

**ANÁLISIS FÁRMACO ECONÓMICO DE DOS TRATAMIENTOS PARA
PACIENTES VIH POSITIVOS CON CARGA VIRAL INDETECTABLE**

**MARÍA ANGÉLICA HINCAPIÉ ARISTIZABAL
CINDY PAOLA MARTÍNEZ GONZÁLEZ
MARÍA CAROLINA OLAYA GÓNGORA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE ADMINISTRACIÓN
MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD
BOGOTÁ
2015**

**ANÁLISIS FÁRMACO ECONÓMICO DE DOS TRATAMIENTOS PARA
PACIENTES VIH POSITIVOS CON CARGA VIRAL INDETECTABLE**

**MARÍA ANGÉLICA HINCAPIÉ ARISTIZABAL
CINDY PAOLA MARTÍNEZ GONZÁLEZ
MARÍA CAROLINA OLAYA GÓNGORA**

**Trabajo de grado para optar el Título de
Magíster en Administración en Salud**

**Tutor de Tesis
Dr. RAFAEL ENRIQUE CONDE MARTÍNEZ
Magíster en VIH**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE ADMINISTRACIÓN
MAESTRÍA EN ADMINISTRACIÓN EN SALUD
BOGOTÁ
2015**

DEDICATORIA

Dedicamos este logro a Dios quien nos dio la paciencia y la fortaleza para terminar este proceso.

A nuestros familiares por acompañarnos y apoyarnos incondicionalmente en nuestros sueños.

A todos los maestros por la dedicación y entrega de su valioso conocimiento. Especialmente al Dr. Rafael Conde y Angélica Arenas por guiarnos y permitirnos aprender de ellos.

AGRADECIMIENTOS

Primero queremos agradecer a la Universidad del Rosario por permitirnos ser parte de la Maestría en Administración en Salud. También queremos resaltar el apoyo del Dr. Javier González, quien nos brindó sus conocimientos. Además expresamos nuestra gratitud a Amanda Bernal Duarte que siempre nos colaboró incondicionalmente hasta el final.

Agradecemos a nuestro tutor de tesis, Dr. Rafael Conde Martínez, quien con sus conocimientos, paciencia y motivación nos ayudó en nuestro proceso como profesionales, de modo que logramos tan importante meta.

También agradecemos al Dr. Otto Alberto Sussmann por su gran colaboración quien no solo nos brindó asesoría sino que permitió junto con el respetado comité de ética que realizáramos nuestra investigación en la Institución Asistencia Científica de Alta Complejidad SAS en la ciudad de Bogotá.

Finalmente damos infinitas y especiales gracias a Angélica Arenas quien sin su permanente compromiso y ayuda no hubiera sido posible la culminación de nuestra tesis.

CONTENIDO

	Pág.
GLOSARIO	11
RESUMEN	14
ABSTRACT	15
INTRODUCCIÓN	16
2. MARCO DE REFERENCIA.....	18
2.1. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	18
2.1.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).....	18
2.1.2. LINFOCITOS CD4+	22
2.1.3. CARGA VIRAL PLASMÁTICA (CVP)	22
2.1.4. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	23
2.1.4.1. CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIRRETROVIRALES	23
2.1.5. MOMENTO DE INICIACIÓN DE LA TERAPIA.	27
2.1.6. EFECTOS ADVERSOS	27
2.1.7. EVALUACIÓN FÁRMACO ECONÓMICA.....	29
3. ANTECEDENTES.....	32

3.1. REVISIÓN DE INVESTIGACIONES ESPECÍFICAS	32
4. OBJETIVOS.....	36
4.1. OBJETIVO GENERAL	36
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	36
5. HIPÓTESIS.....	37
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	38
7. METODOLOGÍA	40
7.1. POBLACIÓN Y MUESTRA	40
7.1.1. POBLACIÓN BLANCO:	40
7.1.1.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO:	40
7.2. MUESTREO.....	41
7.2.1. TAMAÑO DE MUESTRA:	41
7.2.2. FORMA DE MUESTREO:.....	42
7.3. VARIABLES	42
7.3.1.VARIABLE INDEPENDIENTE:	42
7.3.2. VARIABLE DEPENDIENTE:	42
7.4. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS	43
7.4.1. ANOVA FACTORIAL DE MEDIDAS REPETIDAS:.....	43
7.4.1.1. PRUEBA POS HOC:.....	45

7.4.2. ÁRBOL DE DECISIONES:.....	45
7.4.3. ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL (ACEI):.....	45
8. RESULTADOS.....	47
8.1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LOS DATOS.....	47
8.2. ÁRBOL DE DECISIONES.....	51
8.3. ANÁLISIS COSTO-EFECTIVIDAD INCREMENTAL (ACEI).....	52
9. DISCUSIÓN.....	54
10. CONCLUSIONES.....	57
11. RECOMENDACIONES.....	58
12. REFERENCIAS.....	59
ANEXOS.....	63

LISTA DE TABLA

	Pág.
TABLA 1. ANTIRRETROVIRALES	26
TABLA 2.: EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS.....	28
TABLA 3. VALORES PROMEDIO Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LOS NIVELES DE CD4 EN TRES TIEMPOS DIFERENTES DE DOS TRATAMIENTOS DIFERENTES EN PACIENTES CON VIH. N = 246	49

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
FIGURA 1. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO.....	21
FIGURA 2. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS USADOS	24
FIGURA 3. EXPLICACIÓN DEL MODELO LINEAL GENERALIZADO QUE MEJOR EXPLICA ESTE ESTUDIO.	44
FIGURA 4. ÁRBOL TEÓRICO PARA LA TOMA DE DECISIÓN.	45
FIGURA 5. PORCENTAJES DE HOMBRES Y MUJERES CON VIH TRATADOS CON DOS TRATAMIENTOS DIFERENTES.....	47
FIGURA 6. DISTRIBUCIÓN POR RANGOS DE EDAD DE LOS PACIENTES VIH SOMETIDOS AL TRATAMIENTO 1.	48
FIGURA 7. DISTRIBUCIÓN POR RANGOS DE EDAD DE LOS PACIENTES VIH SOMETIDOS AL TRATAMIENTO 2.	48
FIGURA 8. COMPARACIÓN GRÁFICA DE LOS NIVELES DE CD4 ENTRE DOS TRATAMIENTOS PARA TRATAR PACIENTES DE VIH EN TRES TIEMPOS DIFERENTES.	50
FIGURA 9. ÁRBOL DE DECISIÓN ENTRE DOS TRATAMIENTOS PARA PACIENTES CON VIH, OBTENIDO POR SPSS.....	52
FIGURA 10. COSTO- EFECTIVIDAD DE DOS TRATAMIENTOS ANTIRRETROVIRALES.	53

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO 1. MODELO GENERAL LINEAL OBTENIDO POR EL PROGRAMA SPSS	64
ANEXO 2. COMPARACIONES ENTRE FACTORES	67
ANEXO 3. LISTADO DE PRECIOS PROMEDIO Y UNIDADES EN LA CADENA DE COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS – SISMED 2014	69

GLOSARIO

3TC: Lamivudina.

ACEI: Análisis de costo efectividad Incremental.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ANOVA: Análisis de varianza.

ARN: Ácido ribonucleico.

AVAC: Años de vida ajustados por calidad.

AVG: Años de vida ganados.

AZT: Zidovudina.

CF: Coste fijo.

CT: Coste total.

CVP: Carga Viral Plasmática.

D4T: Estavudina.

DAP: Disponibilidad a pagar.

DDI: Didanosina.

EFV: Efavirenz.

FAR: Fármacos Antirretrovirales.

FTC: Emtricitabina.

GESIDA: Guía para el manejo de VIH/Sida.

GPC: Guías de Práctica Clínica.

INI: Inhibidor de la Integrasa.

ITRN: Inhibidores Análogos Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa.

ITRNN: Inhibidores Análogos No-Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa.

NVP: Nevirapina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ONUSIDA: Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre VIH/sida.

PVVIH: Personas viviendo con VIH.

RAM: Reacción Adversa a un Medicamento.

Sida: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

SGSSS: Sistema General de Seguridad Social en Salud.

SISMED: Sistema de Información de precios de Medicamentos.

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TDF: Tenofovir.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana.

RESUMEN

Los tratamientos para aumentar los niveles de cúmulo de diferenciación 4 – CD4 en personas que padecen la enfermedad ocasionada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), son importantes tanto para el mejoramiento del bienestar de los pacientes, como para el buen funcionamiento de las instituciones de salud. La presente investigación compara la intervención farmacológica de dos líneas de tratamiento, Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz contra Efavirenz, Emtricitabina, Disoproxilo de Tenofovir que se encuentran en la recomendación de esquema de primera línea según la Guía Práctica Clínica (2014). Se evaluó el efecto costo-efectivo de estos dos tratamientos basado en el aumento de los niveles de CD4 a lo largo de tres tiempos diferentes (inicial, 6 y 12 meses) y los costos de los medicamentos de acuerdo a los precios en Colombia según el SISMED en el año 2014. Se realizó un análisis de varianza factorial con medidas repetidas, un árbol de decisiones y un análisis de costo-efectividad incremental (ACEI). Se obtuvo información de 546 pacientes, tanto hombres como mujeres, de la Institución Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S de la ciudad de Bogotá. Se encontró que el esquema 1 (Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz) fue considerado más efectivo y menos costoso que el tratamiento 2 (Efavirenz, Emtricitabina, Disoproxilo de Tenofovir), sin embargo no se evidenció una alta frecuencia de efectos adversos que pueda contribuir a la escogencia de un tratamiento u otro. De acuerdo a estos resultados la institución o los médicos tratantes tienen una alternativa farmacoeconómica para la toma de decisión del tratamiento a utilizar y así iniciar la terapia antirretroviral de pacientes que conviven con VIH con carga viral indetectable.

Palabras Clave: Costo-efectividad, carga viral, Efavirenz, Lamivudina, VIH, Zidovudina.

ABSTRACT

The treatments to increase 4-CD4 differentiation cluster levels in people who are suffering from the disease caused by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) are important both for the improvement of the wellbeing of the patients, as well as for the proper functioning of the healthcare institutions. The current research compares the pharmacological interventions of two different treatment lines: Lamivudine, Zidovudine and Efavirenz versus Efavirenz, Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil, which are to be found recommended as the first scheme line for treatment in the Clinical Practice Guide (2014). The cost-effectiveness of both treatment lines was evaluated, taking into account their elevation of the CD4 levels throughout three different time periods (initial, 6 and 12 months) and the prices of the medication according to the price lists in Colombia established by the SISMED for 2014. A factorial-variance with repetitive measures analysis was carried out, as well as a decision tree and an incremental cost-effective analysis (ICEA) and information was obtained from 546 patients, men and women, who were attended at the Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S. institution in Bogotá. It was discovered that scheme 1 (Lamivudine, Zidovudine and Efavirenz) was more effective and less expensive than scheme 2 (Efavirenz, Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil) but there wasn't a higher frequency in the appearance of adverse effects in either treatment line, which might have contributed in the election of one over the other. In accordance with these results, both the treating physicians and institutions have an economic pharmacological alternative to choose from when deciding the treatment to be used and thus initiate the antiretroviral therapy of patients who live with HIV with an undetectable viral load.

Keywords: Cost-effectiveness, viral load, Efavirenz, HIV, Lamivudine, , Zidovudine.

INTRODUCCIÓN

Como pandemia mundial el VIH (Virus de Inmunodeficiencia humana) –SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) se ha convertido en un problema de salud pública, ya que según la ONUSIDA (2013) para el 2012 existían más de 35,3 millones de personas que se encontraban infectadas por este virus, reportando también 2,3 millones de casos nuevos a nivel mundial, evidenciando así una disminución del 33% en comparación con el año 2001. En América Latina se presenta como principal mecanismo de contagio la transmisión sexual y en cuanto a la población con mayor prevalencia son los hombres que tienen sexo con hombres y mujeres transexuales (Cuenta de alto costo, 2014).

El Boletín Epidemiológico VIH/SIDA (2013), indica que se ha incrementado los reportes de los casos clasificados como VIH, ya que en el año 2009, por cada caso de sida se notificaron 4 casos de VIH, sugiriendo de esta manera que se realizan diagnósticos tempranos que logran demorar la progresión del virus a fase SIDA, lo que se puede relacionar con el tratamiento antirretroviral (TAR) de manera oportuna. Sin embargo, la TAR es alta en costes y por ende limitada para algunos grupos poblacionales, por esto es necesario realizar estudios farmacoeconómicos que tengan en cuenta no solo los costos del tratamiento, sino también su eficacia y efectividad, generando así beneficios tanto para los pacientes como para las instituciones.

Es así que el proyecto de investigación tiene como finalidad realizar una evaluación de costo – efectividad de dos tratamientos antirretrovirales en pacientes viviendo con VIH que logran carga viral indetectable, para determinar

cuál de las dos terapias es menos costosa y más efectiva ayudando de esta manera en la toma de decisiones para iniciar el tratamiento correspondiente.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1. Estado Actual del Tema

2.1.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un Retrovirus del género Lentivirus considerado así por su lento proceso para replicarse. Ataca el sistema inmunitario y debilita las defensas, ocasionando por ende la presencia de infecciones y algunos tipos de cáncer. A medida que el virus destruye las células inmunitarias, la persona infectada se va volviendo gradualmente inmunodeficiente. (Protocolo de Vigilancia en Salud Pública VIH–Sida, 2014, p. 3).

Debido a la complejidad de la enfermedad y al aumento de su prevalencia, se ha convertido en una pandemia mundial. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2009) existen más de 35,3 millones de personas que se encuentran infectadas por este virus, siendo 2,1 millones adolescentes entre los 10 a 19 años; además gran parte de esta población reside en países de bajos y medios ingresos. Por otra parte, El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), refiere que el número de muertes por SIDA ha disminuido notablemente, ya que en el 2005 se presentaron 2,3 millones de muertes y en el 2012 1,6 millones. (ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de SIDA 2013, p.4). De esta manera, se evidencia los resultados con respecto a los mecanismos utilizados por las organizaciones y países para lograr eliminar esta pandemia.

En Colombia, el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) considera estas enfermedades infecto-contagiosas como patologías de alto costo, debido al incremento del número de casos y a la necesidad de aumentar la cobertura a nivel nacional, así lo refiere el Ministerio de Salud Colombiano en su guía para el manejo del VIH y SIDA basada en la evidencia (2006): “por generar un fuerte impacto económico sobre las finanzas del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por causar un dramático efecto sobre la calidad de vida del paciente y su familia, incluidas las repercusiones laborales” (p. 161).

La Cuenta de Alto Costo en Colombia indica que en el año 2013 se reportaron un total de 46.348 casos de personas viviendo con VIH, obteniendo una prevalencia en el país del 0,11% en la población general y del 0,16% para la población de 15 a 49 años, es decir, existe un aumento, ya que en el 2012 la prevalencia para la población general era de 0,09% y para la población de 15 a 49 años era de 0,13%. (Situación del VIH/SIDA en Colombia, 2013, p. 13).

En Colombia, de acuerdo al Protocolo de Vigilancia en Salud Pública VIH – Sida, (2014) los grupos con un alto grado de exposición a factores vulnerables y riesgos de infección son los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, trabajadores y trabajadoras sexuales, las personas que usan drogas inyectables, personas privadas de la libertad, en situación de desplazamientos forzoso, habitantes de calle, adolescentes y mujeres, especialmente mujeres gestantes.

El Ministerio de Salud obtuvo datos epidemiológicos dados por indicadores y la cuenta de alto costo por los casos reportados por parte de las Entidades Promotoras de Salud, sin embargo muchos de estos datos no son reportados debido al bajo porcentaje de registros por parte de los profesionales en salud.

Para realizar el diagnóstico del VIH/Sida en Colombia, se debe seguir el procedimiento detallado en el algoritmo mostrado en la Figura 1 establecido por la Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos, (2014).

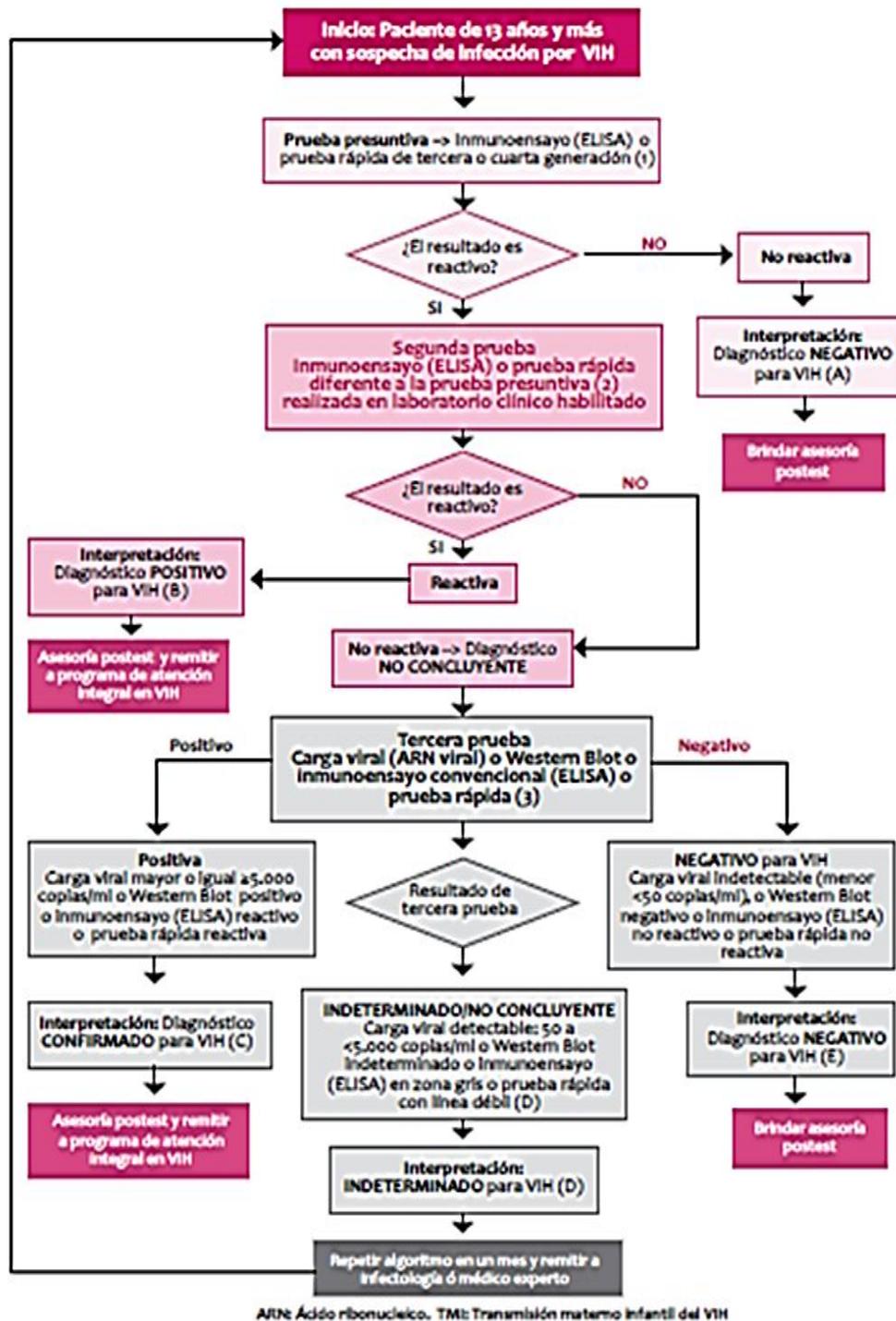


Figura 1. Algoritmo para el diagnóstico

Fuente: Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos, 2014, p.31.

2.1.2. Linfocitos CD4+

Para medir la función inmunitaria es necesario tomar el recuento de células CD4. De esta manera se estadifica la infección por el virus, al mismo tiempo se determina la vulnerabilidad con las enfermedades oportunistas y se justifica la utilización del TAR, así lo determina el GESIDA (2015). Además señala que “Una vez instaurado este, el aumento de linfocitos CD4+, en los pacientes en que están disminuidos suele ser lento pero constante en el tiempo. Se admite que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/ μ L4” (p. 12).

Adicionalmente, cuando se inicia la TAR debe medirse los CD4+ a las 4 semanas. Una vez realizado se determinarán cada 3 a 6 meses, siempre que se presenten cambios o que se evidencien disminución es necesario continuar realizando las respectivas mediciones por riesgo de presentar infecciones oportunistas (GESIDA, 2015).

2.1.3. Carga Viral Plasmática (CVP)

De acuerdo al documento de consenso de GESIDA (2014) es de gran importancia determinar la CVP antes de iniciar un tratamiento; refieren que las cifras objetivo son las inferiores a 20-50 copias/ml, sin embargo algunos pacientes pueden conseguir estos valores hasta en 6 meses cuando el valor lo tienen muy elevado.

Es conveniente medir la CVP a las cuatro semanas del inicio del TAR y, posteriormente, cada 3-6 meses, para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia al TAR y refuerzo de la misma¹¹. En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y cifras elevadas de

linfocitos CD4+ este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses. (GESIDA, 2015, P. 13).

2.1.4. Terapia Antirretroviral

La terapia antirretroviral, según el GESIDA (2015) se realiza para obtener una reducción de la morbilidad y mortalidad por el VIH, para recuperar y llegar a preservar la función del sistema inmunológico y para prevenir la transmisión del virus. Es necesario realizar una valoración donde se identifique el momento de iniciar el tratamiento y de los fármacos antirretrovirales (FAR) que se han de utilizar de acuerdo también a las variables de eficacia, toxicidad y tolerancia, perfil de resistencia, conveniencia y costo.

2.1.4.1. Clasificación de los antirretrovirales

De acuerdo a la Guía para el manejo de VIH/Sida (2006), los antirretrovirales se clasifican en tres grupos principales (ver Figura 2):

– *Inhibidores Análogos No-Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRNN)*: son altamente específicos para interferir con el ARN (Ácido ribonucleico) viral dependiente de la ADN (Ácido desoxirribonucleico) Polimerasa-Transcriptasa Reversa. Estos son: Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC), Estavudina (D4T), Didanosina (DDI), Tenofovir (TDF).

– *Inhibidores Análogos Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRN)*: inhiben in vitro la replicación viral del VIH interfiriendo con la ARN viral por la acción con la transcriptasa reversa. Estos son: Efavirenz (EFV), Nevirapina (NVP).

– *Inhibidores de la proteasa*: son antirretrovirales inhibidores selectivos, competitivos y reversibles de la enzima proteasa del VIH, interfiriendo en la

formación de proteínas virales esenciales para los estadios finales del ciclo de la replicación viral y la formación del virus infeccioso. Estos son: Nelfinavir, Lopinavir + Ritonavir, Saquinavir + Ritonavir, Atazanavir +/- Ritonavir, Fosamprenavir +/- Ritonavir.

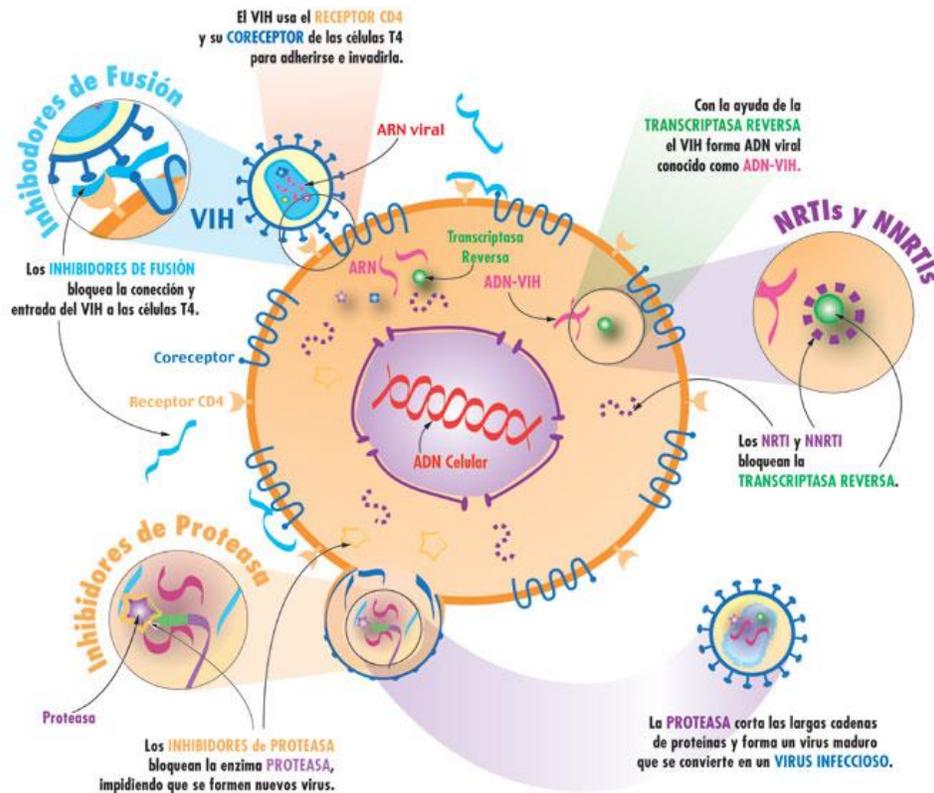


Figura 2. Tratamientos farmacológicos usados

Fuente: <http://www.thebody.com/content/art30314.html>

En la Tabla 1 se especifica cada medicamento de acuerdo a la marca comercial, al tipo de medicamentos, su uso aprobado, su peso molecular y su presentación.

La Guía Práctica Clínica (2014) determina que al momento de iniciar el tratamiento antirretroviral se sugiere usar:

Una combinación de análogo de nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa MÁS una selección del tercer componente... En caso de requerirlo, es posible combinar un tratamiento recomendado de una combinación de análogo nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa con una opción de tercer componente considerado como alternativa, y viceversa. (p. 55)

Tabla 1. Antirretrovirales

MEDICAMENTO	MARCA COMERCIAL	OTRO NOMBRE	CLASE DE MEDICAMENTO	USO APROBADO	PESO MOLECULAR	PRESENTACIÓN
LAMIVUDINA	Epivir	3TC	Inhibidores Análogos No-Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRNN)	Infección por el VIH	2.292.589	Tabletas de 150-mg. Tab. de 300-mg. Solución oral de 10-mg/ml.
ZIDOVUDINA	Retrovir	Azidothymidine, AZT, ZDV	(ITRNN).	Prevención de la transmisión materno infantil del VIH.	2.672.437	Tab. de 300 mg (marca comercial: Retrovir). Cápsulas de 100 mg (mc.: Retrovir). Jarabe de 10 mg/ml (mc: Retrovir).
EFAVIRENZ	Sustiva	EFV	Inhibidores Análogos Nucleosidos de la Transcriptasa Inversa (ITRN)	Infección por el VIH	315.677	Cápsulas de 50 mg y de 200 mg (marca comercial: Sustiva). Tab.de 600 mg (marca comercial: Sustiva).
EMTRICITABINA	Emtriva	FTC	(ITRNN)	Infección por el VIH	247.249	Cápsulas de 200 mg (marca comercial: Emtriva). Solución oral de 10 mg/ml (marca comercial: Emtriva).
FUMARATO DE DISOPROXILO DE TENOFOVIR	Viread	TDF, tenofovir DF	Inhibidor de proteasa	Infección por el VIH	6.355.166	Tab. de 150 mg (marca comercial: Viread). Tab. de 200 mg (marca comercial: Viread). Tab. de 250 mg (marca comercial: Viread). Tab. de 300 mg (marca comercial: Viread). Polvo de administración oral de 40 mg/1 g (marca comercial: Viread).

Según la Guía de Práctica Clínica (2014) se recomienda iniciar terapia antiretroviral cuando se evidencia infección por VIH grave o avanzada, cuando el recuento de linfocitos TCD4 es menor o igual a 500 células/milímetro cúbico en pacientes asintomáticos o mayor de 500 células/milímetro cúbico y cuando se presentan situaciones como infección con virus de hepatitis B que requiere tratamiento, infección con virus de hepatitis C activa, historia de enfermedad cardiovascular, historia de nefropatía crónica, edad mayor a 60 años, pareja serodiscordante, mujeres embarazadas, puerperio y lactancia materna, infección temprana, preconcepcional, carga viral mayor de 100.000 copias o declive rápido de 100 CD4 por año.

2.1.5. Momento de iniciación de la terapia.

De acuerdo al documento de consenso de GeSIDA (2014):

Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por el VIH para evitar la progresión de la enfermedad, disminuir la transmisión del virus y limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades coexistentes. La fuerza de la recomendación varía según las circunstancias, como se detalla en la **tabla 2**. El inicio del TAR debe valorarse siempre individualmente. Antes de tomar la decisión de iniciarlo deben confirmarse las cifras de linfocitos CD4+ y CVP. Además, debe prepararse al paciente, ofertando las distintas opciones, adaptando el esquema terapéutico al estilo de vida, comorbilidades y posibles interacciones y valorando el riesgo de mala adherencia (**A-III**). (p. 17)

2.1.6. Efectos Adversos

En la Figura 2, se especifican los efectos adversos que se pueden presentar en cada uno de los medicamentos antirretrovirales establecidos por La Guía para el manejo de VIH/Sida (2006).

2.1.7. Evaluación fármaco económica

Para evaluar un conjunto de terapias y escoger una de ellas de acuerdo a los criterios de elección que se determinen, hay que realizar una evaluación económica de medicamentos. Gómez (2012) determina que “el fin último de estas evaluaciones es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más favorable” (p. 25), de esta manera define la evaluación económica de medicamentos como “*la determinación de la eficiencia de un tratamiento farmacológico y su comparación con la de otras opciones, con el fin de seleccionar la alternativa más eficiente*” (p. 25)

Para realizar la cuantificación económica existen diferentes tipos de técnicas, como los estudios de minimización de costes, coste efectividad, coste utilidad y coste beneficio. Gómez (2012), define cada una de estas técnicas de la siguiente manera:

— *Estudios de minimización de costes.* Suponen que las alternativas evaluadas son iguales en cuanto a resultados, es decir no existe un diferencial de resultados entre ellas. Es por lo que no calculan resultados y se realiza la evaluación únicamente atendiendo a los costes. Obviamente la opción preferida será la menos costosa.

— *Estudios de coste efectividad.* Los resultados de las alternativas se miden en unidades clínicas. Se utilizan unidades del tipo años de vida ganados (AVG) o proporción de pacientes curados, siempre se trata de unidades físicas. Si bien se tiende a utilizar en la medida que sea posible los AVG que se estiman a partir de los resultados esperados de supervivencia de los pacientes.

— *Estudios de coste utilidad.* Los resultados se miden con una variable subjetiva que son los años de vida ajustados por calidad (AVAC o QALYs). Hacen referencia a los años de vida que le quedan al paciente, tras una intervención sanitaria, pero sujetos a una determinada calidad de vida. En

estos estudios se ponderan los AVG con un coeficiente de utilidad comprendida entre cero y uno de tal modo que el valor uno es la salud perfecta es uno y la muerte es cero.

— *Estudios de coste beneficio*. Los resultados se miden en unidades monetarias, son los más rigurosos desde un punto de vista económico, pero los que menos gustan a los profesionales sanitarios. Una de las magnitudes empleada en los resultados es la disponibilidad a pagar (DAP o WTP), la cual hace referencia a lo que estaría dispuesto a pagar un paciente por un tratamiento. Obviamente si el coste es menor que la DAP la terapia se adoptaría (p. 34).

De esta manera, se realiza este estudio desde una evaluación de costo-efectividad, ya que se determinará cuál de los dos tratamientos obtienen una efectividad mayor a menor costo, tomando los resultados como cambios en la morbilidad de los pacientes ya que se ocasiona un retraso del desarrollo de la infección a sida.

Cabe destacar que en la economía de la salud, el valor de cada uno de los recursos que se utilizan en la prestación del servicio de salud, hace referencia al costo (Cerdal, 2010, p. 77). Por otra parte, Pindyck y Rubinfeld (2009) diferencian los costos de acuerdo al costo contable y el económico, siendo el primero como los “gastos reales más gastos de depreciación del equipo de capital” (p. 248) y el segundo concepto como el “coste que tiene para una empresa la utilización de recursos económicos en la producción, incluido el coste de oportunidad” (p.248).

Por otro lado, Pindyck y Rubinfeld (2009) refieren que “algunos costes de la empresa varían cuando varía la producción, mientras que otros no cambian mientras la empresa produzca algo”, así mismo dividen el coste total (CT o C) — el coste económico total de producción — en dos componentes, en el “coste fijo (CF): coste que no varía con el nivel de producción y que solo puede eliminarse

cerrando” (Pindyck y Rubinfeld, 2009, p. 250), estos costos serán evaluados en este estudio teniendo en cuenta el precio de los medicamentos establecidos por el SISMED (Sistema de Información de precios de Medicamentos) del año 2014. Y el “coste indirecto o de oportunidad: es el coste de las oportunidades que se pierden por no destinar los recursos de la empresa al mejor fin alternativo” (Pindyck y Rubinfeld, 2009, p. 250), estos costos no serán evaluados en este estudio ya que están asociados a la posibilidad de un seguro o subsidio que cubra a los pacientes en caso de convalecencia o limitación para realizar su actividad asociada a su enfermedad.

Por otro lado, un tratamiento es considerado efectivo por la “medición de la magnitud en la cual una intervención específica, al ser puesta en acción en condiciones rutinarias, realiza lo que supuestamente debe realizar. Corresponde a la medición de los resultados de una intervención en salud” (Cerdal, 2010, p. 78). En este trabajo investigativo se utiliza la respuesta de la terapia (carga viral indetectable) y los efectos adversos de cada tratamiento como aspectos destacables para la obtención del grado de efectividad.

3. ANTECEDENTES

3.1. Revisión de investigaciones específicas

Siendo el VIH/Sida una patología de alto costo y de gran incidencia a nivel mundial, se han venido desarrollando diferentes investigaciones sobre el tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el VIH con carga viral indetectable, entre estos se encuentran:

En la investigación de Mantenimiento de terapias antirretrovirales en sujetos infectados por el VIH con niveles indetectables de Ácido Ribonucleico (ARN) en plasma después de la terapia con tres medicamentos, realizada por Havlir et al (1998), determinaron que la supresión en plasma del ARN en VIH después de seis meses de tratamiento con indinavir, zidovudina y lamivudina está mejor sustentada por la continuación de estos tres fármacos que por la terapia de mantenimiento, ya sea con indinavir solo o zidovudina y lamivudina solos.

En Massachusetts, Nueva York y Florida, se analizó desde un enfoque de costo-efectividad la terapia antirretroviral en inicio temprano en adultos infectados por el VIH sin seguro, concluyendo que “la terapia antirretroviral iniciada en < 500 células CD4 / ml es de costo-beneficio desde una perspectiva social en comparación con el tratamiento iniciado más tarde. Los Estados deben considerar exenciones de Medicaid para ampliar el acceso a la terapia inicial” (Schackman, 2001).

Además, Sanders et al (2005) trabajaron el “costo – efectividad del VIH en la era de la terapia antirretroviral altamente activa”, allí especifican que no se han determinado los costos-beneficios y los costos-efectividad del tratamiento del VIH

durante la terapia antirretroviral de gran actividad; al realizar la investigación, concluyeron que “el costo-efectividad de la detección del VIH de rutina en los establecimientos de salud, incluso en poblaciones de relativamente baja prevalencia, es similar a la de las intervenciones comúnmente aceptadas, y este tipo de programas debería ampliarse”.

Por otra parte, Machado (2010), en el estudio de la efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con diagnóstico de VIH/sida de dos ciudades de Colombia, determina que la adherencia al tratamiento sigue siendo uno de los problemas más importantes para garantizar efectividad, además, destaca que:

El costo directo de la terapia antirretroviral es inferior al reportado por países de altos ingresos (US \$ 19.400 a 23.100 dólares por paciente al año), pero en el rango de países de bajos ingresos (US \$ 350 a 10.000 dólares); eso pone al país en la discusión de cuánto está dispuesto a invertir para conservar la salud de los pacientes infectados por VIH y cuánto debería invertir en programas de prevención de la misma infección. (p. 16)

Collazo (2005), realizó un análisis costo-efectividad de la farmacoterapia antirretroviral para los pacientes VIH/SIDA en Cuba “determinó el impacto económico-social en términos de salud por el empleo de los antirretrovirales extranjeros durante un año, y su comparación con la ausencia de este tratamiento”. Demostró que con el empleo de los antirretrovirales de procedencia extranjera se producen unos beneficios en términos de salud para los pacientes, así como también se incrementan significativamente los costos de la farmacoterapia empleada, aspecto este que conspira en contra de la eficiencia alcanzada en el tratamiento. Por esta razón, se reafirma la conveniencia económica de la producción nacional de los antirretrovirales, ya que permitirá

obtener este beneficio económico-social sobre la salud del paciente a un costo más razonable del tratamiento para el VIH/SIDA en nuestro país.

Contreras (2010), realiza la estimación de costo-efectividad incremental de maraviroc más tratamiento basal optimizado en pacientes con VIH/SIDA, concluyendo que al “agregar maraviroc al tratamiento basal optimizado para pacientes con VIH/SIDA multirresistentes a los antirretrovirales con CCR5 positivo, ofrece mejores resultados clínicos, el costo adicional no supera las recomendaciones internacionales, por lo que es una alternativa costo-efectiva”.

Alarid-Escudero (2013) estableció como objetivo cuantificar los costos y beneficios de tres intervenciones de prevención del VIH en migrantes en Centroamérica: consejería y pruebas voluntarias, tratamiento de infecciones de transmisión sexual y distribución de condones. Donde concluye que los ahorros potenciales por prevención varían entre países. Las estimaciones de costo-beneficio sugieren que los programas de prevención del VIH en países centroamericanos representarían ahorros monetarios a largo plazo.

De acuerdo a Nosyk y Montaner (2014), su estudio Costos de los medicamentos antirretrovirales y los patrones de prescripción en Columbia Británica, Canadá: 1996-2011:

Resaltan la magnitud de los cambios temporales en los costos de los antiretrovirales, y las disparidades entre los recientes y antiretrovirales iniciados previamente. Esta metodología puede mejorar la precisión de los esfuerzos de modelización económica mediante el uso de las funciones detalladas de costos, costos de medicamentos anuales a nivel de población de acuerdo con la distribución de los clientes por el estadio clínico y la era de la iniciación del tratamiento. (p.2)

Como investigación adicional, en los documentos preliminares Guías de práctica clínica – GPC para la atención integral del VIH / SIDA (2006), adolescentes y adultos hombres y mujeres y GPC de VIH para niños y niñas, se realizó un estudio del costo efectividad de las estrategias de tratamiento de primera línea de adolescentes o adultos con VIH en Colombia:

Se tomaron precios de los servicios de salud se derivaron del manual oficial de tarifas SOAT 2013. Para los no POS manual de tarifas del ISS, previo ajuste de precios por inflación. Teniéndose como conclusiones que es el primer estudio que modela la costo-efectividad de esquemas de primera línea de tratamiento ATRV contra VIH en Colombia:

- En el horizonte de 96 semanas el esquema más costo efectivo es el ABC/3TC/EFV
- En el horizonte de 48 semanas:
 - El esquema ABC/3TC/EFV es muy costo efectivo.
 - Entre 1 y 3 PIB per cápita ABC/3TC/DRVr es el más costo efectivo. (p.28)

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Comparar la intervención farmacoeconómica con las líneas de tratamiento Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz (3TC, AZT, EFV) vs. Efavirenz, Emtricitabina y Disoproxilo de Tenofovir (EFV, FTC, TDF), en pacientes viviendo con VHI con carga viral indetectable, mediante un análisis costo – efectivo.

4.2. Objetivos Específicos

- ✓ Comparar la tendencia del incremento de los CD4 de acuerdo al tiempo (inicial, 6 meses y 12 meses) entre los dos tratamientos para identificar su efectividad.

- ✓ Identificar la disminución de los eventos adversos con los dos tratamientos para medir el grado efectividad.

- ✓ Analizar el costo-efectividad de cada tratamiento.

5. HIPÓTESIS

- El tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz) es de bajo costo para la institución y efectivo para el paciente que el tratamiento 2.
- El tratamiento 2 (Efavirenz, Emtricitabina y Disoproxilo de Tenofovir) presenta menos efectos adversos que el tratamiento 1, pero de mayor costo para la institución.

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la Cuenta de Alto Costo (2013), se ha presentado un incremento en la prevalencia de casos de personas que conviven con VIH-SIDA en el país de 0,11%, con relación al año 2012, manteniendo la misma relación hombre: mujer de 2,7. “Para el 2013 se encontró una edad promedio de las PVVIH (personas viviendo con VIH) de 39,3 años. La principal vía de transmisión sigue siendo la sexual (76,8%) y la solicitud de las pruebas de tamizaje en el 63,4% se deben a una indicación del médico” (p.13).

Al presentarse estos aumentos de casos es indispensable un tratamiento oportuno y el seguimiento necesario, realizando el conteo de CD4 y la medición de la Carga Viral, para mirar si los tratamientos son efectivos y por lo tanto mantener un control de la enfermedad. En Colombia se ha presentado un incremento en el número de exámenes que registren el seguimiento de los CD4 (67,8% en el 2012 a 84,4% en el 2013) y en la medición de la carga viral (71,8% en el 2012 a 86,7% en el 2013). De esta manera se evidencia un notable manejo en el desarrollo de la enfermedad de VIH-SIDA (Cuenta de Alto Costo, 2013, p.14).

Por otra parte, existe también un aumento en el uso de esquemas de primera línea en la terapia antirretroviral, pasó de 57,8% de personas que convivían con VIH en el 2012 a 65,4% en el 2013. Este incremento ha sido por tratamientos de primera línea como Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz que han resultado eficaces. Además la combinación de este tratamiento es de alto uso, entre 5 tratamientos (zidovudina, lamivudina, lopinavir, ritonavir; abacavir, lamivudina, efavirenz; zidovudina, lamivudina, nevirapina; y abacavir, lamivudina, lopinavir, ritonavir)

(Cuenta de Alto Costo, 2013, p.15). En cuanto al tratamiento dos, se escogió debido a su efectividad, ya que bloquean la actividad de la transcriptasa inversa, mantiene la cantidad de VIH en la sangre en niveles bajos y frena el deterioro del sistema inmunitario y la aparición de infecciones y enfermedades asociadas al SIDA.

Con respecto al recuento de los CD4 en relación al tiempo, es necesario analizar los datos a los 0, 6 y 12 meses, ya que se puede estadificar la infección por VIH y establecer la indicación de la terapia antirretroviral que puede aumentar de manera constante en el tiempo. De la misma manera, se determinan los efectos adversos, ya que condicionan el éxito y la efectividad del tratamiento antirretroviral. Al iniciar la TAR y los tratamientos necesarios para los efectos adversos que se presentan, es evidente que existe un alto costo de la terapia, es por esto que se comparan estos dos tratamientos para identificar cual es costo-efectivo tanto para el paciente como para la institución de salud.

7. METODOLOGÍA

Se propuso analizar el efecto de dos tratamientos antirretrovirales a pacientes con VIH visualizados en el aumento de los niveles de CD4 en tres tiempos diferentes, mediante un análisis de varianza factorial con medidas repetidas, y mediante el Análisis Costo-Efectivo Incremental se compararon tanto los costos como la efectividad de las dos terapias.

7.1. Población y Muestra

7.1.1. Población blanco:

Los pacientes seleccionados fueron confirmados con diagnóstico de infección por VIH con las pruebas de ELISA y Western Blot.

7.1.1.1. Población de estudio:

Para la realización del presente estudio se obtuvo los datos de los pacientes diagnosticados con VIH con carga viral indetectable adscritos a la Institución Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S, ubicada en la ciudad de Bogotá-Colombia. La institución fue la proveedora de la información y se contó con la aprobación del comité de ética. Se seleccionaron pacientes con ingreso desde enero de 2012 a diciembre del 2014.

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta para la población estudio fueron:

1. Ser hombre o mujer mayor de 18 años.

2. Tener diagnóstico de VIH confirmado con ELISA y Western Blot.
3. Poseer datos de inicio del tratamiento antirretroviral con las siguientes condiciones:
 - Recuento de CD4 por debajo de 350 células/ml., criterio de la guía para el manejo de VIH/sida, Basada en la evidencia COLOMBIA. (2006).
4. Incluir en la historia clínica una referencia clara del tratamiento de inicio y una historia registrada de adherencia.
5. Evidenciar en las pruebas de laboratorio (ingreso y de control a los 0, 6 y 12 meses) los CD4 y la carga viral.

7.2. Muestreo

7.2.1. Tamaño de muestra:

Se calculó el tamaño de la muestra aplicando la siguiente fórmula con un porcentaje de error del 4%; dando como resultado 300 pacientes:

$$n = \frac{N}{Nd^2 + 1}$$

Dónde:

n = número de muestra pacientes tanto del tratamiento 1 como del tratamiento 2

N = Población Total del tratamiento 1 y tratamiento 2

d = porcentaje de error

Se consideró tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz), y tratamiento 2 (Efavirenz, Emtricitabina y Disoproxilo de Tenofovir). El número de pacientes que se obtuvo para el tratamiento 1 fueron 300 y 246 para el tratamiento 2.

7.2.2. Forma de muestreo:

El tipo de muestreo en esta investigación es no probabilístico intencional, debido a que se determinaron elementos primordiales para escoger la muestra de estudio, como ser pacientes de ingreso por primera vez a la institución entre los años comprendidos de enero de 2012 a diciembre del 2014.

7.3. Variables

Las variables analizadas fueron:

7.3.1.Variable independiente:

- Tipo de tratamiento
- Los costes implicados en cada tipo de tratamiento (de acuerdo al SISMED del año 2014), tomando el coste unitario de los fármacos antirretrovirales empleados durante el tiempo que dura el tratamiento..
- El sexo y la edad

7.3.2. Variable dependiente:

- Niveles de conteo de CD4 en tres tiempos diferentes (Inicial, 6 meses y 12 meses) después de iniciado el tratamiento de control contra el VIH. Esta es la variable de respuesta a los tratamientos.

- Los eventos adversos, serán específicamente las complicaciones que se presentaron en cada tratamiento, por ejemplo: Cefalea, mareo, diarrea, somnolencia, flatulencia, por último la combinación de mareo y flatulencia.

7.4. Procesamiento y Análisis

Primero se hizo un análisis descriptivo para cuantificar los valores de CD4 en el tiempo. Se procedió a identificar si existía algún efecto de la edad y el sexo en la variable de respuesta. Así como el efecto adicional de los efectos adversos, mediante un Análisis de Varianza (ANOVA).

7.4.1. ANOVA factorial de medidas repetidas:

Se realizó la valoración retrospectiva, comparativa, no aleatorizada de los niveles de CD4 en tres tiempos diferentes a pacientes diagnosticados con VIH/SIDA, a quienes se les suministraron dos tratamientos de medicamentos diferentes. Se tuvo en cuenta si las variables sexo, la edad y los efectos secundarios, presentaban algún efecto en la respuesta final, para lo cual se realizó un ANOVA. Las hipótesis estadísticas planteadas fueron:

Ho: No hay diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.

H1: Si hay diferencias estadísticamente entre los tratamientos.

La prueba ANOVA permitió comparar las medias y la dispersión de los datos analizando la varianza entre los sujetos, así como la interacción entre las variables. Debido a que a cada paciente se le realizaron conteos repetidos de los niveles de CD4 en tiempos diferentes se analizó como medidas repetidas. Esto se

puede traducir en un modelo lineal generalizado, el cual se puede explicar mediante la figura 3.

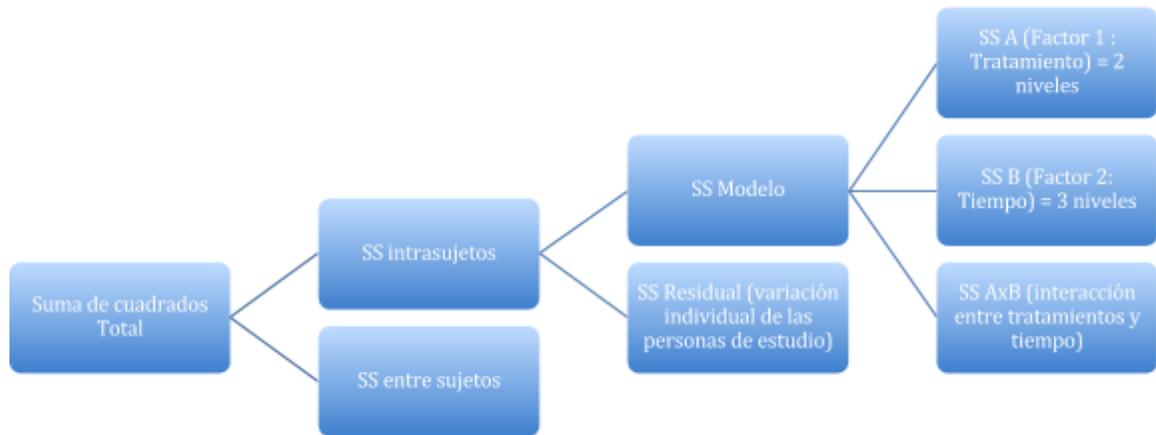


Figura 3. Explicación del modelo lineal generalizado que mejor explica este estudio.

Se comprobaron los supuestos de normalidad y esfericidad. El primer supuesto, el de normalidad, es decir que los datos presentan una distribución normal, como los datos fueron mayores de 50, se usó la prueba de Shapiro-Wilk. El segundo supuesto, el de esfericidad, indicó si las varianzas obtenidas son similares entre sí, se empleó el índice de Mauchly, con aproximaciones Grenhouse -Geisser, en la cual sí el valor obtenido es mayor de 0.75, se interpretó que no detectó diferencias estadísticas significativas entre los tratamientos en la variable de respuesta.

Al ser un análisis multifactorial se tuvieron en cuenta los siguientes factores:

Factor 1: Tratamiento (2 niveles)

Factor 2: Niveles de CD4 (3 niveles)

7.4.1.1. Prueba Pos Hoc:

Para evaluar las diferencias entre los tratamientos se realizó la prueba de Bonferroni, la cual realiza una prueba de t de muestras pareadas y divide el error entre el número de contrastes.

7.4.2. Árbol de decisiones:

Adicionalmente, se realizó el modelo de árbol de decisiones donde se representó cada uno de los escenarios (Figura 4). Este árbol permite tomar una decisión de cuál de los dos tratamientos es el más aconsejable seguir. Esto se realizó mediante la opción en SPSS en donde se midió la efectividad de cada uno de los tratamientos, siguiendo la metodología de Carretero et al (2005) y Castillo-Riquelme (2010).

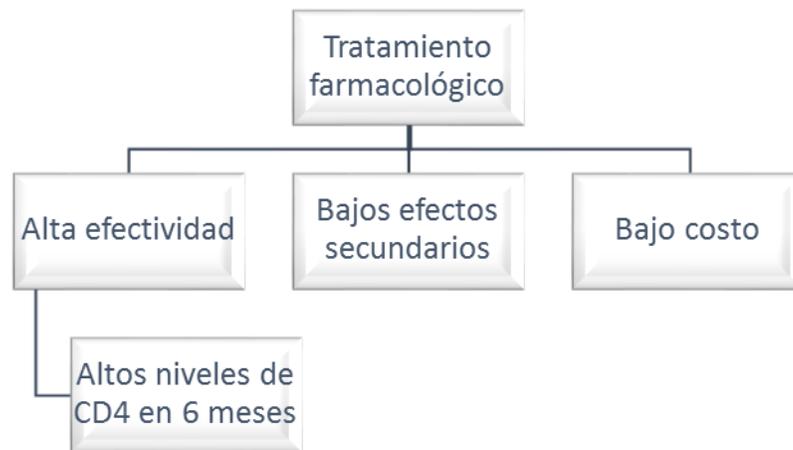


Figura 4. Árbol teórico para la toma de decisión.

7.4.3. Análisis costo-efectividad incremental (ACEI):

Se utilizó el análisis costo-efectividad incremental (ACEI), de acuerdo a la metodología de Prieto (2004) y Zárate (2010). Este análisis permitió comparar los costes y la efectividad del tratamiento 1 con los costes y la efectividad del tratamiento 2, calculándose de la siguiente forma:

$$ACEI = \frac{C1 - C2}{E1 - E2}$$

Dónde:

C1 y C2 son los costes del tratamiento 1 y 2.

E1 y E2 son la efectividad del tratamiento 1 y 2.

8. RESULTADOS

8.1. Descripción General de los Datos

De acuerdo a la recopilación de la información obtenida de las bases de datos de la Institución Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S, se pudo obtener para el Tratamiento 1: 250 hombres y 50 mujeres, para un total de 300 personas. Para el Tratamiento 2: se obtuvieron 236 hombres y 10 mujeres, para un total 246 personas (Ver Figura 5).

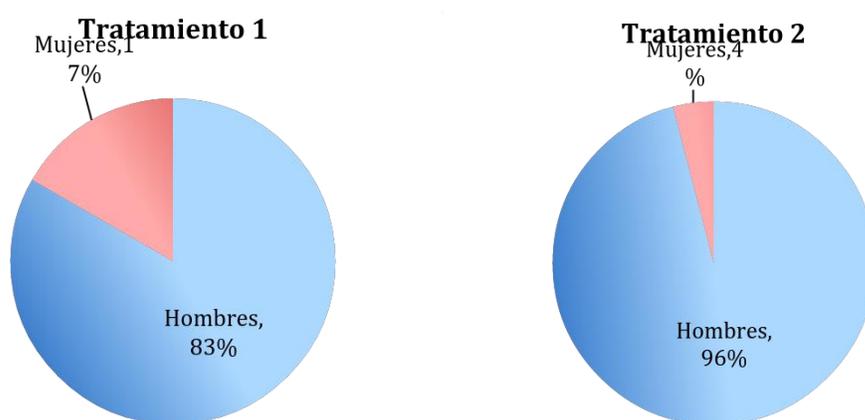


Figura 5. Porcentajes de hombres y mujeres con VIH tratados con dos tratamientos diferentes.

Al analizar las edades de los tratamientos se encontró que estaba comprendida entre los 18 a 80 años en ambos tratamientos. Los datos fueron agrupados en la Figura 6 y 7 para el tratamiento 1 y 2 respectivamente. En ambos casos se puede observar cómo desde los 20 a 50 años se encuentra más de la mitad de los pacientes evaluados.

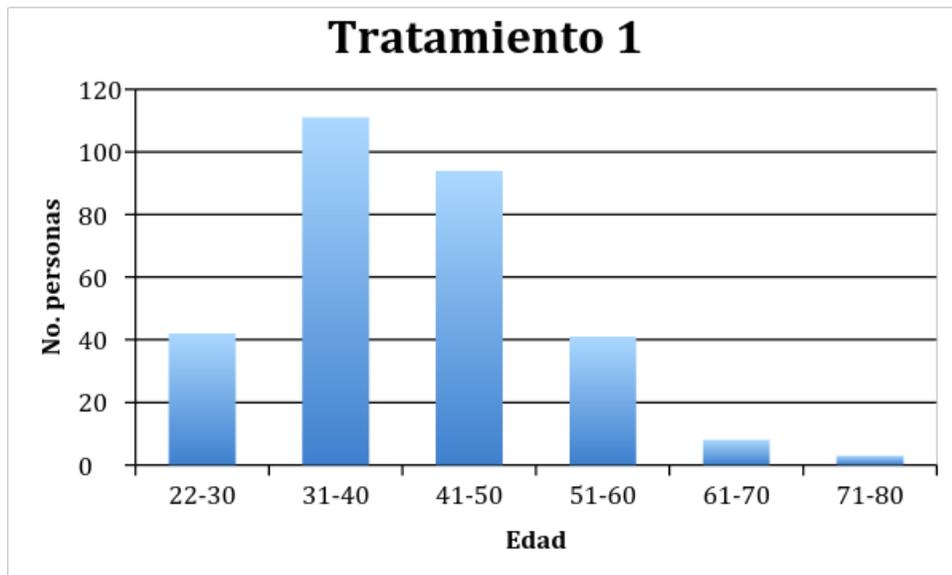


Figura 6. Distribución por rangos de edad de los pacientes VIH sometidos al tratamiento 1.

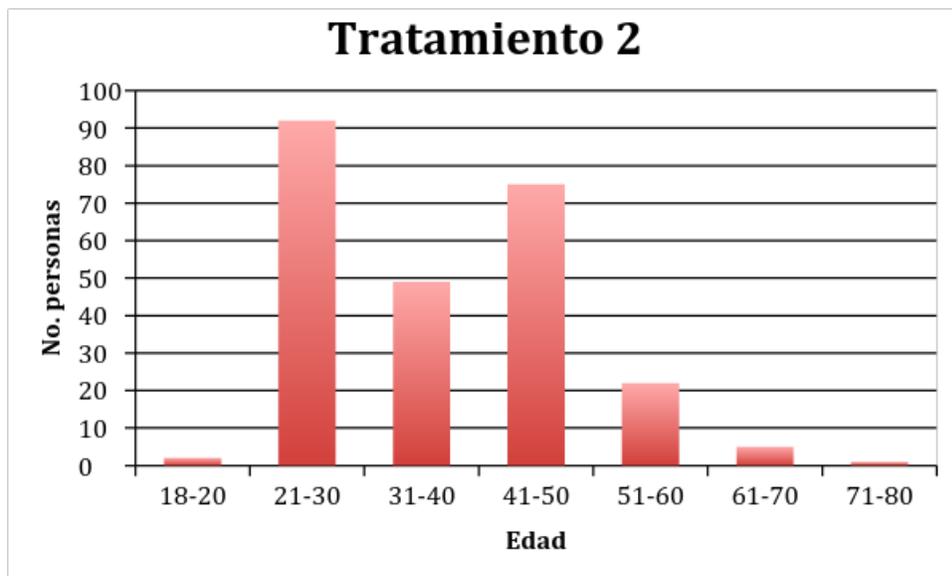


Figura 7. Distribución por rangos de edad de los pacientes VIH sometidos al tratamiento 2.

La información obtenida de la base de datos de la Institución Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S, ubicada en la ciudad de Bogotá-Colombia fueron 300 pacientes sometidos al tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz) y 246 pacientes que tomaron el tratamiento 2 (Efavirenz, Emtricitabina y Disoproxilo de Tenofovir). Por ser el número de pacientes del tratamiento 2 de 246, se tomó este valor para realizar las comparaciones, y del tratamiento 1 se tomó el valor al azar de los 300 pacientes.

Los valores promedios para cada uno de los tratamientos se encuentran en la Tabla 3 y se pueden visualizar en la Figura 8.

Tabla 3. Valores promedio y desviaciones estándar de los niveles de CD4 en tres tiempos diferentes de dos tratamientos diferentes en pacientes con VIH. N = 246

Tratamiento	Nivel CD4	Promedio	Desviación estándar
Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz	Valor Inicial	443.16	235.253
	6 meses	465.77	226.425
	12 meses	508.06	236.187
Efavirenz, Emtricitabina y Disoproxilo de Tenofovir	Valor Inicial	354.28	228.423
	6 meses	389.37	209.736
	12 meses	405.99	192.753

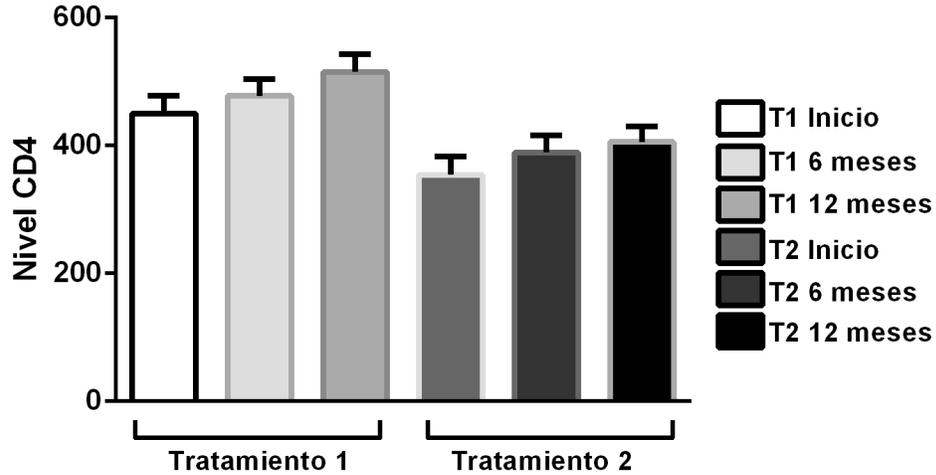


Figura 8. Comparación gráfica de los niveles de CD4 entre dos tratamientos para tratar pacientes de VIH en tres tiempos diferentes.

Se encontró que los datos no presentaban esfericidad de Mauchly, es decir que los datos no provienen de una distribución normal multivariante. Entonces se procede a realizar un análisis factorial y se llevaron a cabo las pruebas de Greenhouse-Geisser, determinando que existen diferencias significativas entre las varianzas de los tratamientos de pacientes infectados con VIH y en los tiempos de inicio, 6 meses y 12 meses después de la aplicación de los tratamientos. Entre los tratamientos $F(1, 1) = 21.230$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0,0.80$ y en los tres tiempos $F(1.772, 0,886) = 46.165$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.159$. Sin embargo en la interacción entre tratamientos y tiempos $F(1.764, 0.882) = 2.502$, $p < 0.05$, $\eta^2 = 0.10$, no se evidenciaron diferencias significativas. Los valores de Eta (η^2) indican que menos del 1% se debe al efecto de las condiciones de valoración para el tratamiento, aproximadamente el 16% para el tiempo y 1% para la interacción (ver Anexo 1). Se realizó un análisis y no se encontró efecto del sexo, ni de la edad, lo que no afecta a los niveles de CD4 encontrados en los pacientes VIH expuestos a dos tratamientos antirretrovirales diferentes.

Al realizar las comparaciones por parejas de los tratamientos, existen diferencias entre ellos, se encontraron valores negativos el tratamiento 2, lo que se interpreta que los valores de CD4 disminuyen, lo cual no es beneficioso para los pacientes de VIH. Existen diferencias entre los niveles de CD4 de tres diferentes tiempos, los valores negativos indican que a medida que aumenta el tiempo los valores de CD4 disminuyen, esta condición tampoco es benéfico para los pacientes en el tiempo de 6 y 12 meses (ver valores en el Anexo 2).

En cuanto a las reacciones adversas a un medicamento, en la base de datos fueron en total 20 pacientes quienes manifestaron tener efectos secundarios como cefalea, mareo, diarrea, somnolencia, flatulencia, por último la combinación de mareo y flatulencia. Por lo que estos fueron insuficientes y se tuvieron que descartar del análisis.

8.2. Árbol de Decisiones

Al usar la herramienta de árbol de decisiones en SPSS el resultado que se obtiene está en la Figura 9. El nodo 1 significa carga viral inicial, el nodo 2 es el nivel de CD4 a los 6 meses y el nodo 3 representa la carga viral de los pacientes con VIH con 12 meses de tratamiento. En la figura 9 se puede observar que el nodo 2 y 3 el tratamiento 1 evidencia un 52.7% y un 76.9%, respectivamente de aumento en los niveles de CD4 con respecto al tratamiento 2.

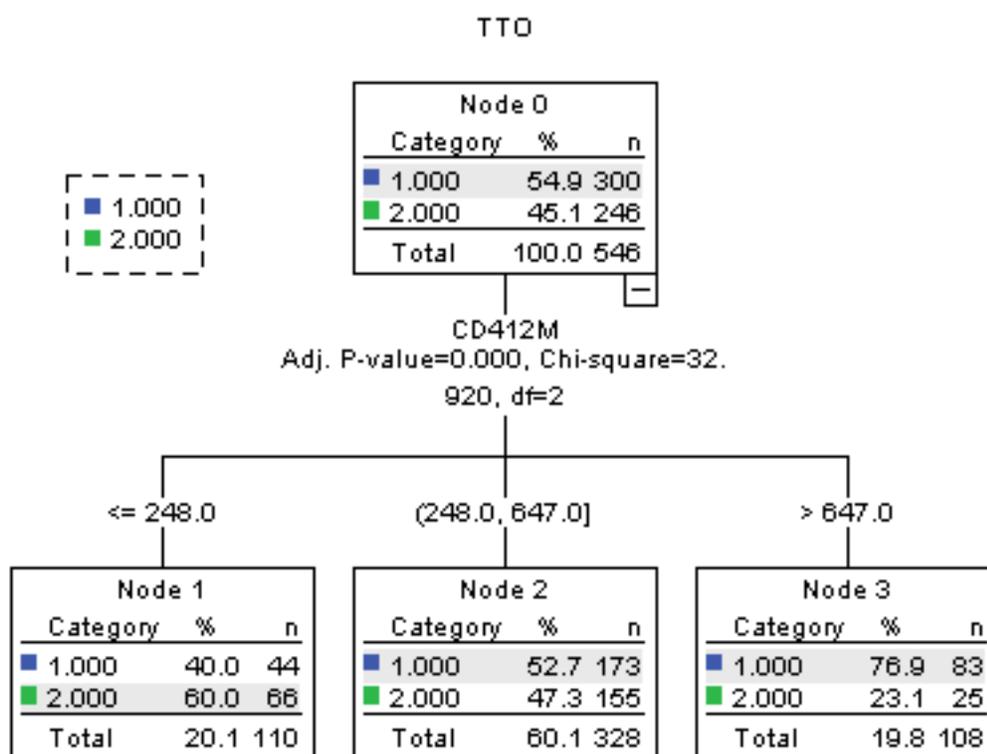


Figura 9. Árbol de decisión entre dos tratamientos para pacientes con VIH, obtenido por SPSS

8.3. Análisis costo-efectividad incremental (ACEI)

Los costos de los tratamientos a los 6 meses del tratamiento 1 fueron \$825.611 y del tratamiento 2 \$2.945.025. Los costos a los 12 meses de estos tratamientos son para el tratamiento 1 \$1.651.222 y para el tratamiento 2 \$5.890.049 (valores obtenidos del SISMED para el año 2014, ver Anexo3). Tomando los datos de la tabla 3, los valores de CD4 y aplicando la fórmula del numeral 7.4.3. se obtienen:

$$ACEI(6 \text{ meses}) = \frac{\$825.611 - \$2.945.025}{465.77 - 389.37} = \frac{\$-2.119.414}{76.4} = -27.741,02$$

$$ACEI(12 \text{ meses}) = \frac{\$1.651.222 - \$5.890.049}{508.06 - 405.99} = \frac{\$-4.238.828}{102.07} = -41.528,63$$

Se evidencia que tanto el tratamiento 1 como el tratamiento 2 presentan efectividad, sin embargo se puede observar que el tratamiento 1 desarrolla un leve aumento de los niveles CD4 y que el tratamiento 2 genera un coste extra. identificándose así que es más costo-efectivo el tratamiento 1 que el tratamiento 2, en cuanto a la farmacoeconomía de las dos terapias.

En la Figura 10 se representa el análisis costo efectivo de acuerdo al ACEI, donde el tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz) se encuentra como la intervención más efectiva y menos costosa que el tratamiento 2 (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabina).

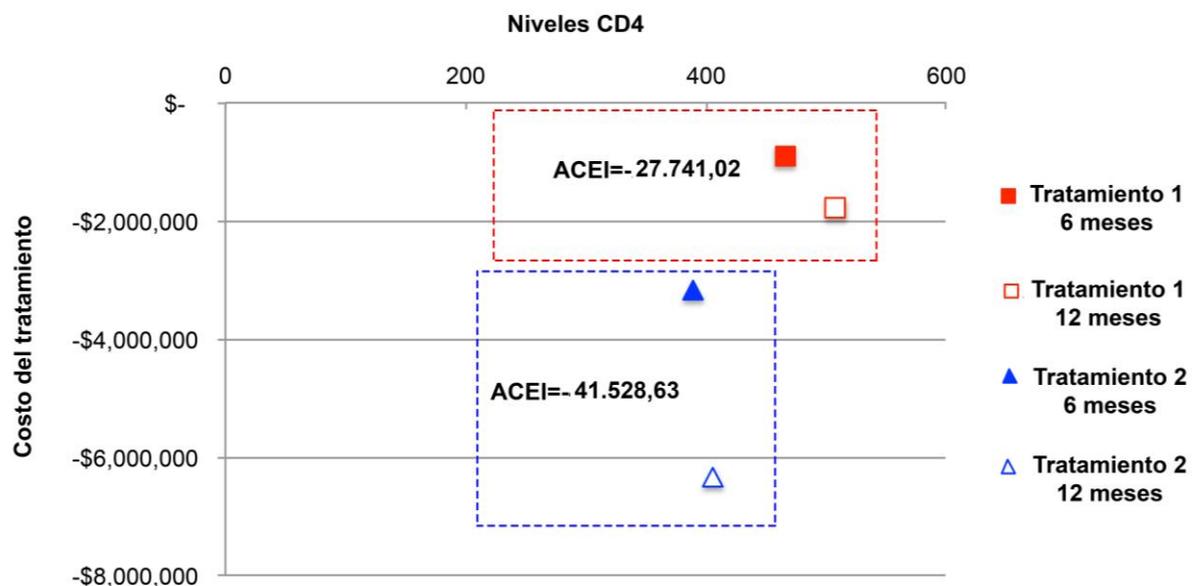


Figura 10. Costo- Efectividad de dos tratamientos antirretrovirales.

9. DISCUSIÓN

Los tratamientos antirretrovirales son necesarios para prolongar más años de vida a las personas con VIH-SIDA, además de aumentar su mejoría clínica e inmunológica, previniendo la aparición de enfermedades oportunistas, incrementando el conteo de células CD4 y disminuyendo el riesgo de hospitalización (Collazo et al, 2005) o de intervenciones que generen mayores complicaciones económicas, físicas y psicológicas. Una de las barreras para muchos países en vías de desarrollo es el alto precio que tienen estos tratamientos. Por esta razón es necesario realizar estudios que generen alternativas de uso de las diferentes terapias antirretrovirales donde se comparen y se observen la efectividad y los costos, tanto para los pacientes como para las instituciones, causando un impacto en el sector de la salud y realizando diferencias significativas en el manejo administrativo de los centros de atención en salud a nivel nacional de modo que se incrementen los beneficios para pacientes y los mismos.

En este estudio se evidenció qué tipo de tratamiento es costo efectivo (Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz contra Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabina), teniendo en cuenta el nivel de CD4, los efectos secundarios, la edad y sexo de los pacientes. Un aspecto importante a destacar es la muestra significativa por el gran número de casos analizados (546 pacientes: en el tratamiento 1 se obtuvieron 300 personas y en el tratamiento 2, 246). También se tomó en cuenta la sugerencia realizada por la Guía Práctica Clínica (2014) donde establece que se debe aplicar el tratamiento antirretroviral combinado con un fármaco análogo de nucleósido/nucleótido de la transcriptasa inversa, como sucede con los medicamentos usados en ambos tratamientos de esta investigación.

Según los datos obtenidos, el sexo y la edad no tuvieron algún tipo de influencia en los niveles de CD4 como se refiere en las figuras 5, 6 y 7. Sin embargo, Giordano (2003) determinó que las mujeres tenían una mayor respuesta de células CD4 que los hombres después de 6 meses de recibir TARGA.

Con respecto a los efectos adversos y síntomas secundarios, éstos no se encuentran detallados en las historias clínicas como se observa en la tabla 2, ya sea por ausencia de información por parte del paciente o por escaso registro específico de tolerancia a los medicamentos y efectos adversos por parte del personal de salud. La Guía para el manejo de VIH en Colombia (2006) en el seguimiento de los pacientes infectados, establece que el médico tratante o personal de salud debe registrar el seguimiento clínico tanto del paciente que recibe tratamiento como el que no, además de llevar un seguimiento periódico de exámenes de laboratorio. También es importante que el médico tratante informe al paciente de las posibles apariciones de los efectos secundarios al inicio y durante cada uno de los tratamientos, si se desea una mayor adherencia al tratamiento antirretroviral obteniendo mayor efectividad (Santos 2006).

Para iniciar una terapia antirretroviral debe tenerse en cuenta como criterios de selección la eficacia (medida en los altos niveles de CD4), la toxicidad y tolerancia a los fármacos recibidos, el perfil de resistencia, la conveniencia y el costo del régimen (Figura 1). En Colombia, según el estudio de costo efectividad de las estrategias de tratamiento antirretroviral de primera línea, de adolescentes o adultos con VIH (2012), evidenciaron que los esquemas de Abacavir, Lamivudina y Efavirenz y el Abacavir, Lamivudina y Atazanavir, son costo-efectivos.

Se pudo corroborar la hipótesis, donde el tratamiento de Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz, manejado en la Institución de Asistencia Científica de Alta Complejidad S.A.S generó mejor costo-efectividad. Sin embargo no se pudo correlacionar sí los efectos adversos los establecidos por la Guía para el manejo de VIH-Sida (2006)

como cefalea, mareo, diarrea, somnolencia, flatulencia y la combinación de mareo y flatulencia estén favoreciendo un tratamiento u otro. Estos efectos secundarios, de acuerdo a los hallazgos encontrados durante la revisión de las historias clínicas de la población estudio no fueron suficientes para incluirlos en el análisis.

Además, los datos de ACEI (Figura 10) se ubicaron en el cuadrante II según lo propuesto por Prieto et al (2004), indicando que la intervención con el tratamiento 2 (Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabina) es mas costosa y en cuanto a la efectividad es menor que la del tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz). Aunque en el estudio realizado por Gallant et al (2006), el esquema antirretroviral de Efavirenz, Tenofovir, Emtricitabina resultó ser más costo-efectivo que Lamivudina, Zidovudina, Efavirenz, resultando contrario a lo encontrado a los datos presentados en este trabajo. Adicionalmente, el tratamiento 1 mostró un incremento de los CD4 a los 6 y 12 meses generando de esta manera una mayor efectividad que el tratamiento 2, sin embargo, éste fue más efectivo que el tratamiento 2 en la etapa inicial de la terapia.

Tanto las pruebas estadísticas, como el árbol de decisiones y el análisis de coste efectividad mostraron que los niveles de CD4 de pacientes con VIH que siguieron el tratamiento 1 (Figura 8, 9 y 10), es más beneficioso costo efectivamente tanto para la institución como para los pacientes. También se observó que es importante la evidencia de estudios de costo –efectividad de terapias antirretrovirales, ya que son pocas las investigaciones farmaco-económicas que comparan diferentes esquemas para generar opciones en la toma de decisiones del inicio de la TAR.

10. CONCLUSIONES

Los niveles de CD4 en pacientes con VIH, se vieron incrementados por el tipo de tratamiento, siendo el tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz) más efectivo y más económico que el tratamiento 2 (Efavirenz, Emtricitabina y Disoproxilo de Tenofovir).

Ambos tratamientos son eficientes en los tiempos evaluados, pero el tratamiento 1 (Lamivudina, Zidovudina y Efavirenz) mostró un incremento de los CD4 a los 6 y 12 meses generando de esta manera una mayor efectividad que el tratamiento 2, sin embargo, éste fue más efectivo que el tratamiento 2 en la etapa inicial de la terapia.

En este análisis no se evidenció un impacto del sexo y la edad de los pacientes en los niveles de los CD4 de los tratamientos 1 y 2. Además, los efectos adversos no se pudieron cuantificar, destacando que esta cuantificación podría influir en la decisión final del médico tratante o la institución para emplear un tratamiento antirretroviral.

11. RECOMENDACIONES

Se recomienda que el personal de salud realice los registros específicos de efectos adversos en cuanto al seguimiento del paciente y al seguimiento de laboratorio.

Informar al paciente que convive con VIH las ventajas y desventajas de cada tratamiento de acuerdo al nivel de efectividad, del costo y de presencia de efectos secundarios.

Realizar estudios farmacoeconómicos de los esquemas antirretrovirales para buscar el beneficio continuo de los pacientes no solo para el manejo de su enfermedad sino de sus síntomas y efectos adversos; y también para la institución, ya que se debe incluir criterios de coste-efectividad en el momento de la toma de decisiones sobre el inicio de la terapia.

12. REFERENCIAS

Alarid-Escudero. (2013). Análisis de costo-beneficio: prevención del VIH/sida en migrantes en Centroamérica. *Salud pública de México*, vol. 55.

Carretero, F. *et al.* (2005). Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel*. 20(4):172-6

Castillo-Riquelme, M. (2010). El uso de modelos matemáticos en evaluación económica de intervenciones de salud. *Revista Médica de Chile*. 138 (Supl 2): 98-102

Cerdal, J. (2010). Glosario de términos utilizados en evaluación económica de la salud. *Revista Médica de Chile*, 138 (Supl 2): 76-78.

Collazo, M. (2005). Análisis costo-efectividad de la farmacoterapia antirretroviral para los pacientes VIH/SIDA en Cuba. *Revista Cubana Farmacología* 2005; 39(1).

Contreras, I. (2010). Costo-efectividad de maraviroc más tratamiento de base optimizado en pacientes con VIH/SIDA. *Medicina Interna de México* Volumen 26, núm. 3, mayo-junio.

Cuenta de Alto Costo. (2013). Situación del VIH/Sida en Colombia. República de Colombia.

Cuenta de Alto Costo. (2014). Situación del VIH/Sida en Colombia. República de Colombia.

Gallant, J. et al. (2006). Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *The new england journal of medicine*. 354;3.

Gesida. (2014). Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Gobierno de España.

Gesida. (2015). Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Gobierno de España.

Giordano, T. et al. (2003). Do Sex and Race/Ethnicity Influence CD4 Cell Response in Patients Who Achieve Virologic Suppression during Antiretroviral Therapy?. *Clinical Infectious Diseases*. 37:433–7.

Gómez, M. (2012). Introducción a la farmacoeconomía y evaluación económica de medicamentos. Cometa, S.A.: Zaragoza.

Havir , D. et al. (1998). Maintenance Antiretroviral Therapies in HIV-Infected Subjects with Undetectable Plasma HIV RNA after Triple-Drug Therapy. *The new England Journal of medicine*, 339:1261-1268.

Iofolla. 2003. Cómo funcionan las medicinas antirretrovirales. Recuperado de <http://www.thebody.com/content/art30314.html>.

Machado, J. (2010). Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes con Diagnóstico de VIH/SIDA de dos ciudades de Colombia. Universitat Autònoma de Barcelona.

Ministerio de salud y protección social. (2013). Boletín Epidemiológico, Situación del VIH/Sida Colombia 2013.

Ministerio de Salud y Protection Social. (2006). Guía para el manejo de VIH/sida, Basada en la evidencia COLOMBIA.

Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública VIH/Sida. República de Colombia.

Ministerio de Salud y Protección Social y Fondo de Población de las Naciones Unidas – UNFPA. (2014). Guía de práctica clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adolescentes (con 13 años o más de edad) y adultos.

Ministerio de Salud y Protección Social y Fondo de Población de las Naciones Unidas – UNFPA. (2012). Costo efectividad de las estrategias de tratamiento de primera línea de adolescentes o adultos con VIH en Colombia.

Nosyk, B., Montaner, J. (2014). Antiretroviral drug costs and prescription patterns in British Columbia, Canada: 1996-2011. *Medical Care*. 52(4):362-9.

Organización Mundial de la Salud. (2009). Datos y cifras: Diez datos sobre el VIH/Sida. Recuperado del <http://www.who.int/features/factfiles/hiv/facts/es/index2.html>

Pindyck, R. y Rubinfeld, D. (2009). *Microeconomía*. Séptima Edición. Madrid.

Prieto, L. (2004). Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Revista Médica Clínica*: Barcelona. 122(13):505-10.

Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA) (2013). Informe mundial: ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial de sida 2013.

Sanders et al. (2005). Cost-Effectiveness of Screening for HIV in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *The New England Journal of Medicine*, 352;6.

Santos, E. (2006). Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. *Anales de medicina interna*. Vol. 23, N.º 7, pp. 338-344. Madrid.

Schackman et al. (2001). Cost-Effectiveness of Earlier Initiation of Antiretroviral Therapy for Uninsured HIV-Infected Adults. *American Journal of Public Health*, Vol 91, No. 9.

Sistema Integral de Información de la Protección Social. Ministerio de Salud y Protección Social. (2014). SISMED. Sistema de Información de precios de medicamentos. Recuperado del <http://web.sispro.gov.co>.

Zarate, V. (2010). Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Revista Medica de Chile*. 138 (Supl 2): 93-97.

ANEXOS

ANEXO 1. Modelo general lineal obtenido por el programa SPSS

Multivariate Tests^a

Effect		Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.
Trat	Pillai's Trace	.080	21.230 ^b	1.000	245.000	.000
	Wilks' Lambda	.920	21.230 ^b	1.000	245.000	.000
	Hotelling's Trace	.087	21.230 ^b	1.000	245.000	.000
	Roy's Largest Root	.087	21.230 ^b	1.000	245.000	.000
Tiempo	Pillai's Trace	.244	39.447 ^b	2.000	244.000	.000
	Wilks' Lambda	.756	39.447 ^b	2.000	244.000	.000
	Hotelling's Trace	.323	39.447 ^b	2.000	244.000	.000
	Roy's Largest Root	.323	39.447 ^b	2.000	244.000	.000
trat * tiempo	Pillai's Trace	.030	3.832 ^b	2.000	244.000	.023
	Wilks' Lambda	.970	3.832 ^b	2.000	244.000	.023
	Hotelling's Trace	.031	3.832 ^b	2.000	244.000	.023
	Roy's Largest Root	.031	3.832 ^b	2.000	244.000	.023

Multivariate Tests^a

Effect		Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power
Trat	Pillai's Trace	.080	21.230 ^b	.996
	Wilks' Lambda	.080	21.230 ^b	.996
	Hotelling's Trace	.080	21.230 ^b	.996
	Roy's Largest Root	.080	21.230 ^b	.996
Tiempo	Pillai's Trace	.244	78.894 ^b	1.000
	Wilks' Lambda	.244	78.894 ^b	1.000
	Hotelling's Trace	.244	78.894 ^b	1.000
	Roy's Largest Root	.244	78.894 ^b	1.000
trat * tiempo	Pillai's Trace	.030	7.665 ^b	.692
	Wilks' Lambda	.030	7.665 ^b	.692
	Hotelling's Trace	.030	7.665 ^b	.692
	Roy's Largest Root	.030	7.665 ^b	.692

a. Design: Intercept Within Subjects Design: trat + tiempo + trat * tiempo

b. Exact statistic

c. Computed using alpha = .05

Mauchly's Test of Sphericity^a

Measure: cd4

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^b
					Greenhouse-Geisser
Trat	1.000	.000	0	.	1.000
Tiempo	.872	33.550	2	.000	.886
trat * tiempo	.866	35.035	2	.000	.882

Mauchly's Test of Sphericity^a

Measure: cd4

Within Subjects Effect	Epsilon	
	Huynh-Feldt	Lower-bound
Trat	1.000	1.000
Tiempo	.892	.500
trat * tiempo	.888	.500

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.^a

a. Design: Intercept

Within Subjects Design: trat + tiempo + trat * tiempo

b. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the Tests of Within-Subjects Effects table.

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: cd4

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F
Trat	Greenhouse-Geisser	2930508.011	1.000	2930508.011	21.230
Error(trat)	Greenhouse-Geisser	33818588.989	245.000	138035.057	
Tiempo	Greenhouse-Geisser	836297.354	1.772	471865.909	46.165
Error(tiempo)	Greenhouse-Geisser	4438305.980	434.218	10221.368	
trat * tiempo	Greenhouse-Geisser	40512.855	1.764	22965.784	2.502
Error(trat*tiempo)	Greenhouse-Geisser	3966993.145	432.193	9178.755	

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: cd4

Source		Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power
Trat	Greenhouse-Geisser	.000	.080	21.230	.996
Error(trat)	Greenhouse-Geisser				
Tiempo	Greenhouse-Geisser	.000	.159	81.819	1.000
Error(tiempo)	Greenhouse-Geisser				
trat * tiempo	Greenhouse-Geisser	.090	.010	4.414	.469
Error(trat*tiempo)	Greenhouse-Geisser				

a. Computed using alpha = .05

Tests of Within-Subjects Contrasts

Measure: cd4

Source	trat	tiempo	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F
Trat	Linear		2930508.011	1	2930508.011	21.230
Error(trat)	Linear		33818588.989	245	138035.057	
Tiempo		Linear	836266.866	1	836266.866	73.549
		Quadratic	30.488	1	30.488	.005
Error(tiempo)		Linear	2785690.634	245	11370.166	
		Quadratic	1652615.346	245	6745.369	
trat * tiempo	Linear	Linear	10707.841	1	10707.841	1.024
		Quadratic	29805.014	1	29805.014	5.196
Error(trat*tiempo)	Linear	Linear	2561605.659	245	10455.533	
		Quadratic	1405387.486	245	5736.275	

Tests of Within-Subjects Contrasts

Measure: cd4

Source	trat	tiempo	Sig.	Partial Eta Squared	Noncent. Parameter	Observed Power
Trat	Linear		.000	.080	21.230	.996
Error(trat)	Linear					
Tiempo		Linear	.000	.231	73.549	1.000
		Quadratic	.946	.000	.005	.051
Error(tiempo)		Linear				
		Quadratic				
trat * tiempo	Linear	Linear	.313	.004	1.024	.172
		Quadratic	.024	.021	5.196	.622
Error(trat*tiempo)	Linear	Linear				
		Quadratic				

a. Computed using alpha = .05

Tests of Between-Subjects Effects

Measure: cd4

Transformed Variable: Average

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Intercept	270092044.488	1	270092044.488	2189.206	.000	.899
Error	30226735.179	245	123374.429			

Tests of Between-Subjects Effects

Measure: cd4

Transformed Variable: Average

Source	Noncent. Parameter	Observed Power
Intercept	2189.206	1.000
Error		

a. Computed using alpha = .05

ANEXO 2. Comparaciones entre factores

1. Entre tratamientos

Estimates

Measure: cd4

trat	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	472.331	13.879	444.993	499.668
2	383.214	12.712	358.176	408.252

Pairwise Comparisons

Measure: cd4

(I) trat	(J) trat	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	89.117 [*]	19.341	.000	51.020	127.213
2	1	-89.117 [*]	19.341	.000	-127.213	-51.020

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the .05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

Multivariate Tests

	Value	F	Hypothesis df	Error df	Sig.	Partial Eta Squared
Pillai's trace	.080	21.230 ^a	1.000	245.000	.000	.080
Wilks' lambda	.920	21.230 ^a	1.000	245.000	.000	.080
Hotelling's trace	.087	21.230 ^a	1.000	245.000	.000	.080
Roy's largest root	.087	21.230 ^a	1.000	245.000	.000	.080

Multivariate Tests

	Noncent. Parameter	Observed Power
Pillai's trace	21.230	.996 ^a
Wilks' lambda	21.230	.996 ^a
Hotelling's trace	21.230	.996 ^a
Roy's largest root	21.230	.996 ^a

Each F tests the multivariate effect of trat. These tests are based on the linearly independent pairwise comparisons among the estimated marginal means.

a. Exact statistic

b. Computed using alpha = .05

2. Entre tiempos

Estimates

Measure: cd4

tiempo	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1	398.722	10.161	378.708	418.735
2	427.569	9.693	408.476	446.662
3	457.026	9.507	438.301	475.752

ANEXO 2 (Continuación). Comparaciones entre factores

Pairwise Comparisons

Measure: cd4

(I) tiempo	(J) tiempo	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^a	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-28.848 [*]	6.336	.000	-44.120	-13.575
	3	-58.305 [*]	6.799	.000	-74.693	-41.917
2	1	28.848 [*]	6.336	.000	13.575	44.120
	3	-29.457 [*]	4.909	.000	-41.291	-17.624
3	1	58.305 [*]	6.799	.000	41.917	74.693
	2	29.457 [*]	4.909	.000	17.624	41.291

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the .05 level.

b. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

3. Interacción entre tratamientos * tiempos

Measure: cd4

trat	tiempo	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
1	1	443.159	14.999	413.615	472.702
	2	465.772	14.436	437.337	494.207
	3	508.061	15.059	478.400	537.722
2	1	354.285	14.564	325.598	382.971
	2	389.366	13.372	363.027	415.705
	3	405.992	12.289	381.785	430.198

**ANEXO 3. Listado de Precios Promedio y Unidades en la cadena de comercialización de Medicamentos –
SISMED 2014**

Fuente: Modificado listado de precios de medicamentos - SISMED (2014)

									COMPRAS				
Medicamento	Presentación	Fabricación Nacional	Código ATC	Principio Activo	Vía Administración	POS	CUM	Periodo de precios	\$Mínimo	\$Máximo	Unidades	Precio	
EFAVIRENZ CAPSULAS	FRASCO PEAD POR 30 CAPSULAS	NO	J05AG03	EFAVIRENS	ORAL	SI	19942243	1	2014 01 a 2014 12	650,00	942.000,00	11401	\$ 3.184,72
LAMIVUDINA 150 ZIDOVUDINA 300	CAJA CON UN FRASCO DE PEAD TAPA DE POLIETILENO POR 60 TABLETAS	NO	J05AR01	LAMIVUDINA //ZIDOVUDINA	ORAL	SI	19984833	1	2014 01 a 2014 12	384,00	27.000,00	4628	\$ 1.339,18
EMTRICITABINA 200 MG Y TENOFOVIR DISPROXIL FUMATARO 300MG TABLETAS	CAJA CON FRASCO DE HDPE CON 30 TABLETAS	NO	J05AR03	EMTRICITABINA //TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO	ORAL	SI	20043884	1	2014 01 a 2014 12	0,00	1.227.990,00	232587,1	\$ 16.137,12

ANEXO 3 (Continuación) PRECIOS TRATAMIENTOS: (elaborado por autores)

TRATAMIENTO NÚMERO UNO: LAMIVUDINA, ZIDOVUDINA, EFAVIRENZ		
	PRECIO tableta/cápsula	PRECIO AÑO
LAMIVUDINA 150 MG + ZIDOVUDINA 300 MG tabletas (1 tb cada 12 hrs)	\$ 1.339	\$ 1.651.222
EFAVIRENZ cápsula 600 mg (1 cap cada 24 hrs)	\$ 3.185	

TRATAMIENTO NÚMERO DOS: EFAVIRENZ, TENOFOVIR, EMTRICITABINA		
	PRECIO tableta/cápsula	PRECIO AÑO
TENOFOVIR 300 mg + EMTRICITABINA 200 mg tabletas (1 tab cada 24 hrs)	\$ 16.137	\$ 5.890.049
EFAVIRENZ cápsula 600 mg (1 cap cada 24 hrs)	\$ 3.185	

