el número de ingresos hospitalarios disminuyó en un 50.26% en el año 1998 respecto al año 1996. También llegó a descender en un 11.22% en el 1999 comparándolo con los porcentajes del año anterior.

Estos descensos coincidieron con el cambio de una era pre-HAART, donde se incluía la monoterapia y biterapia, a la aparición a principios de 1998 de la nevirapina (ITINN) y del nelfinavir (IP) junto con los ya anteriormente eficaces fármacos antirretrovirales. Se abrieron las puertas a las terapias de rescate y a nuevos modelos de terapia. Este hecho justificó el brusco descenso de los ingresos hospitalarios (61.48%) de la era pre-HAART y la era post-HAART.

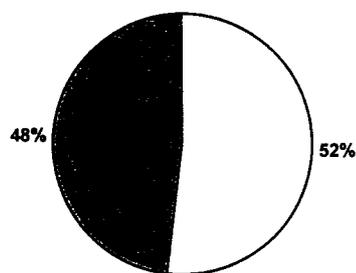
El tratamiento antirretroviral es efectivo y ha permitido que el número de muertes por SIDA haya experimentado un cambio radical. En este estudio comparativo de semestres se ha constatado una disminución de la mortalidad en pacientes cumplidores con la terapia antirretroviral y que recibían un seguimiento de control médico, hasta ser prácticamente inexistente; en ningún caso la tasa de mortalidad fue superior al 1%.

La disminución de los ingresos hospitalarios y la mortalidad fueron dos medidas de beneficios que aportaron la suficiente fuerza para indicar la efectividad del tratamiento antirretroviral.

4.15 MODELOS DE COMBINACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES INGRESADOS

Figura 35

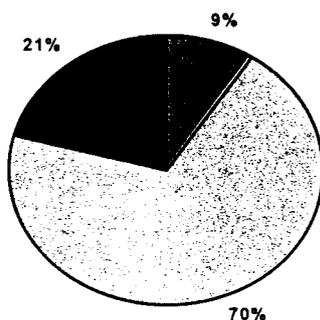
1° SEMESTRE
1996



□ monoterapia (%) ■ biterapia (%)

Figura 36

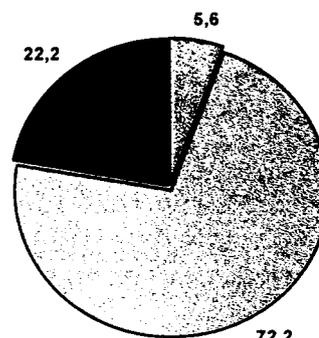
2° SEMESTRE
1998



■ biterapia (%)
▨ terapia triple (%)
■ terapia cuádruple (%)

Figura 37

2° SEMESTRE
1999



▨ biterapia (%)
▨ terapia triple (%)
■ terapia cuádruple (%)

Analizando el 1° semestre de 1996 se pudo observar que los pacientes ingresados utilizaron en un 48% la biterapia. (Figura 35)

En el 2º semestre de 1998 los pacientes ingresados respondieron a una terapia triple en un 70% y concretamente el 60.5% de las terapias totales utilizadas correspondieron a combinaciones de 2 ITINs+IP, un 11,6% a combinaciones de ITIN+ITINN+IP y un 2,3% a 2ITINs+ITINN. El 21% correspondió al modelo de la cuadrupleterapia y el 9% a la biterapia con la combinación 2 ITINs (4.7%). La terapia cuádruple más utilizada entre los pacientes de ingreso fue 2ITINs+2IP teniendo valores respecto al total de terapias de un 16,3% seguidos de un 2.3% en 2ITINs+ITINN+IP y 3ITINs+ITINN, respectivamente. (*Figura 36, Tabla 10*)

En el 2º semestre de 1999 el 72% de los pacientes ingresados siguieron el modelo de la terapia triple, el 22,2% la cuádruple y el 5,6 % la biterapia. (*Figura 37*)

De todas las combinaciones terapéuticas de los pacientes ingresados, la terapia mayoritaria fue 2ITINs+ ITINN con un 44,4%, coincidiendo con la introducción en marzo de 1999 del EFV. El 16,7% utilizaron la combinación de 2ITINs+IP, que con respecto al semestre de 1998 disminuyó en un 72,40%. Las combinaciones ITIN+ITINN+IP y 2 ITINs+2IP con una proporción del 11.1%. (*Tabla 10*)

Tabla 10. Descripción de las combinaciones (%) por grupo de familia antirretroviral utilizadas por los pacientes internos en el momento del ingreso.

	1º SEMESTRE 96	2º SEMESTRE 98	2º SEMESTRE 99
ITIN	52,0	0	0
2 ITINs	48,0	4.7	5.6
ITIN+ITINN+IP	0	11.6	11.1
ITIN+ITINN+2IP	0	0	5.6
2ITINs+IP	0	60.5	16.7
2ITINs+ITINN	0	2.3	44.4
2ITINs+2IP	0	16.3	11.1
2ITINs+ITINN+IP	0	2.3	5.6
3ITINs+ITINN	0	2.3	0

4.16 CAUSAS DE INGRESO DE PACIENTES VIH/SIDA INCLUIDOS EN EL ESTUDIO SEGÚN CRITERIO.

En este estudio se recogieron las causas del ingreso hospitalario de los pacientes VIH/SIDA que cumplieron los criterios de inclusión.

Durante el 1º semestre de 1996, la causa mayoritaria de motivo de ingreso fue por síndrome febril en un 32% de los casos seguido de un 20% en neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) y un 8% por polirradiculopatía por *Citomegalovirus* (CMV). El resto de causas de ingresos supuso un 4% destacando: insuficiencia respiratoria, tuberculosis, hipercalemia, herpes simple, dolor abdominal, varicela, uveítis por *Candida* y descompensación hidrópica.

Referente al 2º semestre de 1998 el síndrome febril y la neumonía por PCP fueron las causas principales de ingreso hospitalario con un 25,6% en cada uno de los casos. La insuficiencia respiratoria alcanzó un 11,6%, seguida de un 7% en toxoplasmosis y en linfoma. Un 4,7% de los ingresos hospitalarios fueron por hepatitis y cefaleas. Con un 2,3% destacaron: la tuberculosis, la pancreatitis aguda, déficit neurológico, reacción quimioterapéutica e ingestión por medicación.

En cuanto al 2º semestre de 1999, el 44,4% de las causas de ingreso se debieron a síndromes febriles, un 27,8% a insuficiencia respiratoria, un 11,1% a neumonía por PCP y en un 5,6% se encontraron las cefaleas, gastroenteritis y el síndrome anémico.

En resumen la neumonía desde el 1º semestre de 1996 al 2º semestre de 1999 se redujo en un 44,5% debido al aumento de pacientes en profilaxis para PCP. Y la tuberculosis disminuyó en un 42,5%. La retinitis por CMV y el herpes *Candida* pasaron de 8% y 4%, respectivamente, a valores inexistentes. Este estudio verificó la intensificación de los programas de profilaxis para PCP.

4.17. ESTUDIO DE COSTES MENSUALES COMO PACIENTE INGRESADO.

Se toma como referencia los datos de costes mensuales de paciente ingresado resumidos en la *tabla 18 del ANEXO*.

❖ Coste mensual de paciente ingresado en el 1º semestre de 1996.

Los costes mensuales de pacientes ingresados fueron calculados en 12.744 ptas (76,60 euros). Ese dato correspondió al producto de la estancia media (21,39 días), por el cálculo del coste de un día de hospital (39.197 ptas; 235,60 euros) y por el número medio de hospitalizaciones por mes (0,0152).

❖ Coste mensual de paciente interno en el 2º semestre de 1998.

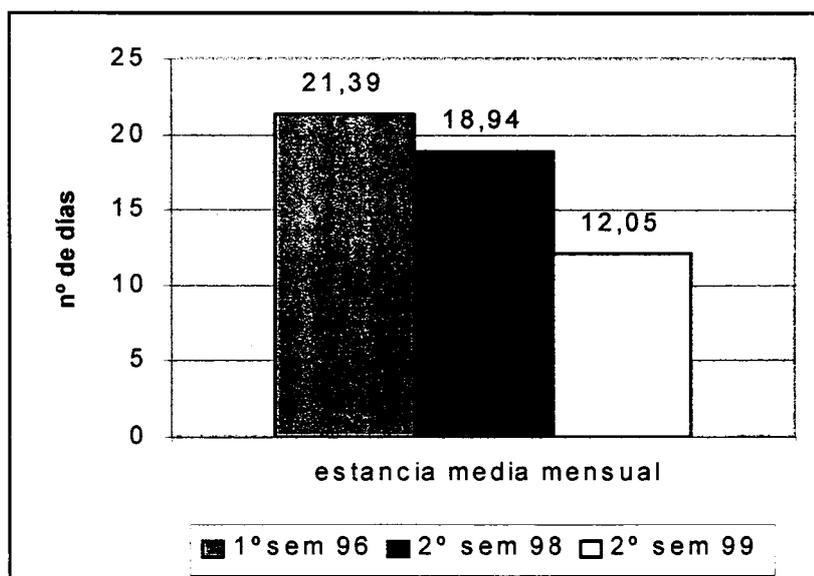
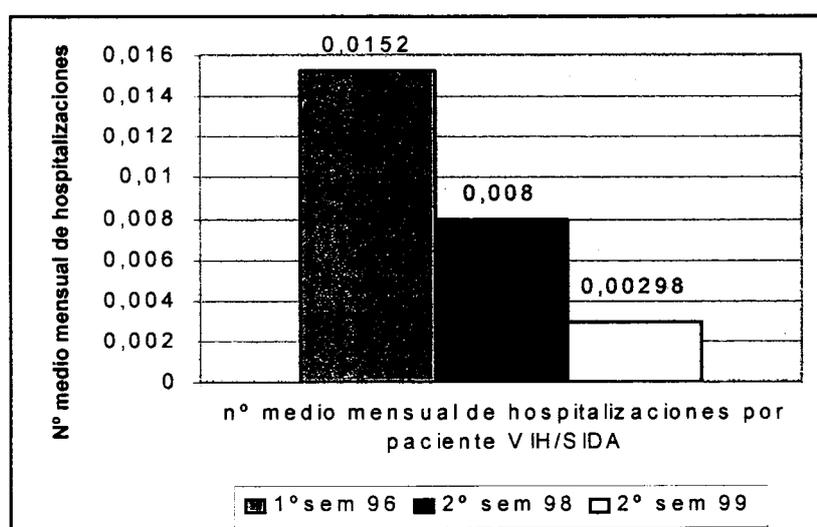
Los costes mensuales de pacientes ingresados fueron calculados en 6.058 ptas (36,41 euros). Ese dato fue el producto de la estancia media (18,94 días), por el coste medio por día (39.981 ptas; 240,32 euros) y por el número medio de hospitalizaciones por mes (0,008).

❖ Coste mensual de paciente interno en el 2º semestre de 1999.

Los costes mensuales de pacientes ingresados en este semestre fueron los menores. El producto de la estancia media (12,05 días), por el coste medio por día de hospitalización (40.541 ptas; 243,68 euros) y por el número medio de hospitalizaciones por mes (0,00298) fue de 1.456 ptas (8,75 euros).

La estancia media mensual por paciente disminuyó en un 43,67% del 1º semestre de 1996 al 2º semestre de 1999. (*Figura 38*)

El número medio mensual de hospitalización por paciente disminuyó un 80,27% desde el semestre de 1996 al 2º semestre de 1999. El mayor decremento (62,5%) se produjo entre el semestre del 1998 y el 1999 comparándolo con la disminución de un 43,37% del 1º semestre de 1996 al 2º semestre de 1998. (*Figura 39*)

Figura 38. Estancia media mensual por paciente.**Figura 39. Número medio mensual de ingresos hospitalarios.**

4.18 COSTE MENSUAL DE LA ATENCIÓN SANITARIA POR PACIENTE.

El coste mensual de pacientes ingresados disminuyó bruscamente desde el 1º semestre de 1996 al 2º semestre de 1999 en un 88,58%, porcentaje apoyado por los resultados de la disminución de un 80,27% en el número medio mensual de ingresos hospitalarios.

(Referencia en la tabla 19 del anexo)

Referente al coste de paciente ambulatorio se observó una estabilidad a lo largo del periodo debido a que la única variación fue el coste medio de la visita médica.

En este estudio no se tomaron en cuenta los costes adicionales de servicios de urgencias ni de la atención domiciliaria de los pacientes y tampoco los costes de atención en la unidad de día para el tratamiento de profilaxis.

Como resultado final de este estudio longitudinal y se eligieron las tres categorías de pagos (*Figura 40*):

1. Hospitalización de pacientes internos.
2. Clínica de pacientes ambulatorios con sus pagos a médicos.
3. Costes de fármacos antirretrovirales a pacientes ambulatorios.

Se efectuó la suma de todos los costes ocasionados en cada proporción dando el coste mensual de la atención integral de un paciente VIH/SIDA. En la *figura 41* se observa el aumento (108,8%) entre el 1º semestre de 1996 y el 2º semestre de 1998 debido al incremento del coste de la medicación puesto que aumentó 2.9 veces su valor con la introducción de los nuevos fármacos antirretrovirales y sus posibles nuevas combinaciones. Sin embargo se observa una disminución del 8,51% del 2º semestre del 1998 al 1999 justificado por la disminución en un 62,5% del número medio de hospitalizaciones, provocando una bajo coste mensual correspondiente al paciente hospitalizado.

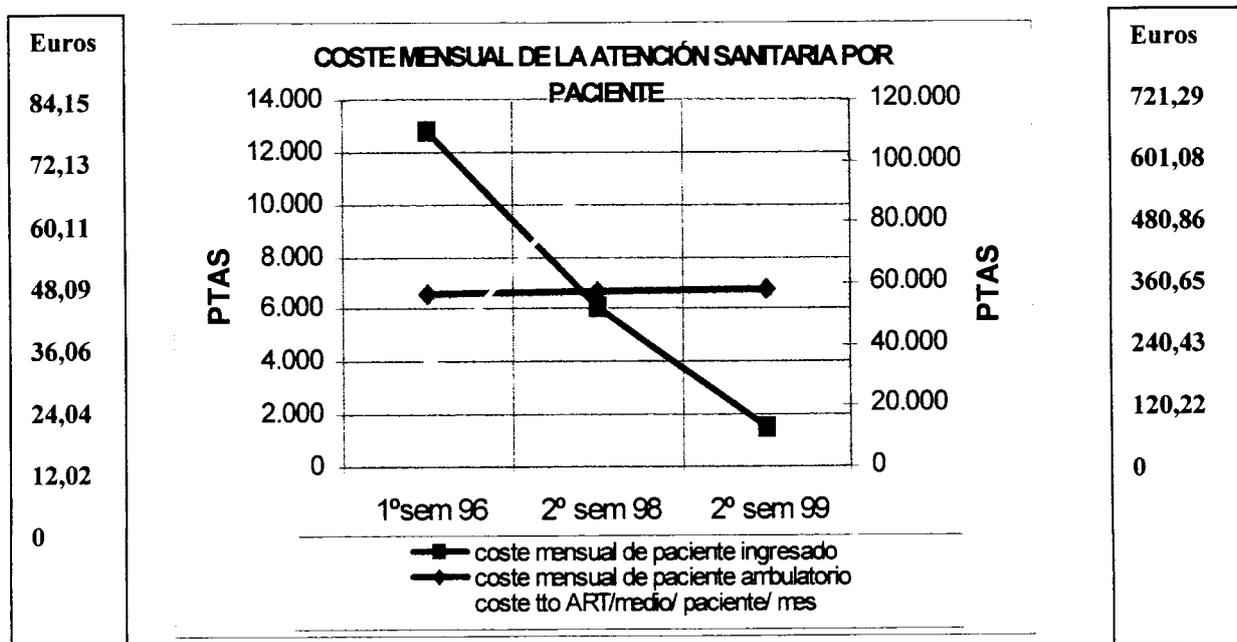
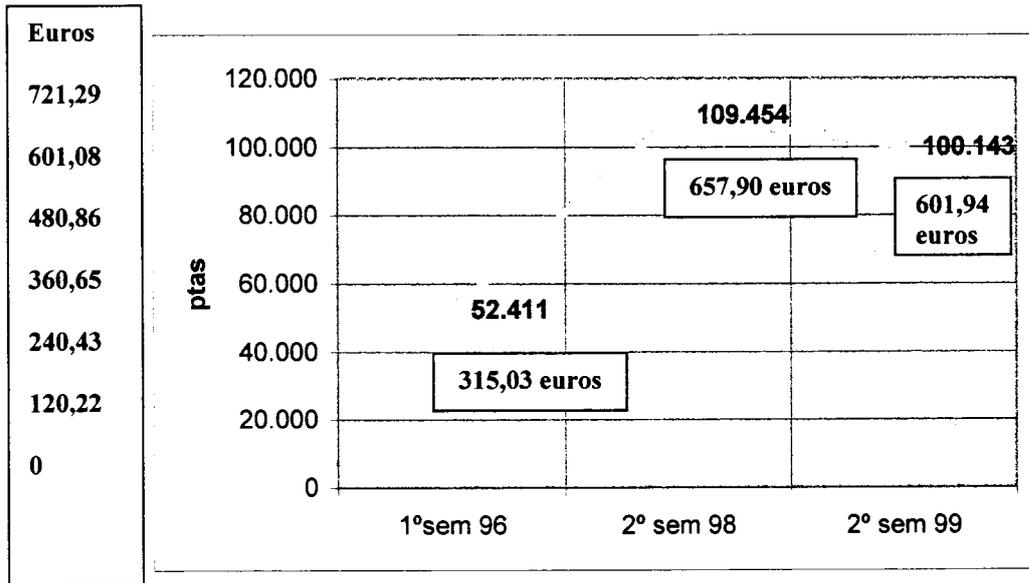


Figura 40. Coste mensual de la atención a paciente ingresado y ambulatorio

Figura 41. Coste mensual de la atención sanitaria por paciente



4.19 COSTE ANUAL DE LA ATENCIÓN SANITARIA POR PACIENTE.

La figura 42 representa la proyección anual de los costes medios mensuales. (Referencia en la tabla 20 del ANEXO)

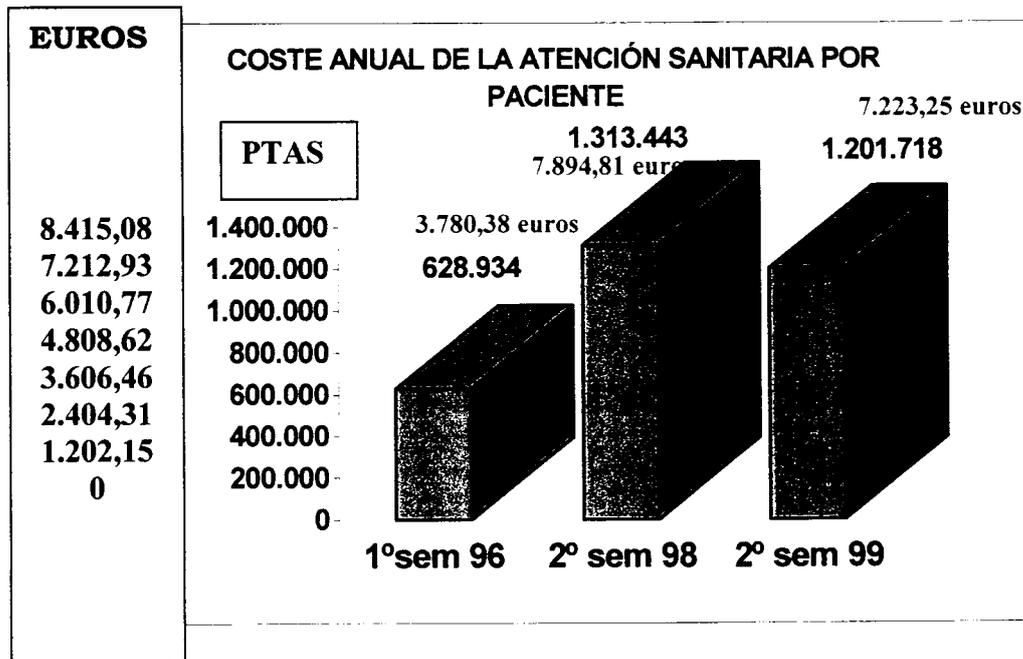


Figura 42. Coste anual medio de la atención integral de un paciente VIH/SIDA.

Tabla 11. Gasto global de atención sanitaria en el hospital en los años 1996, 1997 y 1999 con la totalidad de pacientes VIH/SIDA.

	Año 1996	Año 1998	Año 1999
Número medio de pacientes en tratamiento antirretroviral.	388	865	983
Coste total de gasto de MEDICACIÓN en UDPACEXT	218.897.210 ptas <i>1.315.741,07 euros</i>	960.960.100 ptas <i>5.776.111,39 euros</i>	1.095.196.338 ptas <i>6.582.974,72 euros</i>
Coste total ATENCIÓN SANITARIA de pacientes medios anuales según criterio	244.026.407 ptas <i>1.466.786,92 euros</i>	1.136.128.160 ptas <i>6.829.006,54 euros</i>	1.181.289.069 ptas <i>7.100.458,44 euros</i>

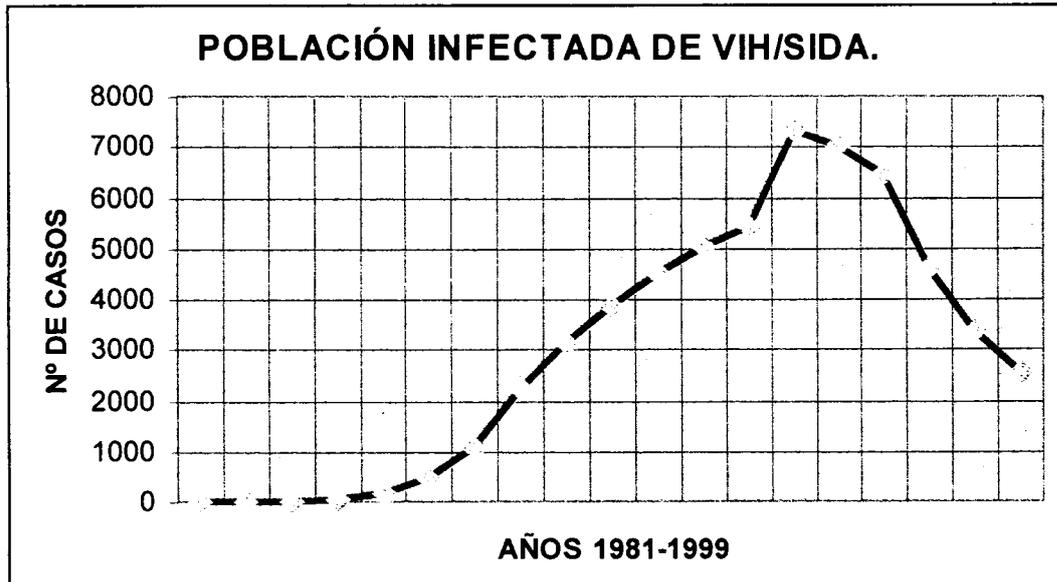
En el año 1996 el coste de la medicación correspondió al 89,70% del total del coste invertido para la atención integral del paciente VIH/SIDA. En el 1998 el porcentaje disminuyó hasta tener valores de un 84% en gastos de medicación antirretroviral y en el 1999 aumentó en un 8.7% el coste total del gasto de la medicación invertido en la Unidad de dispensación a pacientes ambulatorios, alcanzando porcentajes de un 92,7%. (Tabla 11)

Con estos resultados se certificó que casi la totalidad del coste integral de un paciente VIH/SIDA correspondió al gasto invertido en medicación, y si ésta fue eficaz el coste correspondiente a la atención de paciente ingresado sufrió una caída rápida, pasando de una inversión de un 24,3% en 1996 a un 5.53% en 1998 y a un 1,45% en 1999. A la vista de los datos conviene invertir en la medicación antirretroviral a pesar de sus altos costes pues revierte en una disminución de los costes de ingreso hospitalario.

Extrapolando los datos obtenidos en los resultados de este estudio se pudo estimar el coste anual total de la población infectada del país. Según el informe de vigilancia del SIDA del primer semestre de 2000, se informó que en el Registro Nacional de SIDA existían 57.290 casos en España hasta 1999. (Figura 43)

Éste es un dato sobrevalorado para hallar el coste total invertido en la población, pues no todos los casos registrados recibieron tratamiento ya que el 54% de ellos se ha notificado ya su fallecimiento, pero para realizar un cálculo se incluyeron los correspondientes a dicho porcentaje (30.936 casos).

Figura 43. Evolución de la población infectada del país según el Registro Nacional de SIDA.



El coste anual estimado de la terapia antirretroviral durante el 1999 fue de 1.201.718 ptas (7.223,25 euros) que multiplicado por el número de pacientes que recibieron medicación (30.936) daría el coste total invertido en la población infectada del país; concretamente en este estudio se llegó a valores de un coste total de tratamiento aproximado de 37.176.356.710 ptas (223.458.578,03 euros).

4.20 COSTE DE POR VIDA DE UN PACIENTE VIH/SIDA.

El coste de por vida de tratar a un paciente VIH/SIDA con los datos obtenidos en el año 1999 y aplicando el descuento del 5% se llegó a valores de **18.391.697 ptas (110.548,28 euros)**. Se consideró la supervivencia máxima obtenida en el estudio de Schulman, correspondiendo a 16,11 años.###

Schulman K, Lynn L, Glick H, Eisenberg J. Cost-effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1991; 114: 798-802.

4.21 ESTUDIO DE COSTE-EFECTIVIDAD.

Basándose en la esperanza de vida proyectada con tratamiento antirretroviral se comparó la proporción obtenida de los costes de la atención integral de un paciente antes de la aparición de los inhibidores de proteasa; fue el caso del 1º semestre del 1996 con el 2º semestre de 1999 donde el abanico de posibilidades en cuanto a la terapia antirretroviral está al completo.

La efectividad se midió en términos de esperanza de vida, es decir en años estimados de supervivencia en dicho periodo de estudio en referencia a otras investigaciones. Schulman destacó que el margen inferior correspondía a 2,58 años y el margen superior a 16,11 años. ^{###}

Aplicando la fórmula propuesta por Drummond¹²⁵ en el análisis de coste-efectividad: $(C1+C2)/E$ y, dado que en este caso sólo existían los costes directos, se llegó a un valor del numerador en el año 1996 de 628.934 ptas (3.780,38 euros) que correspondió al coste anual de la atención sanitaria por paciente VIH/SIDA. En el caso de 1999, el numerador de la proporción fue 1.201.718 ptas (7.223,25 euros). (Tabla 12)

La proporción coste-efectividad en el año 1999 fue aproximadamente tres veces inferior a la relación C/E en el año 1996.

Tabla 12. Relación coste-efectividad de la atención integral del paciente.

	AÑO 1996	AÑO 1999
C1: numerador	628.934 ptas <i>3.780,38 euros</i>	1.201.718 ptas <i>7.223,25 euros</i>
E: años de vida	2,58 años	16,11 años
Proporción C/E	243.773 ptas <i>1.465,26 euros</i>	74.595 ptas <i>448,37 euros</i>

^{###} Schulman K, Lynn L, Glick H, Eisenberg J. Cost-effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1991; 114: 798-802.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Actualmente existe una mayor conciencia de la necesidad de optimizar los recursos en el sector de la atención sanitaria, creándose el clima perfecto para los análisis de coste-efectividad. Aunque la literatura sobre ACE ha crecido enormemente, muchas intervenciones no han sido evaluadas ya que estos estudios presentan enormes dificultades¹³⁶.

La formulación de un ACE lleva directamente a la construcción de la proporción de coste-efectividad, en la que el gasto neto de recursos de atención sanitaria (una medida monetaria) va en el numerador y la mejora neta en términos de salud (una medida no monetaria) va en el denominador¹³⁷. El ACE se ha convertido en una herramienta básica en la evaluación de prácticas de atención sanitaria, donde a partir de recomendaciones se pretende mejorar la calidad y la accesibilidad de los recursos sanitarios¹³⁸.

El aumento de la presión para cuantificar y valorar los productos y servicios farmacéuticos, conlleva una expansión del componente farmacoeconómico en la práctica farmacéutica¹³⁹. En 1995, se publicó en España un primer Real Decreto para la financiación de medicamentos por el Sistema Nacional de Salud¹⁴⁰.

Según la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), dentro del gasto sanitario global, el incremento en el gasto por la atención a los pacientes con infección por VIH ha sufrido un notable aumento. Básicamente, ha dependido de un incremento del consumo de nuevos fármacos: lamivudina, estavudina, indinavir, ritonavir y saquinavir, comercializados entre octubre y diciembre de 1996.

Por lo contrario, didanosina y zalcitabina permanecieron estables y el consumo de zidovudina siguió aumentando, siendo el fármaco de los análogos de nucleósidos que supone un mayor porcentaje del gasto. Entre el segundo semestre de 1996 y el primer semestre de 1997 se produjo un aumento del gasto en medicamentos ART del 144,9%, justificado por el

¹³⁶ Russell L, Gold M, Siegel J, Daniels N, Weinstein M. The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-7.

¹³⁷ Weinstein M, Siegel J, Gold M, Kamlet M, Russell L. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-8.

¹³⁸ Siegel J, Weinstein M, Russell L, Gold M. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1996; 276: 1339-41.

¹³⁹ Del Llano J. Algunas reflexiones sobre la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. *Farmacoeconomía* 1995; III: 37-40.

¹⁴⁰ Cercós A, Escrivá J. Revisión de los principios básicos para la valoración crítica de un estudio farmacoeconómico. *Farmacoeconomía* 1995; I: 33-41.

incremento del número de pacientes atendidos y por la implantación de terapias tempranas, más agresivas y más caras¹⁴¹.

En nuestro estudio el número medio de pacientes VIH/SIDA que siguen control periódico en consultas y reciben tratamiento ART mensualmente ha aumentado desde el año 1996 al año 2000 en un 189,38%. Ha pasado a valores 2,89 veces superiores al valor de pacientes medios en el inicio del estudio, suponiendo un aumento del 48% del coste anual de la atención sanitaria por paciente VIH. Entre el año 1996 y 1997 se ha producido el mayor aumento del gasto en medicamentos en la UDPACEXT es de 190,64%.

La infección por VIH es problemática tanto desde una perspectiva de salud pública como en términos de su impacto en economía.¹⁴² El programa de Naciones Unidas está involucrado en continuos esfuerzos para que en el ámbito político se realice una activa respuesta frente a la epidemia, que actualmente arrasa zonas del mundo como el sur de África¹⁴³. Para controlarla, especialmente en los países menos desarrollados, se ofrecerá en los próximos años la mejor esperanza a largo plazo del SIDA: una vacuna de VIH-1¹⁴⁴.

El SIDA es una de las principales causas de muerte prematura en el mundo dado que desde principios de los ochenta tales muertes han estado constantemente incrementando en la mayoría de los países^{145,146,147}.

El incremento en la prevalencia de SIDA refleja los descensos en la muerte del SIDA y en la incidencia estable de la enfermedad. El descenso en las muertes refleja tanto la liberación de la incidencia de enfermedades oportunistas y la mejora en la supervivencia¹⁴⁸.

¹⁴¹ SEFH. Situación del tratamiento antirretroviral de los pacientes con VIH y su repercusión económica. *Farm Hosp* 1998; 22: 221-31.

¹⁴² Lynn L, Schulman K, Eisenberg J. The pharmacoeconomics of HIV disease. *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 161-74.

¹⁴³ Piot P. Global AIDS epidemic: time to turn the tide. *Science* 2000 23; 288: 2176-8.

¹⁴⁴ Esparza J, Bhamarapavati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet* 2000; 355: 2061-6.

¹⁴⁵ Selik R, Chu S, Buehler J: HIV infection as leading cause of death among young adults in US cities and states. *JAMA* 1993; 269: 2991-4.

¹⁴⁶ Bindels P, Reeijneveld S, Mulder-Folkerts D. Impact of AIDS on premature mortality in Amsterdam, 1982-1992. *AIDS* 1994; 8: 233-7.

¹⁴⁷ Mann J. AIDS-the second decade: a global perspective. *J Infect Dis* 1992; 165: 245-50.

¹⁴⁸ Valenti W. Improving outcomes and managing costs of care: from the XIII International AIDS Conference. *AIDS Read* 2000; 10: 460-4.

El VIH se propagó con rapidez en España durante los años ochenta. Según datos del Registro Nacional de SIDA, el número de casos nuevos de SIDA ha disminuido más de un 60% en los últimos cinco años debido a los avances tanto en la prevención como en la asistencia sanitaria, pero fundamentalmente es atribuible a los nuevos tratamientos antirretrovirales.

Desde 1981, año en que comenzó la epidemia, se han acumulado un total de 58.091 casos de SIDA hasta junio de 2000, de los cuales se ha notificado el fallecimiento en el 54%. El mayor descenso se registró entre 1996 (6.438 casos) y 1997 (4.605 casos), mientras que en los últimos años la incidencia tiende a estabilizarse por encima de 2500 casos nuevos anuales; en 1998 había un total de 3.346 casos y en 1999 se registraron 2.536 casos¹⁴⁹.

Un estudio realizado en España durante el periodo 1980-1998 observó que la mortalidad de los enfermos de SIDA siguió una evolución parecida a la incidencia de casos de SIDA, pero con tasas más bajas. Presentó un crecimiento progresivo hasta el año 1995, en 1996 se detuvo esta tendencia y en los dos años siguientes se redujo a menos de la mitad.

Hasta finales de 1998 se produjeron unos 40.000 fallecimientos de enfermos de SIDA lo que hace que la tasa de prevalencia de SIDA ascienda a unas 19.000 personas, aproximadamente el doble que a principios de la década. Este número de casos de SIDA vivos fue el mejor indicador de las necesidades de hospitalización. La caída en la mortalidad desde 1997 pudo haber originado un ligero aumento del número de personas vivas infectadas por el VIH, es decir la prevalencia del VIH hasta unas 125.000 personas¹⁵⁰.

La comparación internacional de estos datos puso de manifiesto que, aunque en 1998 España fuera el país de Europa con mayor incidencia anual de SIDA, en las estimaciones de prevalencia de infectados por el VIH fue superado por Portugal¹⁵¹.

¹⁴⁹ Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España, situación a 30 de Junio de 2000. Informe semestral nº1, 2000.

¹⁵⁰ Castilla J, De la Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de SIDA en España: 1980-1998. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 85-9.

¹⁵¹ Schwartländer B, Stanecki K, Brown T, Way P, Manasch R, Chin J. Country-specific estimates and models of HIV and AIDS: methods and limitations. *AIDS* 1999; 13: 2445-58.

Existen pocos estudios de economía de la salud sobre la enfermedad de VIH y la mayoría de los datos publicados están relacionados sólo con Norteamérica y continua habiendo una carencia de estudios europeos¹⁵².

Por primera vez la mortalidad en EEUU descendió en un 13% del primer semestre del año 1995 al año 1996¹⁵³.

En 1997, el CDC (Control Disease Center) de Atlanta publicó datos demostrando un descenso en muertes por SIDA en 1996¹⁶¹ y datos de HOPS (Estudio de pacientes externos de VIH) recopilados desde principios de los ochenta hasta 1996 mostraron que la mortalidad entre pacientes con valores de CD₄ por debajo de 100 cel/mm³ permaneció esencialmente estable hasta la introducción de los IP¹⁵⁴.

Según el estudio de Palella, la mortalidad descendió mucho en 1996 y a principio del 1997, después de haber permanecido constante durante el 1994 y 1995; la proporción de muertes cayó de un 29.4% en 1995 a 16.7% en 1996 y a un 8.8% hasta junio de 1997. Realizaron un análisis de subgrupo de mortalidad entre pacientes con número de CD₄ < 50 cel/mm³ y se observó que había un descenso en la mortalidad de 39.1% en el primer trimestre de 1994 a un 10.7% en el segundo trimestre de 1997. De nuevo los declives, tanto en mortalidad como en morbilidad en SIDA, se correlacionaron temporalmente con el incremento de terapias antirretrovirales más intensivas, especialmente aquellos regímenes que contenían inhibidores de proteasa^{154,155}.

Se analizaron los datos del Registro de EuroSIDA en periodos de seis meses y se calculó la mortalidad según el número de fármacos antirretrovirales empleados en combinación. Entre las diferentes estrategias de tratamiento por ejemplo durante el semestre comprendido entre septiembre de 1996 y marzo de 1997, la mortalidad osciló entre el 66.7% para pacientes que no estaban recibiendo ningún tipo de tratamiento antirretroviral y un 3.4% para pacientes que recibían combinaciones de tres o más antirretrovirales. De la misma manera disminuyó la mortalidad en el semestre de septiembre de 1997 a marzo de 1998 donde pacientes sin terapia antirretroviral tenían unos porcentajes de 50.3% de mortalidad, un 10.2%

¹⁵² Youle M, Trueman P, Simpson K. Health economics in HIV disease. A review of the European literature. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 1-12.

¹⁵³ CDC. Update: Trends in AIDS incidence, deaths, and prevalence. United States, 1996. *MMWR* 1997; 46: 165-73.

¹⁵⁴ Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.

en pacientes con monoterapia, un 1.6% en pacientes del grupo de biterapia, y un 2.9% en pacientes con combinaciones de tres ó más fármacos. También se tuvo en cuenta la variación considerable de la mortalidad según valores de CD4 ya que el mayor descenso se produjo entre pacientes con $CD4 < 50 \text{ cel/mm}^3$ pues se pasaron de porcentajes de 55.9% (septiembre de 94/marzo de 95) a 8.1% (septiembre de 97/ marzo de 98). En cualquier periodo de seis meses se observó que la mortalidad entre los pacientes que estaban tomando inhibidores de proteasa era mucho menor que entre aquellos que no estaban tomando IP, con independencia si fue monoterapia o terapia de combinación.¹⁵⁶

En el estudio del equipo de Mocroft se mostró que la reducción en la mortalidad en los últimos periodos reflejó el cambio de tratamiento con monoterapia a la terapia de combinación con análogos de nucleósidos e inhibidores de proteasa; la mortalidad más baja se dio entre los pacientes que se estaban sometidos a los regímenes de tratamiento más intensivos de acuerdo con el trabajo de Palella. En este trabajo se pudo observar un 20% de fallecimientos en el 1995, un marcado descenso del 1996 (16.4%) al 1997 (9.4%), una tasa de mortalidad de 7.4% en 1998¹⁵⁷.

En la presente tesis se observó una tasa de mortalidad de un 3.8% en 1999, relacionando el número de fallecimientos VIH/SIDA con el total de ingresos hospitalarios.

El descenso en la utilización de recursos también fue consistente con los datos epidemiológicos mostrando un descenso en la mortalidad del SIDA. Chaisson y colaboradores demostraron un descenso de muertes por esta enfermedad de enero a julio de 1996 (19.5 a 11.5 muertes/día) suponiendo una disminución de un 30% en la mortalidad y según datos del CDC un descenso del 13% para pacientes con SIDA durante el mismo periodo¹⁵⁸.

¹⁵⁵ Bentham W, Cai L, Schulman K. Characteristics of hospitalizations of HIV-infected patients: an analysis of data from the 1994 healthcare cost and utilization project. *J AIDS* 1999; 22: 503-8.

¹⁵⁶ Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998, 352: 1725-30.

¹⁵⁷ Soriano V, Rodríguez-Rosado R, Silva T. Ingresos y defunciones en una Unidad de VIH antes y después de los inhibidores de proteasa. *Rev Clin Esp* 1998; 198:715.

¹⁵⁸ Chaisson M, Berenson L, Li W, Schwartz S, Mojica B, Hamburg M. Declining AIDS mortality in New York city. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Whashington. Abstract 376, January 1997.

En el estudio de Hoog y colaboradores se demostró que los individuos infectados con VIH que recibieron terapia inicial con regímenes que contenían D4T ó 3TC tenían una mortalidad significativamente menor y una supervivencia más larga sin SIDA que aquellos que iniciaron terapia ART con regímenes que se limitaban a ZDV, DDI y DDC¹⁵⁹.

Los descubrimientos más notables fueron las combinaciones con tres fármacos antirretrovirales. En el estudio encabezado por Hammer se confirmó la efectividad del tratamiento basado en la combinación de un inhibidor de proteasa y dos análogos de nucleósidos donde la mortalidad bajó de un 3.1% en biterapia (ZDV+3TC) a 1.4% en la combinación triple (IDV+ZDV+3TC)¹⁶⁰.

En el análisis llevado a cabo desde septiembre del 1995 hasta octubre 1996 en centros de referencia franceses tuvieron un descenso del 35% en eventos defintorios de SIDA y una disminución del 46% en mortalidad debido a la mayor utilización de IP. La terapia triple de combinación HAART subió de un 0.3% a un 18%¹⁶¹.

Un estudio realizado por Chen y colaboradores corroboraron también un descenso en la mortalidad desde un 60% en 1994 a un 10% en junio de 1997 en California. La disminución de los fallecimientos se unió a un aumento del 50% en fármacos con combinación HAART¹⁶².

Cuando los inhibidores de proteasa se incluyeron por primera vez estaban dirigidos a los pacientes más enfermos por lo tanto en ese momento se ahorró muchísimo en los costes de pacientes internos¹⁶³. Se comprobó en el estudio de Gebo, Chaisson y Moore que el gasto total sanitario era menor cuando en 1997 se pasó a utilizar inhibidores de proteasa y concretamente con cuentas de $CD4 < 50 \text{ cel/mm}^3$, donde la diferencia era significativa; el coste

¹⁵⁹ Hoog R, Health K, Yip B, Craib K, O'Shaughnessy M, Schecheter M, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-4.

¹⁶⁰ Hammer S, Squires K, Hughes M, Grimes J, Demeter L, Currier J, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter of less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.

¹⁶¹ Mouton Y, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, Lang J, Messip P, et al. Dramatic cut in AIDS defining events and hospitalization for patients under protease inhibitors and tritherapies in 9 AIDS Reference Centers (ARC) and 7.391 patients. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington. Abstract LB 12, January 1997.

¹⁶² Chen M, Rains J, Hiehle G. Mortality and health care costs for 6.297 AIDS patients in California before and after protease inhibitors (Abstract 12264). 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998.

¹⁶³ Gebo K, Chaisson R, Folkemer J, Bartlett J, Moore R. Cost of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: 963-69.

sanitario mensual total varió de 2.805\$ (dólares americanos) antes de los IP a un coste mensual de 1.814\$ con la introducción de los mismos.

En este reciente estudio del 1995 al 1997 se observó el impacto económico con la introducción de nuevos regímenes antirretrovirales con una reducción importante sobre los datos de costes medios mensuales de paciente interno de 1.531\$ en 1996 y de 390\$ en 1997. Por otro lado, los costes mensuales de farmacia aumentaron de 508\$ a 745\$ y los costes de pacientes externos mensuales pasaron de 385 a 495, no siendo significativo el aumento. En definitiva, se estimó que a medida que incrementaba el uso de inhibidores de proteasa aumentaba cada vez más los costes totales aunque no hasta los niveles pre-proteásicos.

Los primeros cálculos de los costes de la atención médica para pacientes con SIDA fueron diferentes y en todo ello la mayor parte de la atención se atribuyó a la hospitalización de pacientes internos. Con el cambio de la atención del VIH varió el panorama a que los pacientes fueron externos e hizo que los cálculos de costes para la infección de VIH bajasen¹⁴⁷.

Numerosos estudios han confirmado que los costes de pacientes internos fueron más bajos desde la introducción de los IP y tal y como se esperaba ha aumentado como consecuencia los costes de antirretrovirales.¹⁶⁴ Sin embargo, el coste de tratamiento con medicación antirretroviral subió debido al alto precio de los nuevos agentes y al hecho de que los pacientes empezasen a recibir tratamiento antes y durante un periodo más prolongado de tiempo. Por lo tanto, fue necesario estudiar tanto el coste total del tratamiento, incluyendo ahorros principalmente en costes de hospital que podrían equilibrar el coste del medicamento y el coste efectividad de la nueva estrategia terapéutica¹⁶⁵.

En nuestro estudio de coste-efectividad, el coste mensual de pacientes internos disminuyó bruscamente desde el 1º semestre de 1996 al 2º semestre de 1999 en un 88,58%, valor apoyado por los resultados de la disminución de un 80,27% en el número medio mensual de ingresos hospitalarios.

¹⁶⁴Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997, 11: F101-5.

¹⁶⁵ Le Pen Claude, Rozenbaum W, Downs A, Maurel F, Lilliu H, Brun C. Effect of HAART on Health Status and Hospital Costs of Severe HIV- Infected Patients: A Modeling Approach. *HIV Clinical Trials* 2001; 22: 136-45.

Los incrementos de los costes fueron el resultado de regímenes de medicación cada vez más complejos particularmente la terapia ART en combinación, pero por lo contrario la hospitalización disminuyó mucho y los costes sanitarios también y en cambio el coste sanitario global permaneció constante¹⁶⁶.

Un análisis hecho en 1989 reveló un coste de medicación para pacientes con VIH en un estado avanzado de 232\$ a 277\$ mensuales¹⁶⁷.

Como consecuencia de la disponibilidad de nuevos fármacos entre junio de 1995 y septiembre de 1996, en el estudio dirigido por Perdue se diferenciaron cuatro periodos correspondientes a cambios esenciales en la terapia ART. Se observó que los costes de medicación se incrementaron con una proporción de un 34% en los dos primeros periodos a un 48% en el tercer periodo y a un 53% en el último. Los costes medios mensuales aumentaron significativamente de 447\$, 562\$, 824\$ y 1048\$ en los periodos 1,2,3 y 4 respectivamente. El uso de terapia de combinación se incrementó desde un 8% en el primer periodo a un 48% en el segundo, a un 88% en el tercero y a un 94% en el cuarto; donde la utilización en la combinación de inhibidores de proteasa pasó de un 0% en el primer periodo (ya que no estaban comercializados), un 4% en el segundo, un 21% en el tercero y a un 53% en el cuarto periodo¹⁶⁸.

Por otro lado Hellinger en el 1992 analizó que el coste de medicación iba de 67\$ mensuales para pacientes con $CD4 > 500 \text{ cel/mm}^3$ a 265\$ al mes para pacientes con SIDA¹⁶⁹. También Moore y Chaisson cuantificaron el coste total medio mensual para medicación de pacientes externos en 248\$¹⁷⁰.

Keiser y colaboradores estudiaron el coste-efectividad de los inhibidores de proteasa constatando una reducción estadísticamente significativa en el coste total por paciente y por

¹⁶⁶ Rawlings J, Holmes J, Belton B. Changes in HIV/AIDS patterns of care and estimated costs at an urban medical center during the era of heart (Abstract 442/ 42430). 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998.

¹⁶⁷ Bjornson D, Oster C, Hiner W, Tramont E. The relationship between outpatient drug costs and disease progression in the human immunodeficiency virus infected population. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 414-7.

¹⁶⁸ Perdue B, Weidle P, Everson-Mays R, Bozek P. Evaluating the cost of medications for ambulatory HIV-infected persons in association with landmark changes in antiretroviral therapy. *J AIDS* 1998, 17: 354-60.

¹⁶⁹ Hellinger F. Updated forecasts of the costs of medical care for persons with AIDS, 1989-1993. *Public Health Rep.* 1990; 105:1-12.

¹⁷⁰ Moore R, Chaisson R. Cost to Medicaid of advancing immunosuppression in an urban HIV-infected patient population in Maryland. *J AIDS* 1997; 14:223-31.

mes; se observó que a medida que aumentaba el porcentaje de pacientes tratados con inhibidores de proteasa, los costes reales disminuían¹⁷¹.

Se ha propuesto que gastando dinero en inhibidores de proteasa se puede en realidad ahorrar dinero en otras formas de atención médica. Moore y Barlett encontraron que el coste-efectividad incremental de terapia triple con IP comparada con la monoterapia con un análogo de nucleósido costaba aproximadamente 15.000\$ por año de vida salvado¹⁷². Recientemente, se han mostrado unos costes incrementales por año de vida salvado inferior a 10.000\$ para el indinavir y aproximadamente 30.000\$ comparando la terapia triple (IND+ZDV+3TC) con terapias dobles (ZDV+3TC)¹⁷³.

El análisis de las curvas de supervivencia puede ser la base para las evaluaciones incrementales de coste-efectividad en la que dos tratamientos se comparan en términos de coste por año de vida ganado^{174,175,176}.

El estudio de Palella se centró en tres infecciones comunes: neumonía por *Pneumocystis carinii* (PC), infección por *Mycobacterium avium* complex (MAC) y retinitis por citomegalovirus (CMV) donde en 1994 la incidencia de estas tres infecciones oportunistas fue de 21.9 % y al llegar al segundo cuarto de 1997 descendió a 3.7%. Estas reducciones tan marcadas en la incidencia de infecciones oportunistas fue un efecto paralelo a la frecuencia del uso de los inhibidores de proteasa¹⁶².

¹⁷¹ Keiser P, Kvanli M, Turner D, Reisch J, Smith J, Nassar N et al: Protease inhibitor based therapy is associated with decreased HIV-related health care costs in men treated at a Veterans Administration hospital. *J AIDS* 1999; 20: 28-33.

¹⁷² Moore R, Barlett J. Combination antiretroviral therapy in HIV infection: an economic perspective. *Pharmacoeconomics* 1996;10: 109-13.

¹⁷³ Cook J, Dasbach E, Coplan P, Markson L, Tan C, Ynguyen B, et al. Using HIV Viral RNA to estimate the cost- effectiveness of indinavir alone and in combination. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 265, January 1997.

¹⁷⁴ Messori A. Survival curve fitting using the Gompertz function: a methodology for conducting cost-effectiveness analyses on mortality data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1997, 52: 157-64.

¹⁷⁵ Hjortsberg C, Persson U, Lidbrink E, Bennett C. Cost-effectiveness analysis of pegylated-liposomal doxorubicin and liposomal daunorubicin treatments in patients with Kaposi's sarcoma. *Acta Oncol* 1999; 38: 1063-7.

¹⁷⁶ Rachlis A, Smaill F, Walker V, Hotchkies L, Jones A. Incremental cost-effectiveness analysis of intravenous ganciclovir versus oral ganciclovir in the maintenance treatment of newly diagnosed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 71-84.

También Michaels y sus colaboradores llevaron a cabo un estudio con resultados similares a Palella donde evaluaron el impacto de los IP en la cantidad de procesos oportunistas¹⁷⁷.

Según los datos del Registro Nacional de SIDA en España durante el año 1999 se notificó que un 21% de casos de SIDA padecían neumonía por *Pneumocystis carinii*, un 18.4% tuberculosis pulmonar, un 16.1% tuberculosis diseminada o extrapulmonar, un 14.2% candidiasis esofágica, un 9.8% síndrome caquéctico por VIH, un 6.9% toxoplasmosis cerebral y un 6.7% neumonía bacteriana recurrente¹⁴⁹.

En este estudio de investigación se recogieron las causas de ingreso hospitalario del paciente VIH/SIDA y se destaca un 20%, 25,6% y 11,1% la neumonía por PCP en el 1º semestre de 1996, 2º semestre de 1998 y 2º semestre de 1999, respectivamente.

En resumen, los costes totales se mantienen constantes a pesar de la introducción de los IP, disminuyendo la aparición de enfermedades oportunistas^{154,171} y aumentando la supervivencia de los pacientes. Se notificaron los beneficios sin incrementar los costes totales, por lo tanto existe una clara disminución de la morbilidad.

Es importante recordar que el dinero que se invierte se revierte.

Uno de los principales resultados de nuestra investigación fue el cambio en el coste de VIH de atención de pacientes internos y de pacientes externos, puesto que el número de ingresos hospitalarios disminuyó y la atención fue dirigida hacia el paciente ambulatorio y a la correcta terapia antirretroviral; ya que en el 1999, un 92,7% del coste total de la atención integral del paciente correspondía a los gastos de medicación antirretroviral.

En otro estudio donde se analizó el impacto de las terapias nuevas ART en el uso de recursos sanitarios de pacientes externos e internos, se vio que la admisión de pacientes internos disminuyó en un 57% en el periodo 1994- 1996¹⁷⁸.

¹⁷⁷ Michaels S, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 405.

¹⁷⁸ Ruane P, Ida J, Zakowski P, Sokolov R, Uman S, Tower I, et al. Impact of newer antiretroviral therapies on inpatient and outpatient utilization of healthcare resources in patients with HIV. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 262, January 1997.

También se encontró en el informe del Hospital Johns Hopkins que el número de admisiones de pacientes disminuyó en un 24% y este porcentaje significó un ahorro en costes de aproximadamente 150.000\$ por 100 pacientes VIH/SIDA¹⁷⁰.

En el estudio de Torres y Barr se observó una reducción en la media de pacientes internos coincidiendo con el incremento en la cantidad de visitas de pacientes externos. Desde 1995 a 1996 incrementó en un 33% las visitas de pacientes externos de VIH. Se evaluó una reducción importante (28%) en la utilización del hospital de pacientes internos de 1994-1996 acompañados de un incremento en el uso de nuevos medicamentos antirretrovirales potentes al igual que descendió en un 16% el periodo de la estancia media. También incrementó un 21% la utilización de atención ambulatoria desde 1994 a 1996. Este aumento en el número de visitas de pacientes externos sugirió un incremento en el número de individuos que buscaban la atención médica^{179,180}.

En el Hospital de St Vincent's descendió en un 24% los días totales de pacientes internos hospitalizados desde 1995 al 1996¹⁵⁴, porcentaje similar al estudio de Mouton ya que la disminución en días de hospitalización fue de un 22% en los centros donde la introducción de la terapia HAART fue más tardía.

En 1995, Antoñanzas y colaboradores realizaron un estudio donde demostraron que el sistema sanitario tuvo que tratar a 22.528 pacientes de SIDA, que junto con los pacientes VIH, generaron más de tres millones de estancias hospitalarias y 570.000 consultas ambulatorias lo que, unido a la medicación, da un coste agregado de tratamiento de 113.000 millones de ptas (679.217.157,15 euros) en 1995, lo que supone, aproximadamente, un 3.3% del presupuesto sanitario público anual¹⁸¹.

En el Hospital Carlos III, se llegaron a cifras de 244.026.407 ptas (1.466.786,92 euros) en el año 1996, con respecto al coste total de atención sanitaria de pacientes medios

¹⁷⁹ Torres R, Barr M. Impact of combination Therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997; 336:1531-2.

¹⁸⁰ Torres R, Barr M. Impact of potent new antiretroviral therapies on in-patient and out-patient hospital utilization by HIV-infected persons. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 264, January 1997.

¹⁸¹ Antoñanzas F, Antón F, Juárez C. Cálculo de los costes del SIDA en España mediante técnicas de simulación. *Med Clin (Barc)* 1995; 104:568-72.

anuales incluidos en el estudio. Durante el año 1998, 1.136.128.160 ptas (6.829.006,54 euros) y en el 1999 se alcanzaron valores de 1.181.289.069 ptas (7.100.458,44 euros).

Los costes de hospital para pacientes con infección de VIH en un estudio realizado en los Países Bajos mostraron que para un paciente con SIDA el coste medio para servicios hospitalario tanto de paciente externo como interno fue de 19.507\$ por persona-año en 1987¹⁸².

El coste de atención sanitario para un paciente infectado de VIH es alto, pero el coste-efectividad de las nuevas terapias podría ser muy favorable comparado con otros muchos regímenes. Por ejemplo, los medicamentos antihipertensivos aunque son todos eficaces varían mucho en su coste-efectividad. El *propranolol* cuesta 20.000\$ para salvar un año de vida para adultos entre 35 y 64 años y el *captopril* cuesta 130.000\$¹⁸³. Goldman y su equipo mostraron que el inhibidor HMG coenzima A reductasa cuesta 24.000\$ por año de vida para hombres de 55 a 64 años¹⁸⁴. Los programas para dejar de fumar son muy coste-efectivos con costes menores de 5.000\$ por año de vida¹⁸⁵.

De esta forma el propranolol seguirá siendo más coste-efectivo que el captopril y los medicamentos del colesterol ahora mismo disponibles continuarán siendo caros para muchos grupos de bajo riesgo. El dejar de fumar seguirá siendo muy coste-efectivo.

El informe encabezado por Mark y los datos de la prueba GUSTO examinaron el coste-efectividad de la terapia trombolítica acordando un valor medio de coste marginal de 33.000\$ por año de vida ganado¹⁸⁶.

En otros estudios se calculó que la esperanza de vida media de 15.5 años resultó un valor de coste-efectividad de 14.438\$ por año de vida salvado con terapia trombolítica frente

¹⁸² Borleffs J, Jager J, Poos M, Dijkgraaf M, Geels R, Vrethen H, et al. Hospital cost for patients with HIV infection in a university hospital in The Netherlands. *Health Policy* 1990; 16: 43-54.

¹⁸³ Edelson J, Weinstein M, Tosteson A, Williams L, Lee T, Goldman L. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990; 263: 407-13.

¹⁸⁴ Goldman L, Weinstein M, Goldman P, Williams L. Cost-effectiveness of HMG- CoA reductasa inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991; 265:1145-51.

¹⁸⁵ Cromwell J, Bartosch W, Fiore M, Hasselblad V, Baker T. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR guideline for smoking cessation. *JAMA* 1997; 278:1759-66.

¹⁸⁶ Mark D, Hlatky M, Califf R, Naylor C, Lee K, Armstrong P, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 1418-24.

a la ausencia de tratamiento¹⁸⁷. Este resultado fue comparable con el valor de otras intervenciones médicas medidas en términos de coste por año de vida salvado como fue el trasplante de riñón (19.000\$), el trasplante de corazón (54.000\$)¹⁸⁸.

Otros grados de coste-efectividad de tratamiento para enfermedades con alta mortalidad incluyeron 59.992\$ *por año* para hemodiálisis¹⁸⁹, 67.057\$ por año de vida salvado para el trasplante de hígado con hepatitis crónica¹⁹⁰, 70.302\$ por año de vida salvado para trasplantes de médula con leucemia no linfocítica¹⁹¹ y siete millones de dólares por año de vida ajustado a la calidad de vida (AVACs) ganados por el uso de inmunoglobulina intravenosa como profilaxis para las leucemias linfocíticas crónicas¹⁹².

El uso de “años de vida ajustados a la calidad” tiene la ventaja de incorporar los cambios en la supervivencia y la morbilidad en una sola medida que refleja la compensación entre ellas. La proporción de los costes y de los beneficios expresado como costes por año de vida salvado o año de vida ganado o coste por año de vida ajustado a la calidad, se convierte en la medida de coste-efectividad^{193,194,195}. Cuanto menor es el valor de esta proporción, mayor es la prioridad en términos de la maximización de beneficios de un determinado gasto sanitario^{196,197}.

¹⁸⁷ Castillo P, Palmer C, Halpern M, Hatzianreou E, Gersh B. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 596-603.

¹⁸⁸ Tengs T, Adams M, Pliskin J, Safran D, Seigel J, Weinstein M. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15: 369-90.

¹⁸⁹ Garner T, Dardis R. Cost-effectiveness analysis of end-stage renal disease treatments. *Med Care* 1987; 25: 25-34.

¹⁹⁰ Evans R. Cost-effectiveness analysis of transplantation. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 603-16.

¹⁹¹ Welch H, Larson E. Cost-effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1989; 321:807-12.

¹⁹² Weeks J, Tierney M, Weinstein M. Cost-effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 81-6.

¹⁹³ Stringer J, Rouse D, Vermund S, Goldenberg R, Sinkala M, Stinnett A. Cost-effective use of nevirapine to prevent vertical HIV transmission in sub-Saharan Africa. *JAIDS* 2000; 24: 369-77.

¹⁹⁴ Scharfstein J, Paltiel A, Weinstein M, Seage G, Losina E, Craven D, et al. The cost-effectiveness of prophylaxis for Mycobacterium avium complex in AIDS. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15: 531-47.

¹⁹⁵ Sendi P, Craig B, Meier G, Pfluger D, Gafni A, Opravil M, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 811-7.

¹⁹⁶ Weinstein M, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21.

AÑO	Tabla 13. Coste-efectividad de las intervenciones médicas	Coste por año de vida ganado \$
1986	Transplante de hígado con hepatitis crónica. <i>Evans</i> ¹⁹⁰	67.057
1987	Hemodiálisis. <i>Garner</i> ¹⁸⁹	59.992
1988	Detección del cáncer cervical de útero con test PAP. <i>Mandelblatt</i> ¹⁹⁸ .	2.874
1988	Tratamiento colesterol: Fibra de avena. <i>Kinosian</i> ¹⁹⁹	21.189
1988	Tratamiento colesterol: Colestipol. <i>Kinosian</i> ¹⁹⁹	85.519
1988	Cirugía de bypass de arteria coronaria. <i>Kinosian</i> ¹⁹⁹	113.087
1988	Tratamiento colesterol: colestiramina. <i>Kinosian</i> ¹⁹⁹	141.600
1988	Screening mamografía. <i>Eddy</i> . ²⁰⁰	167.850
1989	Terapia para dejar de fumar. <i>Cummings</i> ²⁰¹ .	6.463
1989	Transplante de médula con leucemia no linfocítica. <i>Welch</i> ¹⁹¹	70.302
1990	Antihipertensivo: propranolol. <i>Edelson</i> ¹⁸³	20.000
1990	Antihipertensivo: Captopril. <i>Edelson</i> ¹⁸³	130.000
1991	Tratamiento con ZDV (500 mg) puntual/continuo <i>Schulman</i> ²⁰²	6.553 -70.526
1991	Inhibidor HMG coenzima A reductasa. <i>Goldman</i> ¹⁸⁴	24.000
1994	Tratamiento con ZDV. <i>Moore</i> ²⁰³	34.600
1994	Tratamiento con ZDV+ DDC. <i>Simpon</i> ²⁰⁴	12.000-20.000
1995	Terapia trombolítica. <i>Mark</i> ¹⁸⁶	30.000
1996	Mamografía con edad <40 años. <i>Moore</i> ²⁰³	30.000
1997	Tratamiento con ZDV. <i>Messori</i>	36.980
1997	Programa para dejar de fumar. <i>Cromwell</i> ¹⁸⁵	5.000

¹⁹⁷ Chancellor J, Hill A, Sabin C, Simpson K, Youle M. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in HIV infection. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 54-66.

¹⁹⁸ Mandelblatt J, Fahs M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening for low income elderly women. *JAMA* 1988; 259: 2409-13.

¹⁹⁹ Kinosian B, Eisenberg J. Cutting into cholesterol. Cost-effective alternatives for treating hypercholesterolemia. *JAMA* 1988; 259: 2249-54.

²⁰⁰ Eddy D, Hasselblad V, McGiveney W, Hendee W. The value of mammography screening in women under age 50 years. *JAMA* 1988; 259: 1512-9.

²⁰¹ Cummings S, Rubin S, Oster G. The cost-effectiveness of counseling smokers to quit. *JAMA* 1989; 261: 75-9.

²⁰² Schulman K, Lynn L, Glick H, Eisenberg J. Cost-effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1991, 114: 798-802.

²⁰³ Moore R, Hidalgo J, Baretta J. Zidovudine therapy and health resource utilization in AIDS. *J AIDS* 1994; 7: 349-54.

Dado que la monoterapia con ZDV ha sido la forma de terapia antirretroviral con la cual los nuevos tratamientos se han comparado tanto en términos de coste como de efectividad; el cálculo de valores farmacoeconómicos de referencia sobre la monoterapia con ZDV han seguido necesitándose a pesar del hecho de que las tendencias terapéuticas actuales favorezcan la administración de regímenes de tres, cuatro o cinco fármacos antirretrovirales^{205,206}.

A menudo se necesitan análisis de supervivencia a largo plazo para calcular el perfil de coste-efectividad de programas terapéuticos alternativos, pero sólo unos pocos estudios se han centrado en medicamentos antirretrovirales^{207,208}.

Oddone et al estudiaron que con un coste de 5.432\$ por mes adicional de vida sin SIDA para el tratamiento temprano con ZDV de pacientes infectados con VIH no es un análisis coste-efectivo. Este análisis no se puede comparar directamente con otras infecciones médicas porque 65.000\$ para cada año de vida sin SIDA no es la unidad de efectividad empleada por la mayoría de los análisis de coste-efectividad²⁰⁹.

La medida de efectividad más común son los años de vida salvados como es el caso del estudio encabezado por Schulman en el que se informó que el tratamiento con ZDV (500mg/día) suponía un coste de 70.526\$ por año de vida salvado²⁰².

En pacientes con infección avanzada de VIH tratados con monoterapia de ZDV, el índice de supervivencia es de 2.52 años/persona y la utilidad absoluta de por vida después del diagnóstico de VIH/SIDA para el grupo de monoterapia con ZDV era de 1.97 QALYs (1.97 años de vida ganado ajustado a la calidad de vida)²⁰.

²⁰⁴ Simpson K, Hatzianreou E, Anderson F. Cost effectiveness of antiviral treatment with zalcitabine plus zidovudine for AIDS patients with CD4+ counts less than 300/ μ l in 5 European countries. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 553-62.

²⁰⁵ Lacey L, Hopkinson P, Montaner J, Leblanc F, Gill MJ. An evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing regimens in HIV infection. Canadian perspective. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 s1: 55-66.

²⁰⁶ Lacey L, Youle M, Trueman P, Staszewski S, Schrappe M, Behrens M. A prospective evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing antiretroviral treatment regimens in HIV infection. European perspective. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 39-53.

²⁰⁷ Gelber R, Goldhirsch A, Cavalli F. Quality-of-life-adjusted evaluation of adjuvant therapies for operable breast cancer. *Ann Intern Med* 1991; 114: 621-8.

²⁰⁸ Messori A, Cecchi M, Becagli P, Trippoli S. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced ovarian cancer: a lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997; 79: 2264-5.

Utilizando los datos del material clínico de los trabajos de Saravolaz²¹⁰ y de Collier,²¹¹ se elaboró un análisis comparativo de la administración de tratamiento triple (SQV + DDC+ ZDV) frente a monoterapia (ZDV) demostrando que la relación de C/E media en el caso de la supervivencia por vida media por paciente mejoraba al menos en 3.68 años, con una ganancia por lo menos de 14 meses por paciente²⁰⁹.

En cuanto a la terapia antirretroviral, la primera cuestión farmacoeconómica era la comparación entre la monoterapia con ZDV y ningún tratamiento, habiéndose descrito en investigaciones publicadas entre el 1991 y 1993^{209,212}. La próxima cuestión fue una comparación entre los nuevos regímenes innovadores frente a monoterapia con ZDV, existiendo una falta de datos de supervivencia a largo plazo para pacientes que reciben estos nuevos tratamientos. De esta forma los estudios farmacoeconómicos sobre la monoterapia con ZDV fueron útiles mientras se esperan los resultados de supervivencia con los tratamientos múltiples.

Numerosos estudios han indicado el tiempo que se tarda para progresar desde la infección hasta el SIDA. A este periodo de tiempo se refieren Bacchetti y Moss como el periodo de incubación y en 1989 estaba en torno a 9.8 años²¹³.

El estudio de Schulman aporta que con el tratamiento exclusivo de ZDV el beneficio es continuo y se consigue una ganancia media en esperanza de vida de 9.35 años (2.58 a 16,11)²⁰², mientras que en el equipo de Hurley consideró que el tiempo medio total desde la infección hasta el diagnóstico de SIDA es de 10 años²¹⁴.

Empleando los datos del estudio SHCS suizo se determinó las tendencias en el uso de terapias de combinación junto con la supervivencia. En el caso de pacientes con cuentas de CD4 entre 200 y 500 cel/mm³ la supervivencia libre de SIDA estimada para pacientes sin

²⁰⁹ Oddone E, Cowper P, Hamilton G, Matchar D, Hartigan P, Samsa G, et al. Cost effectiveness analysis of early zidovudine treatment of HIV infected patients. *BMJ* 1993; 307: 1322-5.

²¹⁰ Saravolatz L, Winslow D, Collins G, Hodges J, Pettinelli C, Stein D, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV- infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335:1099-106.

²¹¹ Collier A, Coombs R, Schoenfeld D, Basset R, Timpone J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabien. *N Engl J Med* 1996; 334: 1011-7.

²¹² Paltiel A, Kaplan E. Modeling zidovudine therapy: a cost-effectiveness analysis. *J AIDS* 1991; 4: 795-804.

²¹³ Bacchetti P, Moss A. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989; 338: 251-3.

²¹⁴ Hurley F, Kaldor J, Gardiner S, Carlin J, Assuncao R, Evans D. Lifetime cost of human immunodeficiency virus-related health-care. *J AIDS* 1996; 12: 371-8.

tratamiento ART era de 2.24 años, para pacientes con monoterapia 4.20 años, biterapia 7.80 años, y de 10.30 años para aquellos con terapia triple²¹⁵.

Según resumen Paltiel y Kaplan en su estudio de análisis de coste-efectividad con ZDV, el escenario “de la mejor estimación” entre tratar o no con ZDV se llega a estimar que el tiempo medio de incubación del SIDA es de 12.5 años²¹². Estos datos coinciden con los 148’7 meses, aproximadamente 12 años del estudio de Salud de los hombres de San Francisco (SFMHS)²¹⁶ que también Hellinger utiliza en su estudio de coste de por vida para tratar a una persona VIH.

También se conoce que existe una discrepancia en cuanto a la duración en la fase 1 de la infección VIH y probablemente se deba a la incertidumbre acerca del momento de la seroconversión.

Los primeros estudios de los costes de atención de VIH se relacionaban con la atención de pacientes internos en el hospital durante la fase de la enfermedad de SIDA, pero dado que los diagnósticos cada vez son más tempranos se cambió a una atención de pacientes externos para personas en etapas más tempranas de la infección.

El estudio económico australiano publicado por Hurley et al es una de las fuentes más completas para valores de por vida de datos de costes de adquisición de medicación para pacientes VIH y costes de morbilidad para la infección avanzada de VIH. Se determinaron los costes de atención sanitaria: los costes directos desde el principio de la enfermedad hasta la muerte y se estratificaron los valores dependiendo de la fase de la enfermedad.²¹⁷

En el estudio realizado en Londres por Beck y su equipo, los costes de hospitalización y los costes de medicación eran sustancialmente menores que los del de Hurley en Australia²¹⁸.

²¹⁵ Gebhardt M, Rickenbach M, Egger M. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. *AIDS* 1998; 12: 1195-201.

²¹⁶ Satten G, Longini I, Clark W. Estimating the incidence of HIV infection using cross-sectional Markov surveys. Presented at the Eighth International Conference on AIDS; July 21, 1992; Amsterdam, the Netherlands. Abstract PoB 3894.

²¹⁷ Hurley S, Kaldor J, Carlin J, Gardiner S, Evans D, Choudros P, et al. The usage and costs of health services for HIV infection in Australia. *AIDS* 1995; 9:777-85.

²¹⁸ Beck E, Kennelly J, Mckevitt C, Whitaker L, Wadsworth J, Miller D, et al. Changing use of hospital services and costs at a London AIDS referral centre, 1983-1989. *AIDS* 1994; 8:367-77.

En 1986, se publicó el primer cálculo de coste de atención sanitaria relacionado con VIH recogido por el CDC. La cifra de 147.000\$ para el coste de atención de un paciente con SIDA en el hospital causó temores de que la epidemia sobrepasara las posibilidades del sistema de atención sanitaria.²¹⁹ Sin embargo, poco después fue publicado en San Francisco un modelo que sostenía una gran diferencia en dicho coste, siendo 27.571\$²²⁰. El estudio del CDC tenía lagunas metodológicas y se le atribuye un cálculo erróneo ya que consideraba excesivamente los costes de hospitalización y el cálculo era aproximadamente tres veces superior a la obtenida en el estudio dirigido por Scitovsky.

En el estudio de Paltiel y Kaplan, el *coste por paciente/año con ZDV es de 1.000\$* y el coste por test de VIH es de 10\$^{221,222,223,224}. Simpson y colaboradores calcularon el coste anual del tratamiento con ZDV, DDC y DDI y fue de 3.289\$, 3.161\$ y 2.398\$, respectivamente²²⁵.

Por otro lado, Hellinger lo cuantificó en *4.060\$ en 1991* que extrapoladas a 1995 ascendieron a *4.576'43\$ coste medio anual por paciente*; también se calculó que el coste anual de tratamiento medio, incluyendo la atención médica, visitas al hospital, medicamentos y cuidado en el hogar, para personas con infección de VIH/SIDA era de 10.000\$²²⁶. En 1997, se consiguió *un coste medio por paciente/año de tratamiento de 5.019'24\$*²²⁷ y en 1998 el equipo de Bozzette calculó que los gastos directos anuales para la atención de pacientes era aproximadamente 22.200\$ por paciente al año²²⁸.

²¹⁹ Hardy A, Rauch K, Echenberg D, Morgan W, Curran J. The economic impact of the first 10.000 cases of acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *JAMA* 1986; 255:209-11.

²²⁰ Scitovsky A, Cline M, Lee P. Medical care costs of patients with AIDS in San Francisco. *JAMA* 1986; 256: 3103-6.

²²¹ Yarchoan R, Mitsuya H, Broder S. AIDS therapies. In: The science of AIDS: readings from Scientific American Magazine. New York: W.H. Freeman, 1989:85-99.

²²² Volberding P, Lagakos S, Koch M. Safety and efficacy of zidovudine in asymptomatic HIV infected individuals with less than 500 CD4+ cells/mm³. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-9.

²²³ Pascal A. Conceptual issues in assessing the economic effects of the HIV epidemic. *Health Policy* 1989, 11: 105-13.

²²⁴ Weinstein M, Graham J, Siegel J, Fineberg H. Cost-effectiveness analysis of AIDS prevention programs: concepts, complications, and illustrations. In: Turner CF, Miller HG, Moses LE, eds. AIDS, sexual behavior and intravenous drug use. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989: 471-99.

²²⁵ Simpson K, Shakespeare A, Oleksy I, Hatziandreu E. Cost effectiveness antiviral therapy with AZT in combination with DDC for AIDS patients in the United States with CD4 counts <300 per mm³ (Poster). IX th International Conference on AIDS, Berlin, June 3, 1993.

²²⁶ Hellinger F. Forecasts of the cost of medical care for persons with HIV: 1992-1995. *Inquiry* 1992, 29: 356-65.

²²⁷ Nykamp D, Candace W, Lago M, Parham D, Fernandez E. Cost of medication therapy in ambulatory HIV-infected patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31:303-7.

²²⁸ Bozzette S, Berry S, Duan N, Frankel M, Leibowitz A, Lefkowitz D, et al. The care of HIV-infected adults in the United States. *N Engl J Med* 1998; 339: 1897-904.

En los resultados de la presente tesis los costes medios anuales de la atención sanitaria por paciente en el año 1999 fueron de 1.201.718 ptas (7.223,25 euros), en este valor se incluye los costes de atención médica hospitalaria, visitas al hospital y medicación; se calculan solamente los costes directos anuales asociados a la atención integral del paciente.

Los cálculos de la atención sanitaria para pacientes con SIDA iban de 20.000\$ hasta 147.000\$ por año, mucha de esta atención tiene lugar durante la hospitalización, frecuentemente de larga duración²²⁹⁻²³².

Aunque las comparaciones con los resultados alcanzados en otros países son difíciles de establecer, cabe destacar que los valores de costes totales de tratamiento de los casos de VIH/ SIDA obtenidas por Hay y colaboradores para EEUU son de dos a cuatro mil millones de dólares en 1991 (entre 270.000 y 540.000 millones de pesetas; 1.622,90 y 3.245,82 euros)²³³. Herlitz y Brorsson obtuvieron 313 millones de coronas suecas (unos 5.500 millones de ptas; 33.059.242,16 euros) para 1987²³⁴. Sin embargo, estos resultados no son comparables ya que ni la metodología ni el período contemplado son iguales.

En los resultados de esta tesis cabe destacar el coste total de tratamiento antirretroviral en el año 1999 donde se alcanzan valores de 37.176 millones de pesetas (223.458.578,03 euros), correspondiendo al coste total invertido en la población infectada de España que ascendía a 30.936 pacientes infectados VIH/ SIDA.

Los resultados de Antoñanzas y colaboradores de costes anuales por cada caso de SIDA son de 2.975.000 pesetas (17.882,04 euros)¹⁸¹, son valores similares a las apuntadas por otros estudios que sitúan dicho valor en torno a los 25.000-30.000 dólares (3.250.000-3.900.000 ptas; 19.535,01- 23.442,01 euros) por cada caso de SIDA^{235, 236}.

²²⁹ Andrulis D, Beers V, Bentley J, Gage L. The provision and financing of medical care for AIDS patients in U.S. public and private teaching hospitals. *JAMA* 1987; 258: 1343-6.

²³⁰ Solomon D, Hogan A, Bouknight R, Solomon C. Analysis of Michigan Medicaid costs to treat HIV infection. *Public Health Rep* 1989; 104: 416-24.

²³¹ Hiatt R, Quesenberry C, Selby J, Fireman B, Knight A. The cost of acquired immune deficiency syndrome in Northern California. *Arch Intern Med* 1990; 150: 833-8.

²³² Bennet C, Cvitanic M, Pascal A. The costs of AIDS in Los Angeles. *J AIDS* 1991; 4: 197-203.

²³³ Hay J, Osmond D, Jacobson M. Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States. *J AIDS* 1998; 1: 466-85.

²³⁴ Herlitz C, Brorsson B. The AIDS epidemic in Sweden: estimates of costs, 1986, 1987 and 1990. *Scand J Soc Med* 1989; 17: 39-48.

²³⁵ Drummond M, Davies L. Economic evaluation of programmes for AIDS and HIV infection: methodological issues. En: Schwefel D, Leidi R, Rovira J, Drummond M, editores. *Economic aspects of AIDS and HIV infection*. Berlin: Springer Verlag, 1990; 107-17.

En el estudio de Santín y colaboradores obtuvieron que el coste anual medio por paciente fue de 1.571.900 pesetas (9.448,33 euros), correspondiendo el 67'5% (1.060.700 ptas; 6.375,62 euros) a la hospitalización. Con respecto a la vía de transmisión, los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) tuvieron un coste de 1.319.506 ptas (7.931,25 euros) frente a 2.257.645 ptas (13.570,19 euros) para homo/bisexuales y 2.249.208 ptas (13.519,47 euros) para heterosexuales, a expensas de un menor coste de hospitalización, de asistencia ambulatoria y de hospitalización de día²³⁷. El coste anual total por paciente/ año se sitúa en cifras muy similares a las de otros estudios de la Unión Europea²³⁸ y los EEUU^{239,240}. Los 23.244 ecus del estudio encabezado por Santín para los pacientes con SIDA está dentro de los límites extremos de los 18.500 ecus de Borleffts et al¹⁸² y los 40.000 de Paporizos et al.²⁴¹

En la presente tesis el coste anual medio por paciente se sitúa dentro del mismo orden que los anteriores llegando a 1.201.718 ptas (7.223,25 euros) en el año 1999 y de 1.313.443 ptas (7.894,81 euros) en el 1998.

Tomando en conjunto los datos europeos, la media de hospitalización por paciente/año fue de 69 días²³⁸, muy superior a los 38.6 días de estudios americanos; estas diferencias se deben a que en EEUU dispone de infraestructura sanitaria que posibilita hospitalizaciones más cortas y menos reingresos^{220, 239, 240}. En nuestro estudio la media de días de ingreso hospitalario por paciente es de 21,39 en el año 1996; teniendo en cuenta que el paciente VIH ingresa anualmente una ó dos veces, se pueden llegar a alcanzar valores similares a los estudios americanos. Durante el año 1998 la media de días de ingreso hospitalario descendió a 18,94 y en 1999 a 12,05 días.

Empleando ZDV como monoterapia en el tratamiento antirretroviral para pacientes VIH, se calculó el coste medio de por vida alcanzando valores de 75.000\$ en el estudio de Paltiel²¹² y 93.000\$ según el estudio de Messori²⁰.

²³⁶ Bloom D, Carliner G. The economic impact of AIDS in the United States. *Science* 1988; 239: 604-9.

²³⁷ Santín M, Rovira J, Capdevila O, Podzamczar D, Corbella X, Gudiol F. Estimación de los costes de la asistencia sanitaria a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de Cataluña. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 429-32.

²³⁸ Tolley K, Gyldmark M. A standarised costing framework for HIV/ AIDS hospital care in the European Union. A report to the European Union Directorate General V: employment, industrial relations and social affairs. 1995.

²³⁹ Seage G, Landers S, Lamb G, Epstein A. Effect of changing patterns of care and duration of survival on the cost of treating the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Public Health* 1990; 80: 835-9.

²⁴⁰ Bennet C, Pascal A, Cvitanic M, Graham V, Kitchens A, De Hovitz J. Medical care costs of intravenous drug users with AIDS in Brooklyn. *J AIDS* 1992; 5: 1-6.

Con un coste medio de por vida de 93.000\$ por paciente VIH tratado con monoterapia con ZDV, la relación absoluta de C/E total es 36.980\$ por año de vida, mientras que la relación de coste-utilidad C/U total es de 47.112\$ por año de vida.

En este estudio farmacoeconómico se obtiene que el coste medio de por vida de tratar a un paciente VIH/SIDA es de 18.391.697 ptas (110.548,28 euros). Se obtiene una relación más coste efectiva de la intención de tratar en la era post-HAART que en la era de la monoterapia y biterapia (1º semestre de 1996). La relación absoluta de C/E total es de 74.594 ptas (448,37 euros) por año de vida con tratamiento en el 1999 frente a 243.773 ptas (1.465,26 euros) por año de vida antes de la aparición de los inhibidores de la proteasa.

Las relaciones de coste-efectividad tienden a no ser favorables en el caso de enfermedades crónicas puesto que la gestión-SIDA es compleja y cara. En estas poblaciones crónicas la relación coste-efectividad tiende a ir en aumento debido a la completa atención médica más la medicación concomitante. El cálculo de la eficacia comparativa derivada de los estudios de ACE relacionados con el SIDA puede variar según las elecciones de metodología, el lugar del tratamiento y composición de la población del paciente pero todos los análisis de coste-efectividad (ACE) y los de coste-utilidad (ACU) tienen una proporción menor de 50.000\$ por año de vida²⁴².

En otros cálculos modelados del estudio de Hurley et al se obtuvieron costes de atención sanitaria de por vida directamente relacionados con la infección de VIH de **94.726\$** y **87.800\$**²¹⁴.

Los cálculos de los costes de por vida calculados para tratar a personas con infección VIH/SIDA ha subido constantemente a lo largo de los años, superando los 100.000\$
169,243,244,245

²⁴¹ Paporizos V. Study on the economic cost of hospital care for AIDS patients in Greece. Doctoral thesis. University of Athens. Athens, 1992.

²⁴² Simpson K. Design and assessment of cost-effectiveness studies in AIDS populations. *J AIDS* 1995;10: 28-32.

²⁴³ Green J, Arno P. The medicization of AIDS. *JAMA* 1990; 264: 1261-6.

²⁴⁴ Scitovisky A. Studying the cost of HIV-related illnesses: reflections on a moving target. *Milbank Q.* 1989; 67: 318-44.

En 1991, utilizando los datos de costes del estudio ACSUS (Estudio de Utilización de Servicios y Costes) y los cálculos de tiempo de vida media en cada fase VIH/SIDA del estudio SFMHS (Estudio de salud de los hombres de San Francisco), se pudo calcular que el **coste de por vida** para tratar a una persona VIH desde el momento de la infección hasta su muerte es de **119.274\$** en una media de 12,38 años. El coste estimado de atención desde la infección de VIH hasta el desarrollo del SIDA (10.3años) fue de 50.174\$, mientras que el coste estimado desde el desarrollo del SIDA hasta la muerte es de aproximadamente 69.000\$ (65.250\$-72.950\$) en un periodo de 25 meses (2.08)²⁴⁶.

En nuestro estudio de coste-efectividad de la terapia ART se calculó que el coste de por vida para tratar a un paciente VIH era de 18.391.697 ptas (110.548,28 euros) con una supervivencia media de 16,11 años. Comparando este último estudio con el SFMHS se puede apreciar que dicho coste es marcadamente inferior considerando un margen mayor de años de vida.

En el estudio de Moore y Chaisson se toma en cuenta la clasificación de costes por estratificación de cuentas de CD4 y se obtiene que los costes de por vida para tratar a un paciente infectado de VIH presentando una media de CD4>500 cel/mm³ son de **133.500\$** a lo largo de 8.3 años de vida¹⁷⁰.

En el informe del Hospital Johns Hopkins se estratificó el coste directo por mes de atención sanitaria en pacientes VIH/SIDA según las cuentas de CD4 (cel/mm³) donde el coste medio por paciente era de 1.015\$ con CD4>500 cel/mm³, 1.124\$ cuando los CD4 estaban entre 201-500, 1.201\$ entre 51-200 y 2.436\$ si los CD4 <50 cel/mm³. Llegando a proporciones de coste medio total mensual de 1.508\$ sin tener en cuenta la estratificación de cuentas de CD4 donde: el coste medio mensual de paciente interno es de 858\$, el coste de paciente externo 228\$¹⁷⁰.

Existen otros estudios relevantes que proporcionaron cálculos directos de la duración de fases basándose en los modelos de historia natural^{247,248,249}.

²⁴⁵ Hellinger F. Forecasting the medical care costs of the HIV epidemic:1991-1994. *Inquiry* 1991; 28: 213-25.

²⁴⁶ Hellinger F. The lifetime cost of treating a person with HIV. *JAMA* 1993; 270:474-8.

²⁴⁷ Longini I, Clark W, Gardner L, Grundage J. The dynamics of CD4 T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modeling approach. *J AIDS Hum Retrovirol* 1991; 4: 1141-7.

²⁴⁸ Lange N, Carlin B, Gelfand A. Hierarchical Bayes models for the progression of HIV infection using longitudinal CD4 T-cell numbers. *J Am Stat Assoc* 1992;87: 615-26.

²⁴⁹ Taylor J, Tan S, Detels R, Giorgi J. Applications of a computer simulation model of the natural history of CD4 T-cell number in HIV-infected individuals. *AIDS* 1991; 5: 159-67.

El perfil del coste directo del SIDA varía dependiendo de la etapa de la enfermedad ya que la primera fase de la enfermedad es una entidad farmacoeconómica diferente de la última etapa²⁵⁰.

En el análisis encabezado por Hurley se tuvieron en cuenta los altos costes de la atención justo antes de la muerte. El coste medio sin descontar de la atención en la fase de SIDA es de 84.641\$. Los costes mensuales en la etapa no terminal tenían una media aproximada de 4.500\$. Sin embargo, los costes mensuales medios eran mucho más elevados en la fase terminal del SIDA: 8.700\$ para el tercer mes antes de la muerte, 11.700\$ para el penúltimo mes antes de la muerte y casi 16.000\$ en el último mes²¹⁴.

También se han analizados en otros estudios los costes mensuales en los seis meses inmediatamente anteriores a la muerte llegando a una media de 4.600\$¹⁷⁰.

En otros estudios se predijo que el coste del tratamiento en términos nominales desde un diagnóstico de SIDA hasta la muerte era de 57.000\$ en el 1988, 75.000\$ en 1990, 85.333\$ en 1991 y 102.000\$ en 1992²⁴⁶.

Para un paciente diagnosticado en el momento de la seroconversión aproximadamente un 50% del coste de tiempo de vida era para medicación y un 27% era para días de hospital, mientras que para un paciente diagnosticado en el momento en el que ocurría el SIDA los medicamentos que presentaban un 36% del coste y los días de hospital era de un 52%²¹⁴.

Los análisis de coste-efectividad determinan la diferencia en costes totales y la diferencia en gastos sanitarios entre una intervención y una alternativa²⁵¹.

En nuestro análisis de coste-efectividad se ha hecho un trabajo exhaustivo explicando los costes médicos y los ahorros médicos, pero también se hubiese necesitado tener en cuenta los recursos que se han ignorado tradicionalmente debido a la dificultad de asignación de un valor monetario, como es el tiempo de los pacientes y familia y para recursos no médicos. Los análisis que ignoran estos recursos pueden distorsionar los resultados de las comparaciones

²⁵⁰ Drummond M, Davies L. Treating AIDS: the economic issues. *Health Policy* 1988; 10: 1-19.

²⁵¹ Weinstein M, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1997; 296: 716-21.

entre intervenciones y hacen que algunas de éstas parezcan más coste-efectivas que verdaderamente lo son ²⁵².

Los análisis de coste-efectividad también necesitan explicar los beneficios de salud de forma más completa, utilizando años de vida ajustado a la calidad y reconociendo los beneficios, así como los costes que se salen del sector médico.

Una de las limitaciones de esta investigación es que no se han incluido los costes para tratar los efectos adversos causados por los tratamientos antirretrovirales. La elección de ignorar los efectos adversos de cualquier fármaco no introduce ningún desequilibrio específico porque en el estudio se incluían todos los antirretrovirales en la variedad de pacientes con diferentes combinaciones que se estaban comparando. El desequilibrio de estos cálculos de costes se podría ver afectado negativamente en cuanto a los resultados farmacoeconómicos del tratamiento triple ya que en la investigación no se tomó en cuenta los costes de morbilidad reducida en el grupo de tratamiento triple y habría que haber considerado que la terapia triple antirretroviral reduce las infecciones oportunistas y a su vez disminuye los costes de morbilidad. Este último desequilibrio es más serio y posiblemente habrá empeorado el perfil económico del tratamiento triple observado en este estudio.

Un punto importante de esta investigación farmacoeconómica es que la población de estudio se sitúa en una fase avanzada de la infección VIH/SIDA por lo tanto este estudio no está diseñado para evaluar el perfil farmacoeconómico de tratamientos empezados en fases más tempranas de la infección porque se hubieran requerido datos bastante diferentes.

En la presente tesis se consideraron todos los tratamientos disponibles para la infección de VIH/ SIDA incluyendo desde la alternativa más simple y más barata (ZDV, 21.870 ptas; 131,45 euros) hasta las más caras dentro de los tratamientos de combinación (RTV+IDV+3TC+EFV, 165.001 ptas/ 991,78 euros; RTV+IDV+D4T+EFV, 163.837 ptas/ 984,79 euros; RTV+IDV+D4T+ABC, 158.013 ptas/ 949,78 euros; NFV+3TC+D4T+ EFV, 148.042 ptas/ 889,85 euros; NFV+DDI+D4T+ EFV, 147.663 ptas/ 887,56 euros). Es probable que las elecciones intermedias entre estas alternativas extremas puedan tener un perfil intermedio en términos de coste y de efectividad.

²⁵² Russell L. Prevention and Medicare costs. *N Engl J Med* 1998; 339: 1158-60.

Los estudios farmacoeconómicos a largo plazo que no emplean un análisis de por vida sufren un desajuste en los resultados en términos de coste-efectividad y coste-utilidad dependiendo de la duración del seguimiento de las pruebas clínicas incluidas en el estudio. Por ejemplo, en el caso de pacientes que se someten a cirugía oncológica²⁵³ los costes se concentran en el primer año del seguimiento pero el beneficio de supervivencia se extiende en un periodo de décadas, por lo contrario en un análisis farmacoeconómico truncado a uno/dos años se sobrestiman los costes y se subestima la efectividad y por lo tanto la relación de C/E que resulta está desequilibrada de alguna forma. En las situaciones en las que tanto los costes y los beneficios se extienden a largo plazo están sujetas a un menor desequilibrio.

Otro desajuste viene de la falta de ajuste de las variaciones de los precios de los medicamentos a lo largo del tiempo; sin embargo este análisis se refiere a los costes de medicación en los correspondientes años sucesivos.

Cada vez hay más evidencia de que existe un descenso sustancial en la calidad de vida de estos pacientes a medida que progresan de la infección asintomática a la fase sintomática. Algunos estudios han demostrado una caída de más de un 30% en la salud general y el bienestar para pacientes que pasaron a tener SIDA^{254,255}.

El presente análisis de coste-efectividad de la terapia antirretroviral simplemente ha buscado obtener más conocimiento sobre las características farmacoeconómicas de estos fármacos en paralelo al desarrollo de la investigación clínica.

Las aproximaciones terapéuticas tienen que estar puestas al día así como los nuevos datos o la nueva información sobre los efectos clínicos. La nueva información disponible sobre la patogénesis de VIH, de la monitorización de la carga viral y el impacto de los regímenes de medicación antirretroviral potentes han salido a la luz desde la publicación de

²⁵³ Messori A, Becagli P, Trippoli S, Tendi E. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1373-9.

²⁵⁴ Lubeck D, Fries JF. Health status among persons infected with human immunodeficiency virus. *Med Care* 1993; 31: 269-76

²⁵⁵ Gelber R, Lenderking W, Cotton D, Cole B, Fischl M, Goldhirsch A. Quality-of-life evaluation in a clinical trial of zidovudine therapy in patients with mildly symptomatic HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 961-6.

las recomendaciones de terapia ART de julio de 1996²⁵⁶, publicadas por la Sociedad Internacional del SIDA en EEUU. Estos desarrollos han llevado al panel a la constante revisión y reevaluación continua.

La mayor parte de programas económicos han sido iniciados en la completa ausencia de cualquier tipo de análisis que apoyase el coste-efectividad y su potencial impacto sobre la epidemia²⁵⁷. La cada vez mayor presión presupuestaria sobre el sistema de atención sanitaria y el actual debate acerca de si es apropiado o no proporcionar más fondos para la prevención del SIDA y la investigación, señalan la necesidad de informar el proceso de formación de política con un análisis y una evaluación mucho más cuidadosa y completa. El marco de este ACE de la terapia ART responde a esta necesidad.

En este trabajo se han considerado sólo los costes directos personales del tratamiento de SIDA en el cálculo del coste de por vida. Estos son los costes que se pueden atribuir al cuidado, atención y tratamiento de un paciente concreto. No se ha presumido en decir que se han cubierto todos los costes relevantes de un caso de SIDA, al contrario se ha negado categóricamente.

Asimismo, en este estudio se ha elegido limitar el cálculo a los costes directos por las siguientes razones: En primer lugar porque son los únicos costes cuyo orden de magnitud generalmente no se discute ya que existe una polémica tremenda alrededor de la justificación económica de otros componentes del coste (costes intangibles e indirectos)²⁵⁸. En segundo lugar porque se ha querido evitar argumentos sobre el valor de la vida, más bien se adopta una disciplina de recuperación del dinero invertido por lo que se sopesa este coste frente la evaluación de los beneficios indirectos e intangibles. Se han ofrecido argumentos similares por ejemplo por Berwick y colaboradores en el test de screenig de colesterol pediátrico²⁵⁹, en

²⁵⁶ Carpenter C, Fischl M, Hammer S, Hirsch M, Jacobsen D, Katzenstein D. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society- USA Panel. *JAMA* 1997; 277:1962-9.

²⁵⁷ Brandeau M, Lee H, Owens D, Sox C, Wachter R. Policy analysis of human immunodeficiency virus screenign and intervention: a review of modeling approaches. *AIDS Publ Policy J* 1991; 5: 119-31.

²⁵⁸ Oliva J. La evaluación de los costes indirectos en la evaluación sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 15-21.

²⁵⁹ Berwick D, Cretin S, Keeler E. Cholesterol, children, and heart disease: an analysis of alternatives. New York: Osford University Press, 1980.

el contexto de prevención de VIH y otros casos de Kaplan^{260,261,262} y en el modelo de análisis de coste-efectividad de terapia con ZDV.

Los increíbles costes del SIDA se deben a la inclusión de costes indirectos asociados con la muerte prematura y la incapacidad de individuos jóvenes y productivos. Una variedad de técnicas de cálculo pone este cálculo entre 350.000\$ y 4.4 millones \$ por caso^{236,263,264}.

Se ha llegado a la conclusión que incluso asumiendo la opción más pesimista en cuanto a la evaluación de los costes indirectos e intangibles, la terapia con ZDV es coste-efectiva incluso por encima de 151.000\$ por caso de SIDA²¹².

Predicciones anteriores han indicado que el coste de tratar a una persona con SIDA siguió subiendo. Los incrementos del coste se han asociado principalmente a las hospitalizaciones de pacientes internos y con el mayor tiempo de supervivencia²⁶⁵. Con el estudio de Hellinger en 1993, se ha demostrado que el coste total ha disminuido como resultado de una reducción en el uso de servicios hospitalarios para pacientes externos.

Según Hoog y colaboradores, el coste de la terapia HAART supondría en África un coste por capita de 40\$ / año, y por lo contrario en países con menor prevalencia de SIDA, como es el caso de Europa, aproximadamente 2\$ / año²⁶⁶.

En un estudio dirigido por Montaner sobre el coste de la terapia triple en adultos en países de América se llegó a calcular que a Haití (el país más pobre de la zona) le correspondía en gasto de medicación un 18% del producto nacional bruto del país (PNB), seguido de La Guayana con un 2.64% y Honduras con un 2.44%. El resto de la mayoría de los

²⁶⁰ Kaplan E. Can bad models suggest good policies? Sexual mixing and the AIDS epidemic. *J Sex Res* 1989; 26: 301-14.

²⁶¹ Kaplan E. An overview of AIDS modeling. In: Leviton L, Hegedus A, Kubrin A, eds. Evaluating AIDS prevention: contributions of multiple disciplines. New directions for program evaluation, no. 46. San Francisco: Jossey-Bass, 1990: 23-36.

²⁶² Kaplan E, Lee Y. How bad can it get? Bounding worst case endemic heterogeneous mixing models of HIV/AIDS. *Math Biosci* 1990; 99: 157-80.

²⁶³ Hay J. Econometric issues in modeling the costs of AIDS. *Health Policy* 1989; 11: 125-45.

²⁶⁴ Scitovsky A, Rice D. Estimates of the direct and indirect costs of acquired immune deficiency syndrome in the United States: 1985, 1986, and 1991. *Publ Health Rep* 1987; 102: 5-17.

²⁶⁵ Weiss P, Kennedy C, Wallace M, Nguyen M, Oldfield E 3 rd. Medication costs associated with the care of HIV-infected patients. *Clin Ther* 1993; 15: 912-6.

²⁶⁶ Hoog R, Craib K, Weber A. One world, one hope: The cost of making antiretroviral therapy available to all nations (Abstract 42283). 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998.

países de las Américas les corresponde unos valores menores de un 1% del PNB, como por ejemplo México (430\$ millones), Brasil (1.1\$ millones), Ecuador, Cuba, Perú, Colombia y Jamaica²⁶⁷.

A pesar de que el hecho de que la enfermedad de VIH parece exacerbar muchas dificultades inherentes en la mayoría de los análisis de coste-efectividad, es bastante posible producir datos farmacoeconómicos de buena calidad. Esta enfermedad es una epidemia con características insólitas que hacen que sea un reto para el análisis farmacoeconómico. Las dificultades metodológicas que se discuten incluyen estrategias para poderse enfrentar al efecto de tener unos casos de alto coste y para resumir la efectividad. Las ventajas y desventajas de medidas diferentes de efectividad como el estado de salud, la calidad de vida y la utilidad en el ámbito de la enfermedad de VIH, así como la instalación de medidas para enfrentarse a la muerte²⁶⁸.

Este estudio ha pretendido clarificar la problemática de la medición epidemiológica y de la valoración económica de la infección por el VIH incorporando supuestos sobre variables clínicas para facilitar el cálculo sobre su repercusión económica. Ello constituye un instrumento útil para la planificación sanitaria.

En un futuro el coste de la terapia antirretroviral en el manejo del VIH probablemente no permanecerá estable debido a la introducción de nuevos agentes antirretrovirales y, consecuentemente, a un mayor uso de terapias de combinación con múltiples fármacos y un incremento de la supervivencia.

A medida que va cambiando la dinámica de la enfermedad VIH/SIDA los farmacéuticos debemos esperar que nuestro papel varíe con el tiempo, asemejándose al modelo de tratamiento de enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes²⁶⁹.

²⁶⁷ Montaner J, Hogg R, Weber A, Anis A, O'Shaughnessy M, Shechter M. The cost of triple-drug anti-HIV therapy for adults in the Americas. *JAMA* 1998; 279: 1263-64.

²⁶⁸ Bozzete S. Specific considerations for cost-effectiveness studies in AIDS. *J AIDS* 1995;10: s23-7.

²⁶⁹ Selwyn P, Goulet J, Molde S, Constantino J, Fennie K, Wetherill P, et al. HIV as a chronic disease: implications for long-term care at an AIDS-dedicated skilled nursing facility. *J Urban Health* 2000; 77: 187-203.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Se obtiene una relación más coste efectiva de la intención de tratar a un paciente VIH/SIDA en la era post-HAART que en la era de la monoterapia y biterapia cuando los inhibidores de proteasa (IP) no estaban comercializados. La relación absoluta de C/E total en el año 1996 es de 243.773 ptas (*1.465,26 euros*) por año de vida frente a 74.595 ptas (*448,37 euros*) en el año 1999 para un paciente con atención sanitaria integral.
2. En este estudio farmacoeconómico se obtiene que el coste medio de por vida de tratar integralmente a un paciente VIH/SIDA es de 18.391.697 pesetas (*110.548,28 euros*).
3. En la evolución del consumo de fármacos se convierte un modelo basado en la monoterapia y biterapia a otro nuevo modelo donde la terapia triple es la triunfadora alcanzando porcentajes en febrero de 2000 de 75,90%. Contando con la inclusión en enero de 1998 del NFV y NVP y en marzo de 1999 del EFV; el número de posibles combinaciones terapéuticas ha aumentado en un 47,4% comparando el 2º semestre de 1998 frente al 2º semestre de 1999.
4. El impacto de la terapia antirretroviral respecto a la tasa de hospitalización refleja un descenso brusco de un 61.48% de los ingresos hospitalarios de la era pre-HAART a la era post-HAART.

ANEXOS

7.1 Glosario de términos frecuentes

7.1. GLOSARIO DE TÉRMINOS FRECUENTES EN FARMACOECONOMÍA.

◆ **Análisis Coste-Beneficio:**

Técnica de evaluación económica que compara los costes y las consecuencias de varias alternativas de acción, expresados ambos generalmente en términos monetarios y en valores presentes.

◆ **Análisis Coste- Efectividad:**

Técnica de evaluación económica que compara los costes y las consecuencias de varias alternativas de acción. Los costes se expresan en términos monetarios y las consecuencias en unidades naturales. Es similar al análisis coste-beneficio, pero los beneficios, en lugar de medirse en términos monetarios, se expresan en términos de un índice homogéneo de los resultados conseguidos, ej: número de vidas salvadas o días de enfermedad evitados.

◆ **Análisis Coste- Utilidad:**

Técnica de evaluación económica que compara los costes y las consecuencias de varias alternativas de acción. Los costes se expresan en términos monetarios y las consecuencias en términos de su valor para los pacientes o calidad de vida.

◆ **Análisis de Costes:**

Técnica de evaluación económica que compara los costes de varias alternativas de acción, expresadas en términos monetarios.

◆ **Análisis de Minimización de Costes:**

Técnica de evaluación económica que compara los costes de varias alternativas de acción, expresados en términos monetarios, cuando las consecuencias de dichas alternativas son idénticas.

◆ **Análisis de Sensibilidad:**

Procedimiento que examina la respuesta de una variable a cambios en la asunción de datos inciertos, sea la incertidumbre debida al azar o al desconocimiento.

◆ **Análisis Transversal:**

Proceso que considera el efecto de una acción en otras acciones o condiciones fuera del sector en el que la acción tiene lugar. (Ej: Reducción de costes en un sector que aumenta los costes en otros sectores o reduce el valor de los resultados en el espectro total de actividades).

◆ **AVAC (Años de vida ajustados por calidad):**

El producto de los años de vida en un estado de salud determinado por el índice de salud correspondiente a dicho estado (QUALY e índice de Salud).

◆ **Beneficio Incremental o Marginal:**

Beneficio adicional resultante de aumentar la tasa o volumen de una actividad. Matemáticamente, es la primera derivada del beneficio respecto a la variable en cuestión.

◆ **Contención de costes:**

Proceso de control de los gastos sanitarios dentro de un límite o rango predeterminado a través de presupuestos limitados u otro tipo de medidas.

◆ **Coste:**

Valor monetario de los recursos necesarios para producir un producto o servicio. Consumo de un recurso.

◆ **Coste Directo:**

Coste atribuible en su totalidad al servicio en cuestión.

◆ **Coste Fijo:**

Coste que no varía con la cantidad de resultado obtenido a corto plazo.

◆ **Coste Incremental ó Marginal:**

Coste adicional derivado de aumentar la tasa o volumen de una actividad. Coste adicional de producción de una unidad más. Matemáticamente, es la primera derivada del coste respecto a la variable en cuestión.

◆ **Coste Indirecto:**

Coste compartido por varios servicios (gastos de administración, instalaciones, etc.).

◆ **Coste Variable:**

Coste que varía con la cantidad de resultado obtenido.

◆ **Descuento:**

Procedimiento para reducir las fluctuaciones de los costes o beneficios que ocurren en tiempos distintos a una medida común, mediante el uso de una tasa de descuento apropiada (valor presente).

◆ **Economía de la Salud:**

Aplicación de la teoría económica a los fenómenos y problemas relacionados con la Salud. Incluye campos como: Significado y medida del estado de Salud,

producción y demanda de Salud y servicios sanitarios, análisis de mercado de servicios sanitarios, financiación, seguros sanitarios, análisis coste-efectividad y coste-beneficio, coste de la enfermedad, selección de opciones, planificación y asignación de recursos, economía de las industrias suministradoras, economía del Hospital, métodos de remuneración del personal sanitario, determinantes de las desigualdades en Salud y en la utilización de servicios sanitarios, etc.

◆ **Efectividad:**

Valor clínico de una determinada tecnología, o tratamiento, establecido en la práctica clínica real. Lleva implícitos los conceptos de eficacia y aceptación (producción en términos económicos).

◆ **Eficacia:**

Beneficio o utilidad para el individuo de servicio, tratamiento, medicamento o medida preventiva o de control que se le aplica.

◆ **Eficiencia:**

En sentido restrictivo, minimización del coste de oportunidad necesario para obtener un resultado determinado o maximización de los resultados obtenidos a partir de un determinado *coste de oportunidad*.

◆ **Especificidad:**

Probabilidad de que el resultado de un test o procedimiento sea negativo, cuando la enfermedad no está presente (representa un porcentaje de verdaderos negativos).

◆ **Farmacoeconomía:**

Método de investigación en Farmacia Clínica que estudia los costes y las consecuencias del uso de los medicamentos en los pacientes, sistemas sanitarios y sociedad, aplicando los métodos de la evaluación económica.

◆ **Índice de Salud:**

Puntuación numérica para el estado de bienestar de un individuo. Normalmente está comprendido entre “1” o salud perfecta y “0” o muerte.

◆ **QUALY o AVAC:**

Abreviatura del término inglés “Quality Adjusted Life Years” o “Años de Vida Ajustados por Calidad” (AVAC). Es el producto de los años de vida en un estado de salud determinado por el índice de salud correspondiente a dicho estado.

◆ **Sensibilidad:**

Probabilidad de que el resultado de un test o procedimiento sea positivo cuando la enfermedad está presente (representa el porcentaje de verdaderos positivos).

◆ **Tasa de Descuento:**

Tasa de interés usada para calcular el valor presente.

◆ **Valor Presente:**

Expresión del valor corriente o inmediato en términos monetarios de los costes o ingresos que han tenido lugar en el pasado o lo harán en el futuro.

7.2 Tablas de resultados

TABLA 14

EVOLUCIÓN DE LAS COMBINACIONES DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL.
Periodo de estudio: 1996- proyección 2000

	% Pacientes con tto ART		Nº de pacientes		Nº total pac.	
	1 / 2 ART	3 ó más	1/2 ART	3 ó más		
ene-96	100	0	257	0	257	
febrero	100	0	238	0	238	AÑO 1996
marzo	100	0	250	0	250	4.290 pac
abril	100	0	244	0	244	
mayo	100	0	277	0	277	
jun-96	100	0	267	0	267	
Julio	100	0	422	0	422	
agosto	100	0	345	0	345	
septiembre	100	0	462	0	462	
octubre	100	0	473	0	473	
noviembre	88,64	11,46	486	29	515	
Diciembre	73,70	26,3	395	145	540	
ene-97	59,27	40,73	381	228	609	AÑO 1997
febrero	52,15	47,85	416	190	606	8.333 pac
marzo	49,92	50,08	303	297	607	
abril	48,53	51,47	323	255	578	
mayo	46,15	54,85	250	349	599	
jun-97	39,66	60,34	264	452	716	
Julio	37,31	62,69	277	442	729	
ago-97	39,66	60,34	246	473	729	
septiembre	35,66	64,34	266	479	745	
octubre	30,81	69,19	256	510	766	
noviembre	29,50	70,50	222	534	756	
Diciembre	25,30	74,70	312	510	822	
ene-98	23,82	76,38	197	637	834	AÑO 1998
Febrero	24,66	75,34	196	608	803	10.377 pac
Marzo	21,25	78,75	160	684	847	
Abril	20,61	79,39	153	685	838	
Mayo	18,48	81,52	166	678	844	
jun-98	16,13	83,87	140	719	874	
Julio	16,75	84,25	147	748	895	
Agosto	14,77	85,23	122	736	758	
Septiembre	13,35	86,65	116	753	869	
Octubre	13,66	86,34	125	819	944	
Noviembre	11,97	88,03	108	814	922	
Diciembre	12,95	87,05	119	800	919	
ene-99	11,19	88,81	105	833	938	AÑO 1999
Febrero	12,95	87,05	118	793	911	11.798 pac
Marzo	9,03	90,96	91	816	1.007	
Abril	9,00	91,00	75	902	977	
Mayo	7,80	92,20	72	924	996	
jun-99	6,10	93,90	71	923	994	
Julio	5,90	94,07	67	962	1.029	
Agosto	6,00	94,00	66	956	1.022	
Septiembre	6,33	93,67	72	939	1.011	
Octubre	5,31	94,69	62	928	990	
Noviembre	5,84	94,16	65	945	1.010	
Diciembre	5,40	94,60	65	953	1.018	
ene-00	5,69	94,31	56	963	1.019	AÑO 2000
Febrero	5,54	94,46	64	911	975	12.432 pac
Marzo	10,37	89,63	93	866	897	
Abril	17,36	82,64	184	871	1.060	
Mayo	16,44	83,56	172	874	1.046	
jun-00	16,73	83,27	162	926	1.088	
Julio	16,69	84,41	171	928	1.097	
Agosto	16,26	83,74	162	934	996	
Septiembre	17,32	82,68	181	870	1.051	
Octubre	21,36	78,64	204	887	1.091	
Noviembre	22,01	77,99	226	865	1.072	
Diciembre	24,47	75,53	264	852	1.046	
TOTAL			11.828	34.356	46.184	

TABLA 15. CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES.

	AZT	3TC	DDC	D4T	DDI	IDV	RTV	SQV	NFV	NVP	EPV	ABC	N°tot
ene-96	209		27		168								248
jun-96	233		39		203								273
ene-97	379	251	66	236	279	174	36	61					609
jun-97	328	458	67	384	157	245	72	117					716
ene-98	243	616	34	568	187	446	121	158	14	32			834
jun-98	219	661	32	613	195	426	123	185	113	88			874
oct-98	218	652	19	667	274	364	114	196	208	195			943
dic-98	174	562	16	679	350	335	85	161	236	253			919
ene-99	187	572	16	690	361	335	93	148	244	261			938
feb-99	126	548	13	683	316	294	89	145	257	276			911
mar-99	185	593	13	770	359	309	101	141	298	325	105		1007
abr-99	162	569	11	751	351	271	83	123	291	317	129		977
may-99	153	570	10	783	396	276	98	123	288	335	169		996
jun-99	147	564	9	795	382	232	81	104	301	343	214		994
jul-99	164	565	9	817	423	228	83	109	283	366	250		1029
ago-99	154	523	10	727	364	189	65	93	257	311	255		927
sep-99	168	555	8	793	414	203	83	100	289	337	272		1011
nov-99	183	562	8	775	406	173	83	91	277	329	312		1010
dic-99	176	583	5	802	405	175	86	117	290	339	304		1018
ene-00	184	631	7	879	405	167	101	122	315	351	350	37	1019
feb-00	171	600	5	813	390	155	88	109	300	316	334	49	975
mar-00	159	507	2	715	470	118	113	102	262	309	282	93	897
abr-00	188	594	6	823	373	157	127	105	275	335	337	149	1060
may-00	179	588	5	774	368	144	142	139	275	335	335	186	1046
jun-00	179	612	5	854	414	124	139	114	280	360	346	185	1088
jul-00	176	612	1	880	499	136	126	114	265	380	370	223	1097
ago-00	152	526	4	760	441	101	126	95	229	320	297	186	996
sep-00	151	528	2	780	480	100	129	93	214	319	326	209	1045
oct-00	172	572	2	797	518	117	123	82	217	335	337	270	1091
nov-00	160	534	2	765	515	81	114	86	198	325	314	276	1072
dic-00	153	516	0	725	513	76	94	66	179	300	322	247	1046

NRTI	NRTI	PI
AZT	NVP	IDV
3TC	EFV	RTV
DDC		SQV
D4T		NFV
DDI		
ABC		

	AZT	3TC	DDC	D4T	DDI	IDV	RTV	SQV	NFV	NVP	EPV	ABC	N°total pac.
ene-96	84,3		10,9		67,7								248
jun-96	85,3		14,3		74,4								273
ene-97	62,2	41,2	10,8	38,8	45,8	28,6	5,91	10,0					609
jun-97	45,8	64,0	9,4	53,6	21,9	34,2	10,1	16,3					716
ene-98	29,1	73,9	4,1	68,1	22,4	53,5	14,5	18,9	1,7	3,8			834
jun-98	25,1	75,6	3,7	70,1	22,3	48,7	14,1	21,2	12,9	10,1			874
oct-98	23,1	69,1	2,0	70,7	29,1	38,6	12,1	21,0	22,1	20,7			943
dic-98	18,9	61,2	1,7	73,9	38,1	36,5	9,2	17,5	25,7	27,5			919
ene-99	20	61,0	1,7	73,6	38,5	35,7	9,9	15,8	26,0	27,8			938
feb-99	13,8	60,2	1,42	75,0	34,7	32,3	9,8	15,9	28,2	30,3			911
mar-99	18,4	58,9	1,29	76,5	35,7	30,7	10,0	14,0	29,6	32,3	10,4		1007
abr-99	16,6	58,2	1,12	76,9	35,9	27,7	8,5	12,6	29,8	32,4	13,2		977
may-99	15,4	57,2	1	78,6	39,8	27,7	9,8	12,3	28,9	33,6	17,0		996
jun-99	14,8	56,7	0,9	80,0	38,4	23,3	8,1	10,5	30,3	34,5	21,5		994
jul-99	15,9	54,9	0,9	79,4	41,1	22,2	8,1	10,6	27,5	35,6	24,3		1029
ago-99	16,6	56,4	1,1	78,4	39,3	20,4	7,0	10,0	27,7	33,5	27,5		927
sep-99	16,6	54,9	0,8	78,4	40,9	20,1	8,2	9,9	28,6	33,3	26,9		1011
nov-99	18,1	55,6	0,8	76,7	40,2	17,1	8,2	9,0	27,4	32,6	30,9		1010
dic-99	17,3	57,3	0,5	78,8	39,8	17,2	8,4	11,5	28,5	33,3	29,9		1018
ene-00	18,1	61,9	0,7	86,3	39,7	16,4	9,9	12,0	30,9	34,4	34,3	3,6	1019
feb-00	17,5	61,5	0,5	83,4	40,0	15,9	9,0	11,2	30,8	32,4	34,3	5,0	975
mar-00	17,7	56,5	0,2	79,7	52,4	13,2	12,6	11,4	29,2	34,4	31,4	10,4	897
abr-00	17,7	56,0	0,6	77,6	35,2	14,8	12,0	9,9	25,9	31,6	31,8	14,1	1060
may-00	17,1	56,2	0,5	74,0	35,2	13,8	13,8	13,3	26,3	32,0	32,0	17,8	1046
jun-00	16,5	56,3	0,5	78,5	38,1	11,4	12,8	10,5	25,7	33,1	31,8	17,0	1088
jul-00	16,0	55,8	0,1	80,2	45,5	12,4	11,5	10,4	24,2	34,6	33,7	20,3	1097
ago-00	15,3	52,8	0,4	76,3	44,3	10,1	12,7	9,5	23,0	32,1	29,8	18,7	996
sep-00	14,4	50,5	0,2	74,6	45,9	9,6	12,3	8,9	20,5	30,5	31,2	20,0	1045
oct-00	15,8	52,4	0,2	73,1	47,5	10,7	11,3	7,5	19,9	30,7	30,9	24,7	1091
nov-00	14,9	49,8	0,2	71,4	48,0	7,6	10,6	8,0	18,5	30,3	29,3	25,7	1072
dic-00	14,6	49,3	0,0	69,3	49,0	7,3	9,0	6,3	17,1	28,7	30,8	23,6	1046

TABLA 16

BASE DE DATOS. PROGRAMA SPSS 7.5. COSTES MEDIOS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES.

FECHA	PAC 1,2	PAC 3...	Nº 1,2	Nº3,4,5	Nº tot	Cost 1,2	Cost 3..	Cost t	Nº terap
JAN 96	100.00	.00	257	0	257	29480	0	29480	5
FEB 96	100.00	.00	238	0	238	32884	0	32884	5
MAR 96	100.00	.00	250	0	250	35112	0	35112	5
APR 96	00.00	.00	244	0	244	32748	0	32748	5
MAY 96	100.00	.00	277	0	277	34349	0	34349	5
JUN 96	100.00	.00	267	0	267	34110	0	34110	5
JUL 96	100.00	.00	422	0	422	43481	0	43481	5
AUG 96	100.00	.00	345	0	345	38624	0	38624	5
SEP 96	100.00	.00	462	0	462	39465	0	39465	5
OCT 96	100.00	.00	473	0	473	42032	0	42032	5
NOV 96	88.54	11.46	456	59	515	37822	85606	43296	37
DEC 96	73.70	26.30	398	142	540	42251	90080	54828	52
JAN 97	59.27	40.73	361	248	609	.	.	66479	34
FEB 97	52.15	47.85	316	290	606	.	.	65006	36
MAR 97	49.92	50.08	303	304	607	.	.	72741	32
APR 97	48.53	51.47	329	349	678	.	.	76296	35
MAY 97	45.15	54.85	293	356	649	.	.	76030	38
JUN 97	39.66	60.34	284	432	716	.	.	78456	39
JUL 97	37.31	62.69	272	457	729	.	.	84342	41
AUG 97	39.58	60.42	249	380	629	46170	97170	76981	44
SEP 97	35.66	64.34	266	480	746	.	.	86974	43
OCT 97	30.81	69.19	236	530	766	.	.	84331	40
NOV 97	29.50	70.50	223	533	756	.	.	83966	38
DEC 97	25.30	74.70	213	629	842	44790	96856	83418	41
JAN 98	23.62	76.38	197	637	834	45998	97661	85458	46
FEB 98	24.66	75.34	198	605	803	43704	97626	84331	60
MAR 98	21.25	78.75	180	667	847	45437	98230	87011	78
APR 98	20.61	79.39	183	705	888	45461	98129	87275	89
MAY 98	18.48	81.52	156	688	844	46239	101829	91554	82
JUN 98	16.13	83.87	141	733	874	44199	103284	93752	93
JUL 98	15.75	84.25	141	754	895	44394	105601	95959	85
AUG 98	14.77	85.23	112	646	758	43700	104963	95911	76
SEP 98	13.35	86.65	116	753	869	42926	105464	97116	92
OCT 98	13.66	86.34	129	815	944	42474	106400	97665	108
NOV 98	11.97	88.03	108	794	902	42574	105200	97702	114
DEC 98	12.95	87.05	119	800	919	42634	103985	96041	119
JAN 99	11.19	88.81	105	833	938	39766	102376	95367	140
FEB 99	12.95	87.05	118	793	911	43224	103774	95931	119
MAR 99	9.03	90.96	91	916	1007	39612	100829	95297	145
APR 99	9.00	91.00	88	889	977	41936	97391	92396	157
MAY 99	7.80	92.20	78	918	996	39715	97125	92629	155
JUN 99	6.10	93.90	61	933	994	38981	93847	90480	136
JUL 99	5.90	94.07	61	968	1029	39487	92421	89283	139
AUG 99	6.00	94.00	56	871	927	40025	89286	86310	137
SEP 99	6.33	93.67	64	947	1011	39539	90165	86960	175
OCT 99	5.31	94.69	52	928	980	39657	89957	87288	133
NOV 99	5.84	94.16	59	951	1010	40806	103550	99885	150
DEC 99	5.40	94.60	55	963	1018	41720	105294	101859	141
JAN 00	5.69	94.31	58	961	1019	37632	141668	102406	159
FEB 00	5.54	94.46	54	921	975	37173	142184	102208	152

(CONTINUACIÓN DE LA TABLA 16)

FECHA	PAC 1,2	PAC 3...	Nº 1,2	Nº3,4,5	Nº tot	Cost 1,2	Cost 3..	Cost t	Nº terap
MAR 00	10.37	89.63	93	804	897	.	.	118731	.
APR 00	17.36	82.64	184	876	1060	.	.	113711	.
MAY 00	16.44	83.56	172	874	1046	.	.	105701	.
JUN 00	16.73	83.27	182	906	1088	.	.	102835	.
JUL 00	15.59	84.41	171	926	1097	.	.	107266	.
AUG 00	16.26	83.74	162	834	996	.	.	100135	.
SEP 00	17.32	82.68	181	864	1045	.	.	96167	.
OCT 00	21.36	78.64	223	858	1091	.	.	97225	.
NOV 00	22.01	77.99	236	836	1072	.	.	94050	.
DEC 00	24.47	75.53	256	790	1046	.	.	92604	.

TABLA 17

BASE DE DATOS. PROGRAMA SPSS 7.5 PACIENTES INGRESADOS

PAC	SEXO	F. INGRESO	CAUSA	TTO	CLASIF	Nº F	ESTANCIA
1	0	05-JAN-96	3	14	2	2	16.56
1	0	23-FEB-96	1	14	2	2	21.10
2	1	07-JAN-96	1	14	2	2	16.56
3	0	23-JAN-96	13	14	2	2	16.56
3	0	31-MAY-96	13	14	2	2	24.86
4	1	26-JAN-96	3	15	1	1	16.56
5	0	14-FEB-96	1	16	1	1	21.10
5	0	04-MAY-96	3	16	1	1	24.86
5	0	20-MAY-96	12	16	1	1	24.86
6	1	18-FEB-96	1	14	2	2	21.10
7	0	14-MAR-96	14	14	2	2	18.04
8	1	24-MAR-96	1	17	1	1	18.04
8	1	27-MAR-96	1	17	1	1	18.04
8	1	28-MAR-96	1	17	1	1	18.04
8	1	23-JUN-96	0	17	1	1	21.63
9	0	08-APR-96	1	18	2	2	29.25
10	1	10-MAY-96	15	14	2	2	24.86
11	1	10-MAY-96	16	14	2	2	24.86
12	0	11-MAY-96	3	16	1	1	24.86
13	1	27-MAY-96	3	17	1	1	24.86
14	0	16-JUN-96	17	14	2	2	21.63
15	1	18-JUN-96	5	14	2	2	21.63
16	0	24-JUN-96	18	16	1	1	21.63
17	1	28-JUN-96	19	17	1	1	21.63
18	1	28-JUN-96	20	16	1	1	21.63
19	1	01-JUL-98	0	2	4	3	21.92
20	1	07-JUL-98	1	3	5	3	21.92
21	1	18-JUL-98	2	6	4	3	21.92
22	0	20-JUL-98	3	0	2	2	21.92
23	0	24-JUL-98	4	0	2	2	21.92
24	0	29-JUL-98	5	10	7	4	21.92
25	1	30-JUL-98	1	4	5	3	21.92
26	1	07-AUG-98	1	1	5	3	11.63
27	1	12-AUG-98	1	7	5	3	11.63
28	1	15-AUG-98	1	5	5	3	11.63
1	0	22-SEP-98	3	11	9	4	12.74
29	1	30-SEP-98	3	6	4	3	12.74
30	1	19-OCT-98	6	5	5	3	17.03
31	0	26-OCT-98	3	4	5	3	17.03
32	1	27-OCT-98	3	1	5	3	17.03
33	1	04-NOV-98	7	8	5	3	20.57
34	1	04-NOV-98	7	3	5	3	20.57
35	1	06-NOV-98	1	26	6	3	20.57
36	1	20-NOV-98	6	8	5	3	20.57

(CONTINUACIÓN DE LA TABLA 17)

PAC	SEXO	F. INGRESO	CAUSA	TTO	CLASIF	Nº F	ESTANCIA
37	1	26-NOV-98	3	1	5	3	20.57
38	0	06-DEC-98	7	12	10	4	23.40
39	1	21-DEC-98	4	4	5	3	23.40
40	1	27-DEC-98	7	13	7	4	23.40
41	0	28-DEC-98	3	4	5	3	23.40
42	0	05-AUG-98	8	21	4	3	23.40
42	0	25-NOV-98	9	21	4	3	11.63
43	1	24-SEP-98	5	22	5	3	20.57
43	1	18-NOV-98	1	22	5	3	20.57
43	1	23-DEC-98	1	22	5	3	23.40
44	1	03-OCT-98	11	1	5	3	17.03
44	1	07-NOV-98	7	1	5	3	20.57
44	1	27-DEC-98	6	1	5	3	23.40
45	1	29-SEP-98	3	23	7	4	12.74
45	1	28-OCT-98	3	23	7	4	17.03
46	1	26-OCT-98	3	4	5	2	17.03
46	1	20-DEC-98	1	4	5	2	23.40
47	1	27-AUG-98	10	24	5	3	11.63
47	1	16-SEP-98	1	24	5	3	12.74
48	1	16-JUL-98	3	5	5	3	21.92
48	1	05-NOV-98	1	5	5	3	20.57
49	1	20-JUL-98	8	23	7	4	21.92
49	1	29-JUL-98	8	23	7	4	21.92
49	1	29-AUG-98	12	23	7	4	11.63
50	1	05-AUG-99	21	25	7	4	13.25
51	1	10-AUG-99	1	26	6	3	13.25
52	1	03-AUG-99	1	27	9	4	13.25
53	1	19-JUL-99	7	26	6	3	11.50
54	1	13-SEP-99	21	5	5	3	17.00
55	1	28-NOV-99	3	26	6	3	15.83
56	1	15-DEC-99	20	5	5	3	5.25
57	0	27-DEC-99	1	28	5	3	5.25
58	1	05-JUL-99	1	29	6	3	11.50
41	0	25-AUG-99	7	30	4	3	13.25
48	1	22-NOV-99	5	31	8	4	15.83
59	1	28-NOV-99	1	0	2	2	15.83
60	1	24-NOV-99	1	32	4	3	15.83
61	1	19-DEC-99	22	25	7	4	5.25
62	0	04-DEC-99	1	33	6	3	5.25
63	1	29-OCT-99	7	34	6	3	8.00
64	1	03-NOV-99	3	34	6	3	15.83
65	1	06-NOV-99	1	33	6	3	15.83

TABLA 18. DATOS SOBRE EL CÁLCULO DEL COSTE MENSUAL : Paciente ambulatorio, paciente ingresado y costes de medicación antirretroviral.

	1º SEMESTRE 96	2º SEMESTRE 96	1º SEMESTRE 98	2º SEMESTRE 98
Nº de pacientes en seguimiento por semestre	1.533	5.287		5.975
Estancia media mensual	21,39 +/- 0,6890	18,94 +/- 0,6522		12,05 +/- 1,0194
Coste medio habitación por día	39.197	39.981		40.541
Nº medio mensual de hospitalizaciones	0,0152	0,0080		0,00298
Nº medio de visitas de pacientes externos/mes	0.3333	0.3333		0.3333
Coste medio de una visita médica	19.600	19.990		20.270
Coste medio mensual de medicación ART	33.133,83 +/- 814,49	96.732,33 +/- 351,56		91.930,83 +/- 2.867,68

NOTA: los resultados están calculados según el valor correspondiente de la peseta en dicho año.

TABLA 19. COSTE MENSUAL DE LA ATENCIÓN SANITARIA POR PACIENTE VIH/SIDA

	1º SEMESTRE 96	2º SEMESTRE 96	1º SEMESTRE 98	2º SEMESTRE 98
Coste mensual de pacientes internos	12.744,04221	6.057,92112		1.455,7000
Coste mensual de pacientes externos	6.533,33	6.663,33		6.756,66
Coste tto ART/medio/paciente/mes	33.133,83 +/- 814,49	96.732,33 +/- 351,56		91.930,83 +/- 2.867,68
Coste mensual de la atención sanitaria#	52.411,17	109.453,58		100.143,19

TABLA 20. COSTE ANUAL DE LA ATENCIÓN SANITARIA POR PACIENTE VIH/SIDA

	AÑO 96	AÑO 98	AÑO 99
Nº medio de pacientes en tto ART durante el año	388	865	983
Coste total paciente/ año	628.934,04	1.313.442,96	1.201.718,28
Coste total anual#	244.026.407,52	1.136.128.160,40	1.181.289.069,24

7.3 Índice de tablas y figuras.

7.3 INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

• INTRODUCCIÓN		PÁGINA
Figura 1	Estructura VIH.	4
Figura 2	Ciclo de replicación del VIH.	5
Tabla 1	<i>Fármacos antirretrovirales.</i>	10
Figura 3	Fórmulas químicas de los ITIN.	12
Figura 4	Fórmulas químicas de los ITINN.	14
Figura 5	Fórmulas químicas de los IP.	17
Tabla 2	<i>Clasificación de los costes.</i>	24
Tabla 3	<i>Componentes de la evaluación económica.</i>	28

• MATERIAL Y MÉTODO

Figura 6	Estudio de registros de medicación antirretroviral	34
Tabla 4	<i>Esquema de trabajo de la tesis. Evaluación farmacoeconómica en diferentes poblaciones.</i>	35

• RESULTADOS

ESTUDIO ANUAL

Figura 7	Evolución de las combinaciones de terapia antirretroviral (1996-2000).	44
Figura 8	Evolución de los modelos terapéuticos en 1996-2000. (% pacientes).	46
Figura 9	Modelo terapéutico de enero 1996.	47
Figura 10	Modelo terapéutico de agosto 1997.	47
Figura 11a	Modelo terapéutico de febrero 2000.	47
Figura 11b	Modelo terapéutico de diciembre 2000.	47
Figura 12	Evolución del número de terapias ART (96- 2000).	48

Figura 13	Evolución del número de pacientes relacionado con el consumo por fármaco ART. Periodo: 1996-2000.	51
Figura 14	Evolución del consumo (%) por fármaco ART en proporción al número de pacientes en tratamiento. Periodo: 1996-2000.	52
Figura 15	Estimación curvilínea de costes medios mensuales de uno o dos fármacos antirretrovirales.	53
Figura 16	Proyección del coste medio del tratamiento con combinaciones de uno o dos fármacos antirretrovirales.	53
Figura 17	Descomposición estacional del coste medio mensual de combinaciones con uno o dos fármacos.	54
Figura 18	Predicción curvilínea de la variable VAROOOO2.	54
Figura 19	Predicción curvilínea de la variable VAROOOO1.	54
Figura 20	Predicción de la serie completa de coste medio mensual de combinación con uno o dos fármacos ART.	55
Figura 21	Estimación curvilínea de costes medios mensuales de tres o más fármacos.	56
Figura 22	Estimación curvilínea de costes medios totales mensuales del tratamiento ART.	57
Figura 23	Proyección del coste medio total del tratamiento (serie desestacionalizada).	57
Figura 24	Predicción de la serie completa de coste medio total desestacionalizada.	58
Figura 25	Estimación curvilínea de la correlación entre dos variables: número total de pacientes con tratamiento ART y costes medios totales de tratamiento.	59
Figura 26	Predicción del coste medio de la serie desestacionalizada del análisis de regresión entre variables.	59
Figura 27	Predicción potencial del análisis de regresión.	60
Figura 28	Evolución del gasto anual en medicamentos ART en la UDPACEXT (1996-2000).	61
Figura 29	Evolución del coste medio/ paciente/ mes. Periodo: 1996-2000.	62
Figura 30	Evolución de ingresos y fallecimientos (1991-2000).	63
Tabla 5	<i>Ingresos y fallecimientos 1991-2000.</i>	63

Figura 31	Evolución de ingresos y fallecimientos frente al número de pacientes en tratamiento. (1996-2000).	64
-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ESTUDIO TRANSVERSAL

Figura 32	Descripción de pacientes ambulatorios en la UDPACEXT.	68
Tabla 6	<i>Descripción de datos de pacientes de UDPACEXT.</i>	68
Figura 33	Descripción de pacientes según el modelo terapéutico ART de UDPACEXT.	69
Tabla 7	<i>Costes medios mensuales de UDPACEXT.</i>	69
Figura 34	Estimación de los costes medios mensuales.	70
Tabla 8	<i>Sexo de la población de estudio de pacientes hospitalarios VIH/SIDA.</i>	72
Tabla 9	<i>Tasa de ingreso hospitalario y mortalidad.</i>	73
Figura 35	Modelo de combinación terapéutica de pacientes ingresados en el 1º semestre 1996.	74
Figura 36	Modelo de combinación terapéutica de pacientes ingresados en el 2º semestre 1998.	74
Figura 37	Modelo de combinación terapéutica de pacientes ingresados en el 2º semestre 1999.	74
Tabla 10	<i>Descripción de las combinaciones (%) por grupos de familia ART utilizadas por los pacientes internos en el momento del ingreso.</i>	75
Figura 38	Estancia media mensual por paciente de la hospitalización por semestres.	78
Figura 39	Número medio mensual de hospitalizaciones por paciente VIH/SIDA por semestres.	78
Figura 40	Coste mensual de la atención a paciente ingresado y ambulatorio.	79
Figura 41	Coste mensual de la atención sanitaria por paciente.	80
Figura 42	Coste anual medio de la atención integral de un paciente VIH/SIDA.	80
Tabla 11	<i>Gasto global de atención sanitaria en el hospital en los años 1996, 1998, 1999 con la totalidad de pacientes VIH/SIDA.</i>	81

Figura 43	Evolución de la población infectada del país según el Registro Nacional de SIDA.	82
Tabla 12	<i>Relación coste-efectividad de la atención integral del paciente.</i>	83

• DISCUSIÓN

Tabla 13	<i>Coste-efectividad de las intervenciones médicas.</i>	100
----------	---------------------------------------------------------	-----

• ANEXOS

Tabla 14	<i>Evolución de las combinaciones de terapia antirretroviral (1996-2000).</i>	122
Tabla 15	<i>Consumo de fármacos antirretrovirales.</i>	123
Tabla 16	<i>Costes medios mensuales del tratamiento antirretroviral y seguimiento de pacientes. Base de datos SPSS v 7.5.</i>	124-5
Tabla 17	<i>Base de datos de pacientes ingresados. Programa estadístico SPSS v7.5.</i>	126-7
Tabla 18	<i>Datos sobre el cálculo del coste mensual: paciente ambulatorio, paciente ingresado y costes de la medicación antirretroviral.</i>	128
Tabla 19	<i>Coste mensual de la atención sanitaria por paciente VIH/SIDA.</i>	128
Tabla 20	<i>Coste anual de la atención sanitaria por paciente VIH-SIDA.</i>	128

BIBLIOGRAFÍA

1. Abad Santos F, Fernández J, Martínez E, Galicia I. Farmacoeconomía: evaluación económica de los medicamentos. *Farmacoterapia* 1997; 14: 86-98.
2. Abad Santos F, Martínez E, Fernández J, Galicia I. Farmacoeconomía del tratamiento con antibióticos. *Farmacoterapia* 1997; 14: 295-304.
3. Abbott Laboratories. Norvir (ritonavir) capsules product monography. North Chicago, IL, 1996.
4. Altice F, Friedland G. The era of adherence to HIV therapy. *Ann Intern Med* 1998; 129: 503-5.
5. Andrulis D, Beers V, Bentley J, Gage L. The provision and financing of medical care for AIDS patients in U.S. public and private teaching hospitals. *JAMA* 1987; 258: 1343-6.
6. Anónimo. Abacavir (Ziagen®) y reacciones de hipersensibilidad. *Panorama Actual Med* 2000; 24: 101-4.
7. Anónimo. Antivirales de acción directa. Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, específico VIH-1. *PAM* 2000; 24: 23-4.
8. Antón P, Soriano V, Jiménez-Nácher I, Rodríguez – Rosado R, Dona M, Barreiro P, González-Lahoz J. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses. *AIDS* 1999; 13: 44, 524-5.
9. Antoñanzas F, Antón F, Juárez C. Cálculo de los costes del SIDA en España mediante técnicas de simulación. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 568-72.
10. Bacchetti P, Moss A. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989; 338: 251-3.
11. Badía X, Baró E. The measurement of health-related quality of life in prospective drug therapy studies in HIV-infected patients. *AIDS Reviews* 1999; 4: 213-20.
12. Badía X, Manubens M, Torrelles E, Brosa M. Efectividad del tratamiento hormonal sustitutivo en la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres con menopausia sintomática. *Farm Clin* 1992; 9: 25-38.
13. Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos: un instrumento para la toma de decisiones en la práctica clínica y la política sanitaria. Barcelona, Luzán 5, 1994.
14. Badía X. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos. En *Farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid. Editores Médicos, SA. 1995. 51-76.
15. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998; 351: 1133.
16. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for AIDS. *Science* 1983; 220: 868-71.
17. Bartlett J. Protease inhibitors for HIV infection. *Ann Intern Med* 1996; 124: 1086-8.
18. Bayoumi A, Redelmeier D. Economics methods for measuring the quality of life associated with HIV infection. *Qual Life Res* 1999; 8: 471-80
19. Beck E, Kennelly J, Mckevitt C, Whitaker L, Wadsworth J, Miller D, et al. Changing use of hospital services and costs at a London AIDS referral centre, 1983-1989. *AIDS* 1994; 8: 367-77.
20. Bennet C, Cvitanic M, Pascal A. The costs of AIDS in Los Angeles. *J AIDS* 1991; 4: 197-203.
21. Bennet C, Pascal A, Cvitanic M, Graham V, Kitchens A, De Hovitz J. Medical care costs of intravenous drug users with AIDS in Brooklyn. *J AIDS* 1992; 5: 1-6.
22. Bentham W, Cai L, Schulman K. Characteristics of hospitalizations of HIV-infected patients: an analysis of data from the 1994 healthcare cost and utilization project. *J AIDS* 1999; 22: 503-8.
23. Berwich D, Cretin S, Keeler E. Cholesterol, children, and heart disease: an analysis of alternatives. New York: Oxford University Press, 1980.
24. Besch L. Compliance in Clinical Trials. *AIDS* 1995; 9: 1-10.
25. Bindels P, Reeijsveld S, Mulder-Folkerts D. Impact of AIDS on premature mortality in Amsterdam, 1982-1992. *AIDS* 1994; 8: 233-7.
26. Bjornson D, Oster C, Hiner W, Tramont E. The relationship between outpatient drug costs and disease progression in the human immunodeficiency virus infected population. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 414-7.
27. Bloom D, Carliner G. The economic impact of AIDS in the United States. *Science* 1988; 239: 604-9.
28. Borleffs J, Jager J, Poos M, Dijkgraaf M, Geels R, Vreken H, et al. Hospital cost for patients with HIV infection in a university hospital in The Netherlands. *Health Policy* 1990; 16: 43-54.
29. Bowling A. La medida de la salud. Revisión de escalas de medida de la calidad de vida. Ed. Masson. Barcelona 1994.
30. Boyle M, Torrance G, Sinclair J, Horwood S. Economic evaluation of neonatal intensive care of very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1983; 308: 1330-7.
31. Bozzette S. Specific considerations for cost-effectiveness studies in AIDS. *J AIDS* 1995; 10: s23-7.
32. Bozzette S, Berry S, Duan N, Frankel M, Leibowitz A, Lefkowitz D, et al. The care of HIV-infected adults in the United States. *N Engl J Med* 1998; 339: 1897-904.
33. Bozzette S. Specific considerations for cost-effectiveness studies in AIDS. *J AIDS* 1995; 10: 23-7.
34. Brandeau M, Lee H, Owens D, Sox C, Wachter R. Policy analysis of human immunodeficiency virus screening and intervention: a review of modeling approaches. *AIDS Publ Policy J* 1991; 5: 119-31.

35. Bretzel R, Boeth J. Polypharmacy and the treatment of HIV/AIDS. *J Am Pharm Assoc* 1996; NS 36: 722 a-c.
36. Cabasés J. ¿Cuánto nos cuesta el SIDA? *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 573-5.
37. Cano P, Cainzos M. Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en salud rentable? 2ª parte. *Farm Clin* 1990; 7: 296-305.
38. Cano P, Cainzos MD. Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en salud rentable? 1ª parte. *Farm Clin* 1990; 7: 192-8.
39. Carpenter C, Fischl M, Hammer S. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
40. Carpenter C, Fischl M, Hammer S, Hirsch M, Jacobsen D, Katzenstein D. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997: updated recommendations of the International AIDS Society- USA Panel. *JAMA* 1997; 277:1962-9.
41. Carr A, Samaras C, Thorisdottir A, Kaufmann G, Chisholm D, Cooper D. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-9.
42. Carr A, Samaras K, Chisholm J. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351: 1881-8.
43. Castilla J, De la Fuente L. Evolución del número de personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana y de los casos de SIDA en España: 1980-1998. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 85-9.
44. Castilla J. SIDA ¿más y mejor vida? *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 171-2.
45. Castillo P, Palmer C, Halpern M, Hatziandreu E, Gersh B. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 596-603.
46. CDC. Update: Trends in AIDS incidence, deaths, and prevalence. United States, 1996. *MMWR* 1997; 46: 165-73.
47. Centro Nacional de Epidemiología. Vigilancia del SIDA en España, situación a 30 de Junio de 2000. Informe semestral nº1, 2000.
48. Cercós A, Escrivá J. Revisión de los principios básicos para la valoración crítica de un estudio farmacoeconómico. *Farmacoeconomía* 1995; I: 33-41.
49. Chaisson M, Berenson L, Li W, Schwartz S, Mojica B, Hamburg M. Declining AIDS mortality in New York city. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington. Abstract 376, January 1997.
50. Chancellor J, Hill A, Sabin C, Simpson K, Youle M. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in HIV infection. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 54-66.
51. Chen M, Rains J, Hiehle G. Mortality and health care costs for 6.297 AIDS patients in California before and after protease inhibitors (Abstract 12264). 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998.
52. Chow Y, Hirsch M, Merrill D. Use of evolutionary limitations of HIV-1 multidrug resistance to optimize therapy. *Nature* 1993; 361: 650-4.
53. Churchill D, Lemon B, Torrance G. Cost effectiveness analysis comparing continuous ambulatory peritoneal dialysis to hospital haemodialysis. *Medical Decision Making* 1984;4:489-500.
54. Cochi S, Broome C, Hightower A. Immunization of U.S. children with Hemophilus influenzae type b polysaccharide vaccine. A cost-effectiveness model of strategy assessment. *JAMA* 1985; 253: 521-9.
55. Coffin J. Retroviridae, Classification and nomenclature of viruses. Fifth report of the international committee on taxonomy of viruses. Francki R, Fauquet C, Knudson D and Brown eds. *Arch Virol* 1991; Suppl. 2. Springer- Verlag.
56. Cohen J. Exploiting the HIV-chemokine nexus. *Science* 1977; 275: 1261-4.
57. Collier A, Coombs R, Schoenfeld D, Basset R, Timpone J, Baruch A, et al. Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine and zalcitabien. *N Engl J Med* 1996; 334: 1011-7.
58. Cook J, Dasbach E, Coplan P, Markson L, Tan C, Ynguyen B, et al. Using HIV Viral RNA to estimate the cost- effectiveness of indinavir alone and in combination. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 265, January 1997.
59. Cromwell J, Bartosch W, Fiore M, Hasselblad V, Baker T. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPH guideline for smoking cessation. *JAMA* 1997; 278:1759-66.
60. Culyer A, Maynard A. Cost-effectiveness of duodenal ulcer treatment. *Social Science and Medicine*. 1981;15:3-11.
61. Cummings S, Rubin S, Oster G. The cost-effectiveness of counseling smokers to quit. *JAMA* 1989; 261: 75-9.
62. Danner S, Carr A, Leonard J. A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1528-33.
63. Del Llano J. Algunas reflexiones sobre la evaluación económica de las tecnologías sanitarias. *Farmacoeconomía* 1995; III: 37-40.

64. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. *Lancet* 1996; 348: 283-90.
65. Desky A, Naglie I. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 147-54.
66. Doubilet P, Weinstein M, McNeil B. Use and misuse of the term "cost effective" in medicine. *N Engl J Med* 1986; 314:253-5.
67. Dragic T, Litwin V, Allaway G, Martin S, Huang Y, Nagashima K, et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. *Nature* 1996; 381: 667-73.
68. Drummond M, Davies L. Economic evaluation of programmens for AIDS and HIV infection: methodological issues. En: Schwefel D, Leidi R, Rovira J, Drummond M, editores. Economic aspects of AIDS and HIV infection. Berlín: Springer Verlag, 1990; 107-17.
69. Drummond M, Davies L. Treating AIDS: the economic issues. *Health Policy* 1988; 10: 1-19.
70. Drummond M, Teeling Smith G, Wells N. Introduction to Economic Evaluation Methods in Economic Evaluation in the Development of Medicines. Office of Health Economics, 1988.
71. Drummond M. Survey of cost-effectiveness and cost-benefit analyses in industrialized countries. *World Health Stat Q.* 1985; 38: 383-401.
72. Eddy D, Hasselblad V, McGiveney W, Hendee W. The value of mammography screening in women under age 50 years. *JAMA* 1988; 259: 1512-9.
73. Edelson J, Weinstein M, Tosteson A, Williams L, Lee T, Goldman L. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990; 263: 407-13.
74. Eisenber J. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989; 262: 2879-86.
75. Erice A, Balfour H. Resistence of Human Immunodeficiency virus type 1 to antiretroviral agents: a review. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 149-56.
76. Erice A, Mayers D, Strike D, Sannerud K, McCutchan F, Henry K, et al. Primary infection with zidovudine-resistant HIV type 1. *N Engl J Med* 1993; 328: 1163-5.
77. Escuder M, Pérez M, Sánchez A. Calidad de vida de los pacientes VIH+ atendidos en una unidad de dispensación extrahospitalaria. *Farm Clin* 1997; 14: 650- 5.
78. Esparza J, Bhamarapravati N. Accelerating the development and future availability of HIV-1 vaccines: why, when, where, and how? *Lancet* 2000; 355: 2061-6.
79. Estrada J, Pacheco M, Lavallo C. Efficacy of nevirapine NVP + 3TC+ZDV in nucleoside- experienced patients: An open label study (Abstract 12369). *12th Word AIDS Conference*, geneva, Switzerland, 1998.
80. Evans R. Cost-effectiveness analysis of transplantation. *Surg Clin North Am* 1986; 66: 603-16.
81. Fernandez P, Cainzos M. Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en salud rentable? 3ª parte. *Farm Clín* 1990; 7: 380-9.
82. Fischl M, Richmann D, Hansen N. The safety and the efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of subjects with midly symptomatic human immunodeficiency virus type 1 (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1990; 112: 727-37.
83. Flexner C. HIV- protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-92.
84. Freedberg K, Sharfstein J, Seage G, Losina E, Weinstein M, Craveu D, et al. The cost-effectiveness of preventing AIDS-related opportunistic infections. *JAMA* 1998; 279: 130-6.
85. Freund D, Dittus R. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *PharmacoEconomics* 1992; 1: 20-32.
86. Friedland GH. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clinical Care* 1997; 9: 51-4.
87. Gagnon J, Osterhaus J. Proposed drug-drug cost effectiveness methodology. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 211-6.
88. Gallego L, Gordillo V, Catalán J. Psychiatric and psychological disorders associated to HIV infection. *AIDS Reviews* 2000; 1:48-59.
89. Gallet B, Pulik M, Genet P. Vascular complications associated with use of HIV protease inhibitors. *Lancet* 1998; 351: 1958-9.
90. Gallo R, Salahuddin S, Popovic M. Frequent detection and isolation of cytophatic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk of AIDS. *Science* 1984; 224: 555-63.
91. Garcia de Olalla P, Cayla J. Evolución de la mortalidad y supervivencia del SIDA en Barcelona. (1981-1997). *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 169-70.
92. García Diaz B, Jiménez -Nácher I, Bonal I, Falgas J. Los costos de la antibioterapia. *Farm Clin* 1988; 5: 480-96.
93. Garner T, Dardis R. Cost-effectiveness analysis of end-stage renal disease treatments. *Med Care* 1987; 25: 25-34.
94. Gazzard B, Moyle G, on behalf of the BHIBA Guidelines Writing Committee. 1998 revision to the British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1998;352:314-6.

95. Gebhardt M, Rickenbach M, Egger M. Impact of antiretroviral combination therapies on AIDS surveillance reports in Switzerland. *AIDS* 1998; 12: 1195-201.
96. Gebo K, Chaisson R, Folkemer J, Bartlett J, Moore R. Cost of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999, 13: 963-9.
97. Gelber R, Goldhirsch A, Cavalli F. Quality-of-life-adjusted evaluation of adjuvant therapies for operable breast cancer. *Ann Intern Med* 1991; 114: 621-8.
98. Gelber R, Lenderking W, Cotton D, Cole B, Fischl M, Goldhirsch A. Quality-of-life evaluation in a clinical trial of zidovudine therapy in patients with mildly symptomatic HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 116: 961-6.
99. Ggodofsky E, Bach M. A practical guide to antiretroviral drug use. *Contemp Intern Med* 7 1995: 43-55.
100. Goldman L, Weinstein M, Goldman P, Williams L. Cost-effectiveness of HMG- CoA reductasa inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991; 265:1145-51.
101. Gómez-Cano M, Soriano V. Resistencia a los fármacos antirretrovirales. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 546-8.
102. Gómez-Cano M, Villalba N, Soriano V, Stuyver L, Mas A, Bravo R, et al. Recognition of mutations associated with resistance to HIV reverse transcriptase inhibitors using a nex line probe assay. *AIDS* 1996; 10: 21.
103. Gonda M, Braun M, Clement J. HTV-III share homology with a family of pathogenic lentivirus. *Proc Acad Sci USA* 1986; 83: 4.007-11.
104. González de Requena D, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Therapeutic drug monitoring for antiretroviral therapy: usefulness and limitations. *AIDS Reviews* 2000; 2: 67-75.
105. Green J, Arno P. The medicazation of AIDS. *JAMA* 1990; 264: 1261-6.
106. Greene W. The molecular biology of human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 308-17.
107. Guardiola J, Domingo P, Vázquez G. Switching HIV-1 protease inhibitor therapy. Which? When? And Why? *Arch Intern Med* 1999; 159: 194-5.
108. Guardiola J, Soriano V. Tratamiento de la infección por VIH-SIDA. Fármacos y combinaciones. Barcelona. Publicaciones Permanyer, 1998.
109. Hall D, Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Dohmanyi C, et al. Induction-maintenace antiretroviral therapy: proof of concept. *AIDS* 1998; 12: F41-4.
110. Hammer S, Squires K, Hughes M, Grimes J, Demeter L, Currier J, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter of less. *N Engl J Med* 1997; 337: 725-33.
111. Hammer S. Advances in antiretroviral therapy and viral load monitoring. *AIDS* 1996, 10 (s3): 1-11.
112. Hardy A, Rauch K, Echenberg D, Morgan W, Curran J. The economic impact of the first 10.000 cases of acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *JAMA* 1986; 255:209-11.
113. Harris M, Durakovic C, Rae S, Raboud J, Frausen S, Shillington A, et al. A pilot study of nevirapine, indinavir, and lamivudine among patients with advanced human immunodeficiency virus disease who have had failure of combination nucleoside therapy. *J Infect Dis* 1998; 177: 1514-20.
114. Havlir D, Lange J. New antiretrovirals and new combinations. *AIDS* 1998; 12: 165- 74.
115. Hay J, Osmond D, Jacobson M. Projecting the medical costs of AIDS and ARC in the United States. *J AIDS* 1998; 1: 466- 85.
116. Hay J. Econometric issues in modeling the costs of AIDS. *Health Policy* 1989; 11: 125-45.
117. Hays R, Cunningham W, Sherbourne C, Wilson I, Wu A, Cleary P, et al. Health- related quality of life in patients with human immunodeficiency virus infection in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *Am J Med* 2000; 108: 714-22.
118. Hellinger F. Forecasting the medical care costs of the HIV epidemic:1991-1994. *Inquiry* 1991; 28: 213-25.
119. Hellinger F. Forecasts of the cost of medical care for persons with HIV: 1992-1995. *Inquiry* 1992, 29: 356-65.
120. Hellinger F. The lifetime cost of treating a person with HIV. *JAMA* 1993; 270:474-8.
121. Hellinger F. Updated forecasts of the costs of medical care for persons with AIDS,1989-1993. *Public Health Rep.* 1990; 105:1-12.
122. Herlitz C, Brorsson B. The AIDS epidemic in Sweden: estimates of costs, 1986, 1987 and 1990. *Scand J Soc Med* 1989; 17: 39-48.
123. Hiatt R, Quesenberry C, Selby J, Fireman B, Knight A. The cost of acquired immune deficiency syndrome in Northern California. *Arch Intern Med* 1990; 150: 833-8.
124. Hillman A. Cost-effectiveness: from whose perspective? *J AIDS* 1995; 10: 14-8.
125. Hjortsberg C, Persson U, Lidbrink E, Bennett C. Cost-effectiveness analysis of pegylated-liposomal doxorubicin and liposomal daunorubicin treatments in patients with Kaposi's sarcoma. *Acta Oncol* 1999; 38: 1063-7.

126. Holtgrave R, Pinkerton D. Updates of cost of illness and quality of life estimates for use in economic evaluations of HIV prevention programs. *J AIDS* 1997; 16: 54-62.
127. Hoog R, Craib K, Weber A. One world, one hope: The cost of making antiretroviral therapy available to all nations (Abstract 42283). 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998.
128. Hoog R, Health K, Yip B, Craib K, O'Shaughnessy M, Schechter M, et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *JAMA* 1998; 279: 450-4.
129. Hurley F, Kaldor J, Gardiner S, Carlin J, Assuncao R, Evans D. Lifetime cost of human immunodeficiency virus-related health-care. *J AIDS* 1996; 12: 371-8.
130. Hurley S, Kaldor J, Carlin J, Gardiner S, Evans D, Choudros P, et al. The usage and costs of health services for HIV infection in Australia. *AIDS* 1995; 9: 777-85.
131. Iversen A, Shafer R, Wehrly K, Winters M, Merigan T. Multidrug resistant HIV type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. *J Virol* 1996; 70: 1086-90.
132. Jacobson M, French M. Altered natural history of AIDS-related opportunistic infections in the era of potent combination antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 157-63.
133. Jahnke N, Montessori V, Hogg R, Anis A, O'Shaughnessy M, Montaner J. Impact of triple drug therapy on morbidity, mortality and cost. *AIDS Reviews* 1999; 1: 57-60.
134. Jimenez-Nacher I, Soriano V. Interactions of antiretroviral drugs. *AIDS Reviews* 1999; 2: 1116-233.
135. Kaldy J. AIDS enters new era with pharmacists on the front lines. *JMCP* 1997; 3: 391-6.
136. Kaplan E, Lee Y. How bad can it get? Bounding worst case endemic heterogeneous mixing models of HIV/AIDS. *Math Biosci* 1990; 99: 157-80.
137. Kaplan E. An overview of AIDS modeling. In: Leviton L, Hegedus A, Kubrin A, eds. *Evaluating AIDS prevention: contributions of multiple disciplines. New directions for program evaluation*, no. 46. San Francisco: Jossey-Bass, 1990: 23-36.
138. Kaplan E. Can bad models suggest good policies? Sexual mixing and the AIDS epidemic. *J Sex Res* 1989; 26: 301-14.
139. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4-cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy (HAART). *Lancet* 1998; 351: 723-4.
140. Keiser P, Kvanli M, Turner D, Reisch J, Smith J, Nassar N et al. Protease inhibitor based therapy is associated with decreased HIV-related health care costs in men treated at a Veterans Administration hospital. *J AIDS* 1999; 20: 28-33.
141. Kinoshian B, Eisenberg J. Cutting into cholesterol. Cost-effective alternatives for treating hypercholesterolemia. *JAMA* 1988; 259: 2249-54.
142. Koup R, Merluzzi V, Hargrave K. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) replication by the dipyridodiazepinone BI-RG-587. *J Infect Dis* 1991; 163: 966-70.
143. Kouri Y, Shepard D, Borrás F, Sotomayor J, Gellert G. Improving the cost-effectiveness of AIDS health care in San Juan, Puerto Rico. *Lancet* 1991; 337: 1397-9.
144. Lacey L, Hopkinson P, Montaner J, Leblanc F, Gill MJ. An evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing regimens in HIV infection. Canadian perspective. *Pharmacoeconomics* 1999; 15 s1: 55-66.
145. Lacey L, Youle M, Trueman P, Staszewski S, Schrappe M, Behrens M. A prospective evaluation of the cost effectiveness of adding lamivudine to zidovudine-containing antiretroviral treatment regimens in HIV infection. European perspective. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 39-53.
146. Lange N, Carlin B, Gelfand A. Hierarchical Bayes models for the progression of HIV infection using longitudinal CD4 T-cell numbers. *J Am Stat Assoc* 1992; 87: 615-26.
147. Langtry H, Palmer K, Benfield P. Zidovudine: a review of pharmacoeconomic and quality-of-life considerations for its use in patients with human immunodeficiency virus. *Pharmacoeconomics* 1993; 3: 309-37.
148. Larder B, Kemp S, Harrigan P. Potential mechanism for sustained antiretroviral efficacy of AZT-3TC combination therapy. *Science* 1995; 269: 696-9.
149. Le Pen Claude, Rozenbaum W, Downs A, Maurel F, Lilliu H, Brun C. Effect of HAART on Health Status and Hospital Costs of Severe HIV- Infected Patients: A Modeling Approach. *HIV Clinical Trials* 2001; 22: 136-45.
150. Lea A, Faulds D. Ritonavir. *Drugs* 1996; 52: 541-6.
151. Levine A. Antiretroviral Therapy: adherence. *Clinical Care Options for HIV. Online Journal* 1998; 4: 1-11.
152. Levy J. HIV and the Pathogenesis of AIDS. *ASM Press*, Washington, DC, 1994.
153. Levy J. Infection by human immunodeficiency virus- CD4 is not enough. *N Engl J Med* 1996; 335: 1528-30.
154. Levy J. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-289.
155. Li T, Tubiana R, Katlama C, Calvez V. Long lasting recovery in CD4 T-cell function and viral load reduction after highly active antiretroviral therapy in advanced HIV-1 disease. *Lancet* 1998; 351: 1682-6.

156. Longini I, Clark W, Gardner L, Grundage J. The dynamics of CD4 T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modeling approach. *J AIDS Hum Retrovirol* 1991; 4: 1141-7.
157. Lubeck D, Fries JF. Health status among persons infected with human immunodeficiency virus. *Med Care* 1993; 31: 269-76
158. Ludbrook A. A cost-effectiveness analysis of the treatment of chronic renal failure. *Applied Economics* 1981; 13: 337-50.
159. Luster A. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.
160. Lynn L, Schulman K, Eisenberg J. The pharmacoeconomics of HIV disease. *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 161-74.
161. Mandelblatt J, Fahs M. Cost-effectiveness of cervical cancer screening for low income elderly women. *JAMA* 1988; 259: 2409-13.
162. Mann J. AIDS-the second decade: a global perspective. *J Infect Dis* 1992; 165: 245-50.
163. Mark D, Hlatky M, Califf R, Naylor C, Lee K, Armstrong P, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 1418-24.
164. McNicholl J, Smith D, Qari S, Hodge T. Host Genes and HIV: The role of the chemokine receptor gene CCR5 and its allele (delta 32 CCR5). *JAMA* 1997; 3 (3): 261-71.
165. Merck C. Crixivan (indinavir sulfate) capsules product monography. Nutley, West Point, PA, Inc., 1996.
166. Merluzzi V, Hargrave K, Labadia M. Inhibition of HIV-1 replication by a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Science* 1990; 250: 1411-3.
167. Messori A, Becagli P, Trippoli S, Tendi E. A retrospective cost-effectiveness analysis of interferon as adjuvant therapy in high-risk resected cutaneous melanoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1373-9.
168. Messori A, Cecchi M, Becagli P, Trippoli S. Pharmacoeconomic profile of paclitaxel as first-line treatment for patients with advanced ovarian cancer: a lifetime cost-effectiveness analysis. *Cancer* 1997; 79: 2264-5.
169. Messori A, Gecagli P, Berto V. Advanced HIV infection treated with zidovudine monotherapy: Lifetime values of absolute cost-effectiveness as a pharmacoeconomic reference for future studies evaluating antiretroviral combination treatments. *Ann Pharmacother* 1997; 331: 1447-54.
170. Messori A. Survival curve fitting using the Gompertz function: a methodology for conducting cost-effectiveness analyses on mortality data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 1997, 52: 157-64.
171. Michaels S, Clark R, Kissinger P. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 339: 405.
172. Miller K, Jones E, Yanovski J, Shankar R, Feuerstein I, Falloon J. Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir. *Lancet* 1998; 351: 871-5.
173. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998, 352: 1725-30.
174. Montaner J, Hogg R, Weber A, Anis A, O'Shaughnessy M, Shechter M. The cost of triple-drug anti-HIV therapy for adults in the Americas. *JAMA* 1998; 279: 1263-4.
175. Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, et al. A randomized, double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV- infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998; 279: 930-7.
176. Moore R, Barlett J. Combination antiretroviral therapy in HIV infection: an economic perspective. *Pharmacoeconomics* 1996; 10: 109-13.
177. Moore R, Chaisson R. Cost to Medicaid of advancing immunosuppression in an urban HIV-infected patient population in Maryland. *J AIDS* 1997; 14: 223-31.
178. Moore R, Hidalgo J, Baretta J. Zidovudine therapy and health resource utilization in AIDS. *J AIDS* 1994; 7: 349-54.
179. Morris A, Boyle D, McMahon A. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997; 350: 1505-10.
180. Mouton Y, Alfandari S, Valette M, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, et al. Impact of protease inhibitors on AIDS-defining events and hospitalizations in 10 French AIDS reference centres. *AIDS* 1997, 11: F101-5.
181. Mouton Y, Cartier F, Dellamonica P, Humbert G, Lang J, Messip P, et al. Dramatic cut in AIDS defining events and hospitalization for patients under protease inhibitors and tritherapies in 9 AIDS Reference Centers (ARC) and 7,391 patients. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington. Abstract LB 12, January 1997.
182. Moyle G, Gazzard B. Current knowledge and future prospects for the use of HIV protease inhibitors. *Drugs* 1996; 51: 701-2.
183. Murphy R. Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS clinical Care* 1997; 9: 75-9.

184. Nájera I, Holguín A, Quiñones-Mateu M, Muñoz- Fernández M, Nájera R, López R, et al. Pol gene quasispecies of HIV: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. *J Virol* 1995; 69:23-31.
185. Noble S, Faulds D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs* 1996; 52: 93-112.
186. Noormhamed S, Ferguson K. Pharmacists' role in preventing and treating HIV infection. *Am Phar* 1993; 33: 38-44.
187. Nykamp D, Candace W, Lago M, Parham D, Fernandez E. Cost of medication therapy in ambulatory HIV-infected patients. *Ann Pharmacother* 1997; 31:303-7.
188. Oddone E, Cowper P, Hamilton G, Matchar D, Hartigan P, Samsa G, et al. Cost effectiveness analysis of early zidovudine treatment of HIV infected patients. *BMJ* 1993; 307: 1322-5.
189. Oliva J. La evaluación de los costes indirectos en la evaluación sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 15-21.
190. Oster G, Epstein A. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1987; 258: 2381-7.
191. Oster G, Epstein A. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The cost of cholestyramine. *JAMA* 1987; 258:2381-7.
192. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveless M, Fuhrer J, Satten G, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
193. Paltiel A, Kaplan E. Modeling zidovudine therapy: a cost-effectiveness analysis. *J AIDS* 1991; 4: 795-804.
194. Pappas V. Study on the economic cost of hospital care for AIDS patients in Greece. Doctoral thesis. University of Athens. Athens, 1992.
195. Pascal A. Conceptual issues in assessing the economic effects of the HIV epidemic. *Health Policy* 1989, 11: 105-13.
196. Perdue B, Weidle P, Everson-Mays R, Bozek P. Evaluating the cost of medications for ambulatory HIV-infected persons in association with landmark changes in antiretroviral therapy. *J AIDS* 1998, 17: 354-60.
197. Pérez J. Descripción de antirretrovíricos. *Medicine* 1998; 7: 4409-17.
198. Perry C, Benfield P. Nelfinavir. *Drugs* 1997; 54: 81-7.
199. Perry C, Noble S. Saquinavir soft-gel capsule formulation. *Drugs* 1998; 55: 461-86.
200. Peyron F, Flori A, Galliano-di Bernardo S, Moreau J, Bues- Charbit M, Balausard G, et al. Evaluation of drug use and cost of hospital care for AIDS patients between 1990 and 1994. *Pharm World Sci* 1997; 19: 202-7.
201. Piot P. Global AIDS epidemic: time to turn the tide. *Science* 2000 23; 288: 2176-8.
202. Popovic M, Sarngadharan M, Read E, Gallo R. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science* 1984; 224: 497-500.
203. Productos Roche. Inivirase (saquinavir). Monografía del producto, 1996.
204. Rachlis A, Smaill F, Walker V, Hotchkies L, Jones A. Incremental cost-effectiveness analysis of intravenous ganciclovir versus oral ganciclovir in the maintenance treatment of newly diagnosed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Pharmacoeconomics* 1999; 16: 71-84.
205. Rawlings J, Holmes J, Belton B. Changes in HIV/AIDS patterns of care and estimated costs at an urban medical center during the era of heart (Abstract 442/ 42430). 12th World AIDS Conference, Geneva, Switzerland, 1998.
206. Report of the NIH Panel to define Principles of Therapy of HIV Infection. *Ann Intern Med* 1998;128:11057-78.
207. Richmann D. Drug resistance and its implications in the management of HIV infection. *Antiviral Therapy* 1997; 2: 41-58.
208. Robinson R. Economic evaluation and health care. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1993;307: 793-95.
209. Rodríguez-Rosado R, Jiménez- Náchter I, Valencia E, Soriano V. Nephrolitiasis in HIV-infected patients treated with indinavir. *Antiviral Therapy* 1998; 3:113.
210. Rodríguez-Rosado R, Jiménez-Náchter I, Soriano V, Antón P, González-Lahoz J. Virological failure and adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1112-3.
211. Rose D. AIDS drug regimens that are worth their costs. *JAMA* 1998; 279:160-1.
212. Ruane P, Ida J, Zakowski P, Sokolov R, Uman S, Tower I, et al. Impact of newer antiretroviral therapies on inpatient and outpatient utilization of healthcare resources in patients with HIV. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 262, January 1997.
213. Russell L, Gold M, Siegel J, Daniels N, Weinstein M. The role of cost-effectiveness analysis in health and Medicine. *JAMA* 1996; 276: 1172-7.
214. Russell L. Prevention and Medicare costs. *N Engl J Med* 1998; 339: 1158-60.
215. Sacristán J, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. *Editores Médicos S.A.* 1995.

216. Sacristán J, Soto J, Galende I. Evaluación de los estudios farmacoeconómicos: uso de una lista-guía. *The Annals of Pharmacotherapy (Ed Esp)* 1994; 2:110-7.
217. Sacristán JA, Soto J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 143-9
218. Santín M, Rovira J, Capdevila O, Podzamczar D, Corbella X, Gudiol F. Estimación de los costes de la asistencia sanitaria a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de Cataluña. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 429-32.
219. Saravolatz L, Winslow D, Collins G, Hodges J, Pettinelli C, Stein D, et al. Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV- infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335:1099-106.
220. Satten G, Longini I, Clark W. Estimating the incidence of HIV infection using cross-sectional Markov surveys. Presented at the Eighth International Conference on AIDS; July 21, 1992; Amsterdam, the Netherlands. Abstract PoB 3894.
221. Scharfstein J, Paltiel A, Weinstein M, Seage G, Losina E, Craven D, et al. The cost-effectiveness of prophylaxis for Mycobacterium avium complex in AIDS. *Int J Technol Assess Health Care* 1999; 15: 531-47.
222. Schimit J, Weber B. Recent advances in antiretroviral therapy and HIV monitoring. *Intervirolgy* 1997; 40:304-21.
223. Schinazi R, Larder B, Mellors J. Mutations in retroviral genes associated with drug resistance. *Int Antiviral News* 1998.
224. Schulman K, Lynn L, Glick H, Eisenberg J. Cost-effectiveness of low-dose zidovudine therapy for asymptomatic patients with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 1991, 114: 798-802.
225. Schwartländer B, Stanecki K, Brown T, Way P, Manasch R, Chin J. Country-specific estimates and models of HIV and AIDS: methods and limitations. *AIDS* 1999; 13: 2445-58.
226. Scitovsky A. Studying the cost of HIV-related illnesses: reflections on a moving target. *Milbank Q.* 1989; 67: 318-44.
227. Scitovsky A, Cline M, Lee P. Medical care costs of patients with AIDS in San Francisco. *JAMA* 1986; 256: 3103-6.
228. Scitovsky A, Rice D. Estimates of the direct and indirect costs of acquired immune deficiency syndrome in the United States:1985, 1986, and 1991. *Publ Health Rep* 1987; 102: 5-17.
229. Seage G, Landers S, Lamb G, Epstein A. Effect of changing patterns of care and duration of survival on the cost of treating the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Public Health* 1990; 80: 835-9.
230. SEFH. Situación del tratamiento antirretroviral de los pacientes con VIH y su repercusión económica. *Farm Hosp* 1998; 22: 221-31.
231. Selik R, Chu S, Buehler J: HIV infection as leading cause of death among young adults in US cities and states. *JAMA* 1993; 269: 2991-4.
232. Selwyn P, Goulet J, Molde S, Constantino J, Fennie K, Wetherill P, et al. HIV as a chronic disease: implications for long-term care at an AIDS-dedicated skilled nursing facility. *J Urban Health* 2000; 77: 187-203.
233. Sendi P, Craig B, Meier G, Pfluger D, Gafni A, Opravil M, et al. Cost-effectiveness of azithromycin for preventing Mycobacterium avium complex infection in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 811-7.
234. Septkowitz K. Effect of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. *Lancet* 1998;351.
235. Siegel J, Weinstein M, Russell L, Gold M. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1996; 276: 1339-41.
236. Simpson K, Hatziandreu E, Anderson F. Cost effectiveness of antiviral treatment with zalcitabine plus zidovudine for AIDS patients with CD4+ counts less than 300/ μ l in 5 European countries. *PharmacoEconomics* 1994; 6: 553-62.
237. Simpson K, Shakespeare A, Oleksy I, Hatziandreu E. Cost effectiveness antiviral therapy with AZT in combination with DDC for AIDS patients in the United States with CD4 counts <300 per mm^3 (Poster). IX th International Conference on AIDS, Berlin, June 3, 1993.
238. Simpson K. Design and assessment of cost-effectiveness studies in AIDS populations. *J AIDS* 1995;10: 28-32.
239. Solomon D, Hogan A, Bouknight R, Solomon C. Analysis of Michigan Medicaid costs to treat HIV infection. *Public Health Rep* 1989; 104: 416-24.
240. Soriano V, González- Lahoz J. Manual del SIDA. Editorial IDEPSA, Madrid 1999.
241. Soriano V, Jiménez-Nácher I. Tratamiento antirretroviral: ¿Cuándo empezar y con qué?. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 137-41.

242. Soriano V, Medrano L, González-Lahoz J. Utilidad de la PCR en el diagnóstico de la infección por VIH. *Med Clin (Barc)* 1992; 98: 270-5.
243. Soriano V, Pérez-Olmeda M, Gómez Cano M, Briones C, González-Lahoz J. Prevalence of the T69SSS insertion in HIV+ patients under antiretroviral therapy. *Antiviral Therapy* 1998; 3: 50.
244. Soriano V, Rodríguez-Rosado R, Silva T. Ingresos y defunciones en una Unidad de VIH antes y después de los inhibidores de proteasa. *Rev Clin Esp* 1998; 198:715.
245. Soriano V, Gómez-Cano M, Mas A, Villalba N, Castilla J, Adrados M, et al. Cuantificación de la viremia en pacientes infectados por el VIH con diferentes grados de inmunodepresión. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 810-3.
246. Spence R, Kati W, Anderson K. Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Science* 1995; 267: 988-93.
247. Stringer J, Rouse D, Vermund S, Goldenberg R, Sinkala M, Stinnett A. Cost-effective use of nevirapine to prevent vertical HIV transmission in sub-Saharan Africa. *JAIDS* 2000; 24: 369-77.
248. Taylor J, Tan S, Detels R, Giorgi J. Applications of a computer simulation model of the natural history of CD4 T-cell number in HIV-infected individuals. *AIDS* 1991; 5: 159-67.
249. Tengs T, Adams M, Pliskin J, Safran D, Seigel J, Weinstein M. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995; 15: 369-90.
250. Tolley K, Gyldmark M. A standardised costing framework for HIV/ AIDS hospital care in the European Union. A report to the European Union Directorate General V: employment, industrial relations and social affairs. 1995.
251. Torres R, Barr M. Impact of combination Therapy for HIV infection on inpatient census. *N Engl J Med* 1997; 336:1531-2.
252. Torres R, Barr M. Impact of potent new antiretroviral therapies on in-patient and out-patient hospital utilization by HIV-infected persons. 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Abstract 264, January 1997.
253. Udvarhelyi S, Colditz G, Rai A, Epstein A. Cost-effectiveness and cost-benefit analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly?. *Ann Intern Med* 1992; 116:238-44.
254. Valenti W. Improving outcomes and managing costs of care: from the XIII International AIDS Conference. *AIDS Read* 2000; 10: 460-4.
255. Van Roon E, Verzijl J, Lenderink A, Blans M, Egberts A. Incidence of discontinuation of highly active antiretroviral therapy (HAART) and its determinants. *J. AIDS* 1999; 20: 290-4.
256. Volberding P, Lagakos S, Koch M. Safety and efficacy of zidovudine in asymptomatic HIV infected individuals with less than 500 CD4+ cells/mm³. *N Engl J Med* 1990; 322: 941-9.
257. Wainberg M, Friedland G. Public health implications of antiretroviral therapy and HIV drug resistance. *JAMA* 1998; 279: 1977-83.
258. Warner K, Hutton R. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis in health care. Growth and composition of the literature. *Med Care* 1980; 17:1069-84.
259. Weeks J, Tierney M, Weinstein M. Cost-effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 325: 81-6.
260. Weinstein M, Graham J, Siegel J, Fineberg H. Cost-effectiveness analysis of AIDS prevention programs: concepts, complications, and illustrations. In: Turner CF, Miller HG, Moses LE, eds. AIDS, sexual behavior and intravenous drug use. Washington, D.C.: National Academy Press, 1989: 471-99.
261. Weinstein M, Siegel J, Gold M, Kamlet M, Russell L. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-58.
262. Weinstein M, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1977; 296: 716-21.
263. Weinstein M, Stason W. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med* 1997; 296: 716-21.
264. Weiss P, Kennedy C, Wallace M, Nguyen M, Oldfield E 3 rd. Medication costs associated with the care of HIV-infected patients. *Clin Ther* 1993; 15: 912-6.
265. Welch H, Larson E. Cost-effectiveness of bone marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *N. Engl J Med* 1989; 321:807-12.
266. Willems J, Sanders C, Riddiough M, Bell J. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 1980; 303: 553-9.
267. Williams A, Friedland G. Adherence, compliance, and HAART. *AIDS Clin Care* 1997; 9: 176-81.
268. Yarchoan R, Mitsuya H, Broder S. AIDS therapies. In: The science of AIDS: readings from Scientific American Magazine. New York: W.H. Freeman, 1989:85-99.
269. Youle M, Trueman P, Simpson K. Health economics in HIV disease. A review of the European literature. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 1-12.