





Dr. Jose Jesús Martín Martín, Profesor titular del Departamento de Economía Aplicada de la Universidad de Granada y la Dra. Isabel Ruiz Pérez, profesora de la Escuela Andaluza de Salud Pública.

CERTIFICAN:

Que Dña Clara Bermúdez Tamayo ha realizado bajo nuestra dirección la memoria de tesis doctoral titulada “Análisis de la utilización de nuevas tecnologías en sanidad: El caso del VIH/SIDA y los antiretrovirales”, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándola para obtener su grado de doctora.

Lo que certificamos en Granada a 18 de diciembre de 2007.

Jose Jesús Martín Martín

Isabel Ruiz Pérez

## **AGRADECIMIENTOS**

A Jose Jesús Martín Martín, por su ayuda prestada en todos los aspectos relacionados con la tesis y por enseñar con una sonrisa.

A Isabel Ruiz Pérez, por motivarme en la realización de la tesis y por todas sus enseñanzas.

A Jaime, por su amor incondicional.

A mi Eduardo, por darme su amplia sonrisa cada mañana.

A Antonio Olry de Labry por sus valiosas aportaciones que me han ayudado a mejorar el trabajo.

A Soledad Márquez Calderón, por contagiarme el interés por la investigación en la gestión sanitaria, por ser mi referencia y mi ejemplo en muchos sentidos y sobretodo por su cariño.

A Jose Francisco García Gutierrez, por su interés, sus ánimos y su apoyo.

A Gloria Andérica Frías, del Registro de Sida de Andalucía, por su ayuda con la consecución de la información y las bases de datos.

A Jose Maria Mayoral Cortés, Jefe del Servicio de Epidemiología y Salud Laboral de la Dirección General de Salud Pública por haber permitido la utilización de la base de datos del Registro de SIDA de Andalucía para este trabajo.

A mis compañeros de la EASP por darme su apoyo cuando lo he necesitado y su amistad.

*A mi familia, especialmente a mi tía Gloria y a mi padre, por  
haber sido y seguir siendo, cómplices de mis sueños.  
Para ellos es mi mayor gratitud y mi más cariñoso recuerdo.*

# ÍNDICE GENERAL

	<b>Página</b>
<b>1</b>	<b>Introducción..... 5</b>
1.1	Descripción de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)..... 13
1.2	Las terapias y tecnologías para el VIH/SIDA ..... 16
1.3	La medición de la eficiencia y el uso adecuado de las intervenciones sanitarias. 22
1.3.1	La evaluación económica de tecnologías sanitarias ..... 23
1.3.2	Análisis longitudinal de la eficiencia ..... 31
1.4	Cálculo del nivel de salud de una población determinada ..... 35
1.4.1	AVAD- (Disability-adjusted life years - DALYs-) ..... 37
1.4.2	AVAC- (Quality adjusted life years –QALYs-)..... 39
1.4.3	Utilización de los AVAD para la toma de decisiones y la investigación ..... 41
<b>2</b>	<b>Antecedentes bibliográficos ..... 42</b>
2.1	Tendencias en la progresión de la enfermedad de VIH/SIDA a mediano y largo plazo. 43
2.1.1	Incidencia ..... 44
2.1.2	Mortalidad y años potenciales de vida perdidos..... 49
2.1.3	Factores que influyen en las tendencias y variabilidad ..... 54
2.2	Tendencias en el gasto y uso de recursos..... 60
2.2.1	Cuidados hospitalarios ..... 60
2.2.2	Cuidados ambulatorios ..... 63
2.2.3	Consumo de medicamentos ..... 63
2.2.4	Coste total por paciente ..... 64
2.2.5	Factores asociados a la variabilidad en el consumo de recursos ..... 68
2.3	Estudios de evaluación económica de los ARV ..... 69
2.3.1	Perspectiva transversal ..... 69
2.3.2	Perspectiva longitudinal ..... 84
<b>3</b>	<b>Método..... 89</b>
3.1	Objetivos ..... 90

3.2	Diseño .....	90
3.3	Sujetos de estudio .....	91
3.4	Fuentes de datos .....	91
3.5	Variables .....	91
3.5.1	Variables dependientes.....	91
3.5.2	Variables independientes.....	92
3.6	Análisis de los datos.....	93
3.6.1	Descripción de las tendencias de la incidencia de SIDA y la tasa de mortalidad 93	
3.6.2	Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad y los períodos en los cuales se observan cambios.....	94
3.6.3	Descripción de la variabilidad entre las provincias.....	95
3.6.4	Factores asociados a la mejora del nivel de salud.....	96
3.6.5	Análisis coste-utilidad .....	96
4	Resultados.....	98
4.1	Descripción de la población.....	99
4.1.1	Descripción general de la población.....	99
4.1.2	Descripción de la población por periodo de diagnóstico .....	103
4.1.3	Descripción de la población por provincia.....	105
4.2	Descripción de la incidencia de SIDA y la mortalidad ajustada por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004. ....	106
4.2.1	La incidencia de SIDA .....	106
4.2.2	La tasa de mortalidad ajustada por edad. ....	108
4.2.3	Periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.....	109
4.3	Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para los pacientes con VIH/SIDA en Andalucía.....	110
4.3.1	AVAD, AVP y AVD para los hombres.....	110
4.3.2	AVAD, AVP y AVD para las mujeres.....	112
4.3.3	AVAD para la población total.....	114
4.3.4	Periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias de los AVAD de los hombres y mujeres con VIH/SIDA. ....	116
4.4	Variabilidad en las tasas de mortalidad según provincias y otros factores. ....	117
4.4.1	Variabilidad entre las provincias.....	117

4.5	Factores asociados a la mejora del nivel de salud.....	124
4.5.1	Mujeres.....	124
4.5.2	Hombres .....	126
4.6	Análisis coste-utilidad .....	127
5	Discusión y conclusiones .....	131
5.1	<i>Limitaciones y otros aspectos relacionados con la metodología.....</i>	132
5.1.1	Los años de vida ajustados por discapacidad .....	132
5.1.2	Falacia ecológica .....	133
5.1.3	Análisis de cambios en las tendencias.....	134
5.1.4	Variabilidad entre áreas .....	134
5.1.5	Variables para el ajuste.....	134
5.1.6	Evaluación económica longitudinal.....	135
5.2	Discusión de los resultados .....	135
5.2.1	Incidencia de SIDA.....	135
5.2.2	Tasa de mortalidad.....	137
5.2.3	Los años de vida perdidos y los años de vida con discapacidad. ....	137
5.2.4	Variabilidad en las tasas de mortalidad .....	139
5.2.5	Factores asociados a la mejora del nivel de salud.....	141
5.2.6	Coste-utilidad de las TARGA .....	142
5.3	<i>Recomendaciones para futuras investigaciones. ....</i>	143
5.3.1	En cuanto a la temática abordada y la metodología utilizada .....	143
5.3.2	En cuanto a la utilización de antiretrovirales .....	143
5.4	Conclusiones .....	144
6	BIBLIOGRAFIA .....	145
7	ANEXO 1. TABLA DE VIDA ESTANDAR DE BAJA MORTALIDAD .....	164

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Enfermedades indicadoras de SIDA.....	13
Tabla 3 Medicamentos antiretrovirales aprobados en España.....	18
Tabla 4. Utilización de los AVAD para la toma de decisiones y la investigación.....	41
Tabla 5. Pronóstico de la incidencia de SIDA en la Unión Europea a partir de un modelo de Markov con datos de 1996. ....	45
Tabla 6. Estudios de base poblacional que analizan la tendencia en la incidencia de SIDA	46
Tabla 7. Estudios de base poblacional que describen la incidencia de SIDA entre periodos .....	47
Tabla 8. Estudios de cohortes que analizan la incidencia de SIDA entre periodos.....	48
Tabla 9. Estudios de base poblacional que analizan la tendencia en la tasa de mortalidad y los años potenciales de vida perdidos por SIDA .....	49
Tabla 10. Estudios de base poblacional que describen la mortalidad entre periodos.....	51
Tabla 11. Estudios de cohortes y casos y controles que analizan la mortalidad entre periodos.....	53
Tabla 12. Tendencia en el gasto de cuidados hospitalarios en el periodo pre-TARGA y uso limitado de TARGA. ....	61
Tabla 13. Tendencia en el gasto de cuidados hospitalarios en el periodo TARGA.....	62
Tabla 14. Tendencia en el gasto de cuidados ambulatorios.....	63
Tabla 15. Tendencia en el consumo de medicamentos .....	64
Tabla 16. Resumen de la metodología de los estudios sobre costes del tratamiento del VIH/SIDA.....	65
Tabla 17. Costes del tratamiento de los pacientes VIH/SIDA 1995-2001 .....	66
Tabla 18. Tendencia en el coste total.....	67
Tabla 19. Resumen de los resultados de los estudios trasversales .....	70
Tabla 20. Resumen de los resultados de los estudios longitudinales.....	84
Tabla 21. Análisis descriptivo de la población .....	100
Tabla 22. Enfermedades indicadoras de SIDA .....	101
Tabla 23. Descriptivo variables cuantitativas .....	102
Tabla 24. Descripción de la población por periodo de diagnóstico.....	104
Tabla 25. Descriptivo variables cuantitativas .....	105

Tabla 26. Características de los enfermos de SIDA por provincia.....	106
Tabla 27. Incidencia y mortalidad ajustada por edad en Andalucía por 10.000 habitantes	107
Tabla 28. Análisis jointpoint para las tendencias en los AVAD de los hombres y las mujeres con VIH/SIDA en Andalucía. ....	110
Tabla 29. Carga de enfermedad de los hombres con VIH/SIDA en Andalucía.....	111
Tabla 30. Carga de enfermedad de las mujeres con VIH/SIDA en Andalucía.....	113
Tabla 31. Carga de enfermedad de la población estudiada con VIH/SIDA en Andalucía	116
Tabla 32. Análisis jointpoint para las tendencias en los AVAD de los hombres y las mujeres con VIH/SIDA en Andalucía. ....	117
Tabla 33. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para las mujeres entre provincias de Andalucía en los tres periodos.....	120
Tabla 34. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para los hombres entre provincias de Andalucía en los tres periodos.....	123
Tabla 35. Análisis bivariante para las mujeres. Variables cualitativas.....	124
Tabla 36. Análisis bivariante para las mujeres. Variables cuantitativas.....	125
Tabla 37. Análisis multivariante para las mujeres. ....	125
Tabla 38. Análisis bivariante para los hombres. Variables cualitativas.....	126
Tabla 39. Análisis bivariante para los hombres. Variables cuantitativas.....	127
Tabla 40. Análisis multivariante para los hombres.....	127
Tabla 41. Valores de coste-utilidad para las TARGA.....	128
Tabla 42. Valores para el análisis de sensibilidad .....	128

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Número estimado de personas VIH+ en 2005.....	15
Gráfico 2. Adherencia media al tratamiento antiretroviral en el año 2003.....	20
<b>Gráfico 4. Curva de supervivencia .....</b>	<b>36</b>
Gráfico 5. Tendencia de la incidencia de SIDA ajustada por edad para hombres y mujeres .....	108
Gráfico 6. Tendencia en la mortalidad de SIDA ajustada por edad de los hombres y mujeres .....	109
Gráfico 7. AVAD, AVP y AVD de los hombres.....	111
Gráfico 8. Composición de los AVAD en los hombres.....	112
Gráfico 9. AVAD, AVP y AVD de las mujeres.....	113
Gráfico 10. Composición de los AVAD en las mujeres.....	114
Gráfico 11. Comparativo de las tendencias de los AVAD para los hombres y las mujeres .....	115
Gráfico 12. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para las mujeres entre provincias de Andalucía en los tres periodos.....	119
Gráfico 13. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para los hombres entre provincias de Andalucía en los tres periodos.....	122

## ABREVIATURAS UTILIZADAS

- ARV: Antiretroviral
- AVAC: Años de vida ajustados por calidad de vida.
- AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad
- AVD: Años de vida con discapacidad
- AVG: Años de vida ganados
- AVP: Años de vida perdidos
- CV: Carga viral
- SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia humana
- VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
- DE: Desviación estándar
- DALYs: Disability adjusted life years
- QALYs: Quality adjusted life years
- TARGA: Terapias antiretrovirales de gran actividad
- UDVP: Usuario de drogas via parenteral

## **RESUMEN**

### **Introducción**

En la dinámica de la difusión de nuevas tecnologías sanitarias intervienen intrínsecamente aspectos culturales y barreras de los sistemas sanitarios que dificultan su uso efectivo y hacen imprevisible la implementación de una determinada tecnología en un ámbito y contexto determinado.

Una aproximación para el estudio de este fenómeno es el análisis de la eficiencia de manera longitudinal. Si la evaluación económica transversal (estudios coste-efectividad, coste-utilidad estáticos) se preguntaba sobre la eficiencia de los servicios sanitarios en un momento concreto del tiempo, la longitudinal se interroga por la dinámica de la tecnología o su impacto a lo largo del tiempo y su sobreutilización, infrautilización y mala utilización por parte de los diferentes grupos poblacionales.

En este contexto, los tratamientos antiretrovirales (TAR) para los pacientes portadores de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son tecnologías atractivas para estudiar esta cuestión ya que pertenecen al grupo de las tecnologías sanitarias en fase de evolución rápida. Esto se ha expresado en la aparición, en un lapso de pocos años, de una amplia gama de combinaciones de fármacos y de esquemas de tratamiento.

Esta elección se justifica además por tratarse de una patología socialmente relevante, con información de cierta calidad sobre actividad y resultados, y que en la última década ha experimentado grandes avances en los tratamientos disponibles, con importantes cambios en su manejo y mejoras en los resultados para los pacientes.

### **Objetivos generales**

- Evaluar las tendencias y variabilidad del nivel de salud de las personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) en Andalucía entre 1983 y 2004.
- Efectuar una evaluación económica del TARGA, mediante un análisis coste-utilidad.

### **Objetivos específicos**

- 1) Describir y analizar la incidencia de VIH/SIDA ajustada por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004 y determinar los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- 2) Describir y analizar la tasa de mortalidad ajustadas por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004 y determinar los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- 3) Calcular el nivel de salud (carga de enfermedad) utilizando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para los hombres y mujeres con VIH/SIDA en Andalucía y determinar los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- 4) Describir la variabilidad en las tasas de mortalidad por VIH/SIDA ajustadas por edad, entre las provincias de Andalucía, diferenciadas por sexo, antes de las TARGA (antes de 1996), uso limitado de TARGA (1997 y 1998) y TARGA (después de 1998).
- 5) Determinar los factores asociados a la mejora del nivel de salud de las personas con VIH/SIDA en Andalucía.
- 6) Efectuar un análisis coste-utilidad de las TARGA

### **Metodología**

*Diseño.* Estudio descriptivo.

*Sujetos de estudio.* 9699 personas incluidas en el registro de SIDA de Andalucía entre 1983-2004. Para el objetivo 4, la unidad de análisis fueron las provincias.

*Fuentes de datos.* Los datos utilizados en este estudio provienen del Registro Andaluz de casos de SIDA.

*Análisis de los datos.*

- Para la descripción de las tendencias de la incidencia de SIDA y la tasa de mortalidad se calculó la incidencia de SIDA, la tasa de mortalidad ajustada por edad por el método directo para los hombres y para las mujeres anualmente.
- Para el cálculo de los períodos en los cuales se observan cambios en las tendencias se realizó un análisis de regresión de joinpoint.

- Para la descripción de la variabilidad entre las provincias se describieron las frecuencias absolutas las tasas de mortalidad por género y por provincia y las razones de incidencia estandarizada (RET) y el exceso de tasas.
- Para determinar los factores asociados a la mejora del nivel de salud se efectuó un análisis multivariante con regresión lineal desagregado por sexo.
- Para el análisis coste-utilidad, se calculó el coste de cada alternativa (Para el cálculo de los costes totales por paciente se utilizó como base el coste directo por mes de tratamiento de la revisión bibliográfica), el coste marginal, la utilidad, la utilidad marginal y el índice coste/ utilidad. Finalmente se calcula el parámetro coste/ utilidad marginal, y se ha efectuado un análisis de sensibilidad de una vía con las variables coste y utilidad.

## **Resultados**

*Objetivo 1.* La incidencia de VIH/SIDA de las mujeres aumentó en 1983-1996 con un porcentaje de cambio anual (PCA) de 26,4% ( $p < 0.001$ ) y disminuyó un 37.04% ( $p < 0.001$ ) en 1996-2003. La incidencia para los hombres aumentó en el período 1983-1995 con un PCA de 40,6% ( $p < 0.001$ ) y disminuyó en 1995-2003 en un 30.12% ( $p < 0.001$ ).

*Objetivo 2.* Con respecto a tasa de mortalidad, las mujeres presentaron un aumento de un 70,4% en el periodo 1983-1991 (sin significación estadística), seguido por una desaceleración en el aumento del 24,4% en 1991-1996% ( $p < 0.001$ ) y una disminución del 38,1% en el periodo 1996-2003 ( $p < 0.001$ ). Los hombres presentaron un aumento de la mortalidad de un 60,2% en 1983-1991 ( $p < 0.001$ ), seguido por una desaceleración en el aumento del 17,3% en 1991-1995% ( $p < 0.001$ ) y una disminución del 24,0% en 1995-2003 ( $p < 0.001$ ).

*Objetivo 3.* los AVAD en las mujeres aumentaron con un PCA (porcentaje de cambio anual) de 66% en el periodo 1983-1994 ( $p < 0.001$ ), con una disminución de los mismos en el periodo 1994-1997 ( $p < 0.001$ ) con un PCA de 2%. Los AVAD en los hombres aumentaron un PCA de 100.22% en el periodo 1983-1992 ( $p < 0.001$ ), con una disminución de los mismos en el periodo 1992-1997 ( $p < 0.001$ ) de un PCA 9%.

*Objetivo 4.* En las mujeres, Almería y Málaga aparecen de manera consistente en el periodo pre-TARGA, uso limitado de TARGA y TARGA, como las provincias con mayores tasas de mortalidad a las esperadas. Sevilla destaca por ser la provincia que presenta menores tasas a las esperadas en los 3 periodos. Jaén y Granada, también presentaron menores tasas

a las esperadas en el primer y último periodo. Córdoba, por su parte, se distingue por ser la provincia con una mayor mejora en sus tasas con respecto a las demás provincias entre los periodos estudiados. La variabilidad de los hombres es diferente a la de las mujeres, con menos provincias que presentan tasas menores a las esperadas para los 3 periodos. Solo Málaga presenta mayores tasas a las esperadas en los 3 periodos. Cádiz presenta mayores tasas a las esperadas en el periodo pre-TARGA y uso limitado de TARGA, pero se desmarca en el periodo TARGA.

*Objetivo 5.* Para las mujeres se encontró un modelo que explicó el 24,5% ( $R^2=0,245$ ) del nivel de salud, un mejor nivel de salud (menores AVAD), se encontró asociado con ser UDVP, la provincia de residencia, estar diagnosticado en el periodo TARGA y tener más edad en el momento del diagnóstico. Para los hombres se encontró un modelo que explicó el 25,2% ( $R^2=0,252$ ), un mejor nivel de salud (menores AVAD), se encontró asociado con ser UDVP, la provincia de residencia, estar diagnosticado en el periodo TARGA y tener más edad en el momento del diagnóstico.

*Objetivo 6.* La alternativa seleccionada fue las TARGA; el ratio coste/utilidad incremental por AVAD de las TARGA fue de 16500.96 con respecto al pre-TARGA y de 39170.26 para uso limitado de TARGA. En el análisis de sensibilidad de una vía para el coste de las TARGA, se ha encontrado que cuando el coste del tratamiento de las TARGA esté por encima de 52296,92 la alternativa seleccionada sería el periodo 1997-1998 (Uso limitado de TARGA) y haciendo variar los AVAD de las TARGA, se ha encontrado que cuando los AVAD estén por encima de 15,00 la alternativa más coste-efectiva dejaría de ser las TARGA y la seleccionada sería el periodo 1997-1998 (Uso limitado de TARGA).

## **1 Introducción**

El gasto sanitario ha experimentado un importante crecimiento en los últimos años en muchos países, acompañado de una sensible mejora en la salud de sus poblaciones, tanto en aquellos aspectos directamente relacionables con intervenciones y tecnologías sanitarias, como en las más fácilmente atribuibles a los avances en las condiciones de salubridad, los estilos de vida y otros determinantes no sanitarios de salud (Weisbrod 1991; Cutler 1997).

En sanidad el desarrollo tecnológico es uno de los factores que más influyen en el incremento del gasto. Tanto así, que los estudios de los determinantes del gasto de salud efectuados en diversos países, han encontrado que el factor cambio tecnológico es el mayor impacto en el aumento del gasto sanitario, con mucha más representatividad que otros factores como el aumento de la población, la renta o el envejecimiento (Di Matteo 2005; Newhouse, 1992). Es decir, la intensidad de la atención, el coste de los tratamientos y el desarrollo e incorporación de nuevas tecnologías sanitarias (Gelijns 1994).

Esto ha llevado a cuestionarse frecuentemente si el crecimiento de la factura sanitaria asociado a la innovación se corresponde con mejoras incrementales en el producto de los servicios sanitarios; la salud de las personas y las comunidades (Newhouse 1992).

La diversidad y la ubicuidad de las nuevas tecnologías sanitarias, han hecho que estas sean vistas por algunos como parte del proceso de medicalización<sup>1</sup> que muchos sociólogos de la salud y de la medicina han descrito (Foucault 1966, Turner, 1996). Los profesionales, los ciudadanos, los medios de comunicación, los gestores y las compañías productoras de las tecnologías comparten la responsabilidad de la construcción de una cultura intervencionista y acelerada en la adopción de innovaciones. Si bien, son los médicos, quienes en definitiva adoptan la decisión de indicar o no los nuevos avances (Márquez 2003).

La medicalización está reforzada en las sociedades con riqueza relativa y entornos industriales avanzados, en las cuales algunas situaciones crónicas (p.e. la obesidad) pasan a ocupar posiciones inciertas respecto a umbrales establecidos (Webster 2006). Además, el envejecimiento de la población hace que las demandas de cuidado médico crezcan conforme aumentan las dolencias crónicas. Estos cambios culturales y estructurales son de

---

<sup>1</sup> La medicalización puede definirse como un proceso por el que ciertos fenómenos que formaban parte de otros campos, como la educación, la ley, la religión, etc., han sido redefinidos como fenómenos médicos (Márquez 2003).

gran importancia dentro del contexto en el cual las nuevas tecnologías sanitarias se despliegan y se difunden.

De otro lado están las nuevas tecnologías sanitarias de demostrada efectividad. En la práctica, su difusión puede sobrellevar sobreutilización, infrautilización y mala utilización, presentes en cualquier sistema sanitario, aunque en grado variable (Marion 1998). Su extensión repercute negativamente sobre la contribución de los servicios sanitarios a la salud de las poblaciones y su identificación constituye un factor crítico para disponer de una perspectiva correcta sobre la relación entre servicios sanitarios y salud. Sin un conocimiento de la brecha entre efectividad real y eficacia teórica de la atención sanitaria la utilización inadecuada puede causar una pérdida de recursos importantes, dispersa entre las grandes magnitudes de los beneficios logrados (Meneu 2004).

La respuesta de las agencias estatales de todo el mundo al dilema de la medicalización y de la sobreutilización, infrautilización y mala utilización de las nuevas tecnologías sanitarias de demostrada efectividad, ha sido intentar evaluar la eficiencia de las nuevas tecnologías y al mismo tiempo trasladar al paciente o consumidor las decisiones clínicas. En este sentido, entre los ejes principales de las estrategias del Sistema Nacional de Salud se ha priorizado la eficiencia y la calidad, así como la sostenibilidad de este<sup>2</sup>.

Una de las vías más empleadas para estudiar la mejora de la eficiencia en la atención sanitaria es la utilización de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, que analiza los costes y resultados de manera transversal. Esta ha constituido un instrumento valioso para mejorar la práctica sanitaria y para conseguir mejores resultados a un coste sostenible para la sociedad y en los últimos años ha alcanzado una gran difusión y popularidad en todo el mundo. En algunos países como Reino Unido, Canadá, Estados Unidos y Australia existe tradición y experiencia en la aplicación de la evaluación económica en salud para la toma de decisiones (Rovira 2000).

La literatura sobre el tema es cada vez más extensa y son numerosos los estudios de elevada calidad metodológica que se publican. Sin embargo, los resultados de las evaluaciones económicas se enmarcan en un contexto particular definido tanto en el espacio como en el

---

<sup>2</sup> Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud.

tiempo, de ahí que la extrapolación de los resultados sea sumamente difícil en unos casos, e imposible en otros. En la evaluación económica se cuantifican los costes de las intervenciones producidas relacionándolos con los beneficios que les atribuyen los ensayos clínicos o la mejor evidencia disponible, asumiendo implícitamente que los resultados en condiciones reales serán idénticos a los que se obtuvieron en condiciones de experimentación (Meneu 2004).

Sin embargo, la dinámica de la difusión de tecnologías tiene intrínsecamente aspectos culturales y barreras de la sociedad y de los sistemas sanitarios que intervienen en el uso efectivo de las mismas y hace imprevisible su comportamiento en la implementación de una determinada tecnología sanitaria en un ámbito y contexto determinado, lo cual invalida en muchos casos la generalización (Hall 2004).

Una aproximación diferente adopta una perspectiva longitudinal. Si la evaluación económica transversal (estudios coste-efectividad, coste-utilidad estáticos) se preguntaba sobre la eficiencia de los servicios sanitarios en un momento concreto del tiempo, la longitudinal se interroga por la dinámica de la tecnología o su impacto a lo largo del tiempo y el impacto se mide a través de la eficiencia (Meneu 2004) y su sobreutilización, infrautilización y mala utilización por parte de los diferentes grupos poblacionales.

La línea de investigación más productiva en este sentido ha sido desarrollada por los diferentes equipos liderados por Cutler en Estados Unidos, que ha analizado separadamente la eficiencia de tecnologías cambiantes, como el tratamiento del cáncer, las técnicas relacionadas con el nacimiento, o la atención a los ataques cardíacos a través de evaluaciones coste-beneficio dinámicas, basadas en el abordaje clínico a largo plazo o longitudinal (Cutler 1997; Cutler 1998; Cutler 1999; Cutler 2000; Skinner 2006; Philipson 2005). Estos trabajos han sido difundidos fundamentalmente a través del National Bureau of economic research (NBER).

En España, la línea de variabilidad en la práctica médica la ha potenciado la “Red Iryss”- Red de investigación cooperativa para la Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios, por el grupo que desarrolla el Atlas de Variaciones en la práctica clínica en España (Bernal 2004), quienes han analizado la variabilidad en diferentes procesos tales

“Variaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatológica. Fractura de cadera, artroplastia de rodilla y artroplastia de cadera”, “Cirugía General” y “procedimientos pediátricos” . Por su parte, Vicente Ortún con el proyecto titulado “Impacto de la atención sanitaria en la salud. Implicaciones para la conciliación entre innovación tecnológica y sostenibilidad del Estado del Bienestar en Europa”<sup>3</sup>, del cual se han publicado los trabajos de Meneu (2003), Oliva (2004) Ortún (2004), Pinilla (2006), López Valcárcel (2006).

En este contexto, los tratamientos antiretrovirales (TAR) para los pacientes portadores de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) son tecnologías atractivas para estudiar esta cuestión ya que pertenecen al grupo de las tecnologías sanitarias en fase de evolución rápida. Esto se ha expresado en la aparición, en un lapso de pocos años, de una amplia gama de combinaciones de fármacos y de esquemas de tratamiento (Beck 2004).

Esta elección se justifica además por tratarse de una patología socialmente relevante, con información de cierta calidad sobre actividad y resultados, y que en la última década ha experimentado grandes avances en los tratamientos disponibles, con importantes cambios en su manejo y mejoras en los resultados para los pacientes (GESIDA 2005).

La epidemia de VIH y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) constituye un problema de salud pública de primera magnitud en el mundo, con grandes repercusiones demográficas, sociales y económicas. El SIDA ha ocasionado la muerte de más de 25 millones de personas desde que fue identificado por primera vez en 1981. Esto lo convierte en una de las epidemias más destructivas en los anales de la historia (ONUSIDA 2006).

El VIH/SIDA ha sido clasificado como enfermedad crónica<sup>4</sup> (Oxford health alliance 2006). Existen evidencias contundentes para concluir que hay importantes consecuencias económicas de las enfermedades crónicas – para los individuos y sus familias y para el conjunto de la sociedad-. Se distinguen 3 tipos de consecuencias económicas, el coste de la enfermedad, costes macroeconómicos y microeconómicos. Las enfermedades crónicas y los factores de riesgo relacionados tienen un impacto sobre las decisiones del consumo y

---

<sup>3</sup> IIª Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Economía, Demografía, Estudios de Población y Estudios Europeos de la Fundación BBVA.

<sup>4</sup> La OMS en su informe “Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment (WHO 2005), usa el término enfermedad crónica cuando: su es duración larga, hay muchas oportunidades para la prevención y requieren un acercamiento a largo plazo y sistemático al tratamiento.

del ahorro, el mercado de trabajo y la acumulación de capital humano . Hay también la evidencia reciente que las enfermedades crónicas han detraído perceptiblemente de desarrollo económico en países de renta alta.

En 1993, cuando la monoterapia secuencial era el estándar de cuidado para las personas infectadas con VIH/SIDA, la esperanza de vida para un adulto con un recuento de células CD4 de 500 células/mm<sup>3</sup> era de 6,8 años y el coste a lo largo de la vida era de \$ 150,000 dólares (€ 115,477). Cuatro años más tarde, justo después de la introducción de las TARGA (terapias antiretrovirales de gran actividad), la esperanza de vida estimada aumentó a 10,8 años, y el coste estimado a lo largo de la vida casi se duplicó llegando hasta \$ 266.000 dólares (201,692 €) Schackman (2006). Además de estos costes, el VIH/SIDA ocasiona indirectos (los derivados de la pérdida de días de trabajo y de los cambios en la capacidad física del paciente) son 5 veces superiores a los directos Oliva (2003).

Pocas enfermedades en la historia de la humanidad han ocasionado tanto gasto en investigación y desarrollo e introducción de tantos medicamentos en tan poco tiempo (Miners 2001). Antes del septiembre de 1996, En España se habían aprobado 2 medicamentos para el tratamiento del VIH/SIDA (Inhibidores Nucleósidos y Nucleótidos de la Transcriptasa Inversa), sin embargo, debido a los limitados resultados clínicos y a los importantes efectos secundarios, la utilización de estos se fue limitando. Entre los meses de septiembre y noviembre de ese año, se aprobaron 5 nuevos medicamentos, pertenecientes a este mismo grupo y 3 inhibidores de la proteasa. Esto dio origen al llamado TARGA, que es el uso de drogas dos o mas antiretrovirales para tratar el VIH. En el año 1998-1999, aparecieron 2 nuevos medicamentos de otro grupo, Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Esta velocidad de aparición de nuevos medicamentos y de propuestas terapéuticas no ha permitido que se hayan evaluado suficientemente de manera experimental los efectos clínicos finales de los mismos antes de salir al mercado, obligando al uso de indicadores intermedios como medida de resultado como los niveles de CD4 y carga viral (Rutherford 2003).

En este contexto, al cumplirse los 10 años desde la aparición de las TARGA y 25 años desde la aparición del VIH/SIDA, los objetivos del presente trabajo son “Evaluar las tendencias y variabilidad del nivel de salud de las personas con infección por el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) en Andalucía entre 1983 y 2004” y “Efectuar una evaluación económica del TARGA, mediante un análisis coste-utilidad”

En este trabajo se plantea continuar profundizando en la línea “Impacto de la atención sanitaria y de la innovación tecnológica en la salud”, abordando una patología y un tratamiento no estudiado antes desde este punto de vista en España. Se han utilizado metodologías de análisis idóneas y novedosas para estudiar esta cuestión y como variable de resultado para la medición del nivel de salud se utilizó una medida no abordada antes para este fin, como son los “Años de vida ajustados por discapacidad” (AVAD).

Se han acometido los siguientes objetivos específicos:

- En el **primer objetivo** se describió y analizó la incidencia de SIDA y la tasa de mortalidad ajustadas por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004 y se determinaron los periodos en los cuales se observaron cambios en las tendencias.
- En el **segundo objetivo** se describió y analizó la tasa de mortalidad ajustada por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004 y los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- En el **tercer objetivo** se calculó el nivel de salud o carga de enfermedad, utilizando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para los hombres y mujeres con VIH/SIDA en Andalucía y los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- En el **cuarto objetivo** se describió la variabilidad en las tasas de mortalidad y de SIDA ajustadas por edad, entre las provincias de Andalucía, diferenciadas por sexo, en 3 periodos; antes de las TARGA (antes de 1996), uso limitado de TARGA (1997 y 1998) y TARGA (después de 1998).
- En el **quinto objetivo**, se determinaron los factores asociados con la mejora del nivel de salud de las personas con VIH/SIDA en Andalucía.
- En el **sexto y último objetivo**, se efectuó un análisis coste-utilidad de las TARGA

Este informe incluye 4 capítulos:

1. **Introducción**, en la cual se incluye una descripción general de la infección por el VIH y SIDA, así como las terapias y tecnologías desarrolladas. Por otra parte, se incluyen los aspectos considerados en a la medición de la eficiencia y el uso adecuado de las intervenciones sanitarias, y por último se describe una revisión de la metodología utilizada en la literatura para calcular el nivel de salud de una población determinada
2. **Antecedentes bibliográficos**, Revisión de los estudios relacionados con la a) Tendencias en la progresión de la enfermedad de VIH/SIDA a mediano y largo plazo y factores asociados, b) Tendencias en el gasto y uso de recursos y factores asociados, c) Estudios coste-efectividad de los ARV (Perspectiva trasversal y Perspectiva longitudinal)
3. **Métodos**, que incluye la metodología utilizada para el logro de cada uno de los objetivos definidos.
4. **Resultados**
5. **Discusión y conclusiones**, que emergen de este estudio y que integran sus hallazgos fundamentales.

## 1.1 Descripción de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El SIDA es una enfermedad crónica que daña, y destruye en última instancia, el sistema inmune de un individuo. Es causada por el VIH, una infección que destruye a las células de CD4, un tipo de célula blanca de la sangre que ayuda al cuerpo a luchar contra las infecciones fúngicas, virales y parásitas<sup>5</sup>.

El VIH ataca en especial a los linfocitos CD4, si bien no de forma única. Para que sea diagnosticado de SIDA deben concurrir los siguientes elementos: a) seropositividad, b) menos de 200 linfocitos de CD4 y c) presencia de una de las 26 enfermedades oportunistas específicas (Tabla 1) (Miguel 2001).

**Tabla 1. Enfermedades indicadoras de SIDA.**

1. Candidiasis traqueal, bronquial	11. Histoplasmosis diseminada
2. Candidiasis esofágica	12. Isosporidiasis crónica
3. Carcinoma de cérvix invasivo	13. Sarcoma de Kaposi
4. Coccidioomicosis diseminada	14. Linfoma de Burkitt o equivalente
5. Criptococosis, extrapulmonar	15. Linfoma inmunoblástico o equivalente
6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de un mes	16. Linfoma cerebral primario
7. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos	17. Infección por <i>M. aviumintracellulare</i>
8. Retinitis por citomegalovirus	18. Tuberculosis pulmonar
9. Encefalopatía por VIH	19. Tuberculosis extrapulmonar diseminada
10. Infección por virus del herpes simple que cause úlcera de más de un mes de evolución, o bronquitis, neumonitis o esofagitis	20. Infección por otras microbacterias, diseminada o extrapulmonar
	21. Neumonía por <i>P. carinii</i>
	22. Neumonía recurrente
	23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	24. Sepsis recurrente por especies de <i>Salmonella</i>
	25. Toxoplasmosis cerebral
	26. <i>Wasting syndrome</i>

Fuente: Miguel L. *Evolución de la calidad de vida en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)* [tesis doctoral]. Barcelona, Universidad Autónoma de Barcelona 2001.

<sup>5</sup> Fuente: [www.medlineplus.gov](http://www.medlineplus.gov). Consultado 2-03-2006.

El VIH es transmitido fundamentalmente a través de las relaciones sexuales con una persona infectada, por jeringuillas contaminadas (para uso de drogas o de manera accidental), o de una madre infectada a un niño en el embarazo o el amamantamiento.

Se estima que 40,3 millones de personas en el mundo (el doble que hace diez años) (ONUSIDA 2006) viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH/SIDA ocupa el cuarto lugar en la lista de enfermedades más mortales a nivel mundial y el tercer lugar considerando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Foro mundial para la investigación en salud 2005) (Tabla 2).

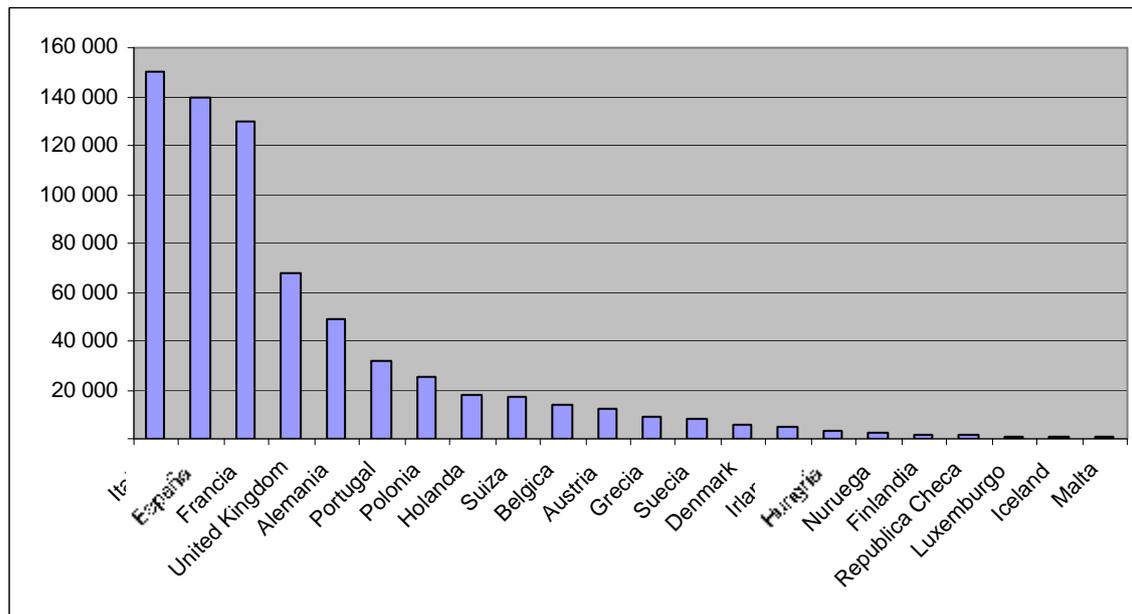
**Tabla 2. Mortalidad y Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) provocado por las principales enfermedades para el año 2004**

	Lugar conforme a la mortalidad	Lugar conforme a los AVAD
Cardiopatía isquémica	1	6
Accidente cerebrovascular	2	7
Infecciones de las vías respiratorias bajas	3	2
VIH/sida	4	3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5	> 10
Afecciones perinatales	6	1
Enfermedades diarreicas	7	5
Tuberculosis	8	10
Cánceres del aparato respiratorio	9	> 10
Paludismo	10	8

*Fuente: Foro mundial para la investigación en salud*

En España, la epidemia de VIH ha tenido un gran impacto, ocupando en la actualidad el segundo lugar en número de personas con pacientes VIH+ dentro de la Unión Europea. Entre 1981 y 2001, se produjeron 42.149 muertes por VIH/SIDA (81,4% en hombres y 18,6% en mujeres) y en el año 2006 el VIH/ SIDA fue la sexta causa de muerte, y la primera causa en los hombres de 35-39 (Instituto Nacional de Estadística 2006).

Gráfico 1. Número estimado de personas VIH+ en 2005



Fuente: Elaboración propia a partir de datos de ONUSIDA<sup>6</sup>

Zulaika (2006) y otros autores han identificado dos epidemias diferenciadas en España por VIH/SIDA. La primera es la epidemia de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), que se produce en la década de los 80 y de los 90, y que fundamentalmente afectó a varones heterosexuales. La segunda ha sido derivada de dos circunstancias: primero, por el contagio de las parejas de los UDVP; y segundo, como consecuencia de la eficacia de los antiretrovirales en el año 1996, que bajó la percepción de riesgo.

Por otra parte, los diagnósticos de VIH/SIDA han logrado disminuirse por varios factores. Entre los consumidores de drogas intravenosas logró disminuirse considerablemente tras la implantación de los proyectos de tratamiento con metadona e intercambio de jeringas (Olry de Labry 2006), correspondiendo además con la extensión de la definición de caso. La prevención también ha tenido un papel importante en el cambio de las tendencias en la mortalidad por VIH/SIDA, Por ejemplo, Holtgrave (2005) estudió los factores que influyeron en la disminución de las muertes por SIDA en Estados Unidos a través de un análisis de escenarios, estimando que entre 33.480 y 41.784 muertes del SIDA fueron evitadas (o retrasadas) en Estados Unidos entre 1995 y 2002 gracias a las campañas preventivas.

<sup>6</sup> Datos de ONUSIDA. [http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/Annex2\\_Data\\_en.xls](http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2006/Annex2_Data_en.xls). Consultado 5-04-2006.

Finalmente, están las TARGA (terapias antiretrovirales de gran actividad). La mayoría de las personas infectadas por el VIH tenderían a evolucionar a SIDA si se dejase seguir el curso natural, lo que daría lugar a niveles elevados de morbilidad y mortalidad por SIDA, como los que hubo a mediados de los noventa con más de 7.000 casos y 5.000 muertes anuales (GESIDA 2005). Las TARGA tras su introducción en 1996, dieron lugar a descensos en la incidencia de SIDA y en la mortalidad (Ruthenford 2003).

Los principales factores que impiden un mayor impacto de los tratamientos antirretrovirales son el diagnóstico tardío de la infección por el VIH, que origina retrasos en el inicio del tratamiento, la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento, la aparición de resistencias a antirretrovirales y las reacciones adversas que obligan a retirar o cambiar las prescripciones (Olry de Labry 2006).

Por otra parte, la sobreutilización, la infrautilización y la mala utilización de los TAR, se manifiestan en parte por las diferencias encontradas en la incidencia de SIDA y muerte por diversos factores, tales como la edad (Porter 2003), el sexo (Pérez Hoyos 2003) -mayores tasas en hombres-, la categoría de transmisión (Porter 2003), el nivel de estudios –mayor en personas con menor nivel educativo– (Del Amo 2002), y ubicación geográfica (Szwarcwald 2001), que en alguna medida corresponderían a variabilidad en la práctica o a accesibilidad a los recursos.

## **1.2 Las terapias y tecnologías para el VIH/SIDA**

La magnitud del problema de salud ocasionado por el VIH/SIDA ha traído consigo un importante esfuerzo e inversión en nuevas tecnologías. Cuando empezó la epidemia del VIH/SIDA, el tratamiento consistía en abordar las enfermedades oportunistas en lugar de atacar al virus en sí mismo. Sin embargo, sobre los últimos 10 años, los avances farmacéuticos han producido un número de nuevos medicamentos, retardando la progresión a SIDA (Duggan 2005). Este papel lo desempeñan las tres clases de medicamentos introducidos a partir de 1987: Inhibidores de los nucleósidos y nucleótidos

de la transcriptasa inversa (INTI), Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) e inhibidores de la proteasa (IP).

El primer INTI fue aprobado por la FDA en 1987 (FDA 1987) y en España en 1993 (CADIME 2005). Sin embargo, el uso de estos medicamentos declinó al poco tiempo, debido a sus limitados resultados clínicos y a los importantes efectos secundarios (Tabla 3).

El lanzamiento de Efavirenz en 1996 cambió este panorama. En muy breve espacio de tiempo, ensayos clínicos tempranos demostraron la eficacia de otros antiretrovirales en la reducción de la carga viral y el aumento de CD4 en pacientes con VIH (Vella 1994; Danner 1995; Markowitz 1995; Collier 1996) apareciendo los primeros IP y INNTI. El éxito de estas nuevas tecnologías los ensayos clínicos condujo a su aprobación apresurada por parte de la FDA, de la EMA y del Ministerio de Sanidad y consumo de España.

El Saquinavir se convirtió el primer inhibidor del proteasa que se aprobara para el tratamiento del VIH/SIDA. Su aprobación por la FDA fue concedida con solo 97 días de evaluación. La agencia basó esta aprobación en sus resultados sobre los CD4 y no en resultados finales como la mortalidad y la morbilidad<sup>7</sup>.

Posteriormente, otros dos inhibidores del proteasa fueron aprobados por la FDA y a su vez por la EMA: Ritonavir era aprobado después de 72 días de revisión<sup>8</sup> e Indinavir era aprobado después de 42 días de evaluación<sup>9</sup>.

---

<sup>7</sup> Ver <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00521.html>.

<sup>8</sup> Ver <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00527.html>.

<sup>9</sup> <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/NEW00528.html>.

**Tabla 3 Medicamentos antiretrovirales aprobados en España**

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL (PRESENTACIÓN)	FECHA DE ALTA
<b>Inhibidores Nucleósidos y Nucleótidos de la Transcriptasa Inversa</b>		
Didanosina	Videx® (compr. Masticables)	Junio/1993
Zalcitabina	Hivid®	Marzo/1994
Zidovudina	Retrovir® (viales IV 200 mg)	Enero/1996
Estavudina	Zerit® (cápsulas)	Septiembre/1996
Lamivudina	Epivir®	Noviembre/1996
Abacavir	Ziagen®	Octubre/1999
Tenofovir	Viread®	Febrero/2002
Emtricitabina	Emtriva®	Marzo/2004
<b>Inhibidores NO Nucleósidos de la Transcriptasa Inversa</b>		
Nevirapina	Viramune®	Abril/1998
Efavirenz	Sustiva®	Septiembre/1999
<b>Inhibidores de la Proteasa</b>		
Saquinavir	Invirase®	Octubre/1996
Ritonavir	Norvir®	Octubre/1996
Indinavir	Crixivan®	Noviembre/1996
Nelfinavir	Viracept®	Junio/1998
Amprenavir	Agenerase®	Marzo/2001
Atazanavir	Reyataz®	Abril/2004
Lopinavir	Kaletra® (*)	Junio/2005
Fosamprenavir	Telzir®	Enero/2005
<b>Otros</b>		
Enfuvirtida	Fuzeon®	Junio/2003
(*) : sólo comercializado asociado a ritonavir		

Fuente: CADIME. Según el catálogo del Consejo General de C.O.

El lanzamiento de Epivir y los inhibidores del proteasa dieron origen a las terapias antiretrovirales de gran actividad (TARGA), el escenario de complejidad que representa, se completa con un conjunto amplio de incertidumbres referidas a aspectos tales como cuándo iniciar la terapia, cómo mantenerla después de una inducción exitosa, cómo asegurar la menor resistencia posterior del virus a las terapias, cuál es la toxicidad acumulativa de los tratamientos, cómo mejorar la adherencia de los sujetos al tratamiento, cuál es el grado de adherencia necesario para prevenir la aparición de resistencia o cuándo modificar o suspender la terapia en casos individuales (Darbyshire 2000). Si bien en cada uno de estos aspectos se han ido generando consensos que han permitido elaborar guías terapéuticas (GESIDA 2005; Yeni, 2003), el tema es esencialmente dinámico.

El objetivo último del tratamiento es la supresión viral completa. Una terapia agresiva puede prevenir la degradación del sistema inmune y la elevación de cargas virales. Pero por otra parte, la terapia de TARGA puede reducir la calidad de la vida debido a los importantes efectos secundarios (Beck 2004) y además puede ocasionar resistencia a la medicación, reduciendo su utilización en el futuro.

Al iniciar terapia en los pacientes que nunca han estado bajo terapia por ARV, las pautas recomiendan comenzar con un inhibidor del proteasa conjuntamente con dos INTI (GESIDA 2005). Otras opciones del tratamiento incluyen combinaciones de INTI y de INNTI o de INTI solamente para los pacientes para los que régimen inicial no funcione. La decisión de cuándo iniciar terapia se basa en la fuerza del sistema inmune del paciente (medido por el nivel de CD4) y por la concentración del VIH en la sangre del paciente (también conocida como la carga viral).

Las pautas actuales recomiendan TARGA para todos los pacientes con menos de 200 células de CD4+ por el milímetro cúbico de la sangre (mm<sup>3</sup>), y a todos los pacientes con nivel de CD4 entre 200-350 cells/mm<sup>3</sup> se les debe ofrecer el tratamiento (GESIDA 2005; Yeni 2003).

Los institutos nacionales de la salud<sup>10</sup> observan que hay poca evidencia de ventajas clínicas si se inicia la terapia cuando los CD4 están por encima de 350/mm<sup>3</sup>, pero mencionan que algunos clínicos pueden considerar el tratamiento en estos pacientes cuando las cargas virales por encima de 100.000 HIV/RNA por el mililitro (ml). Estudios recientes (Wang 2004; Palella 2003) han recomendado reevaluar estas pautas (Schechter 2004) para comenzar del tratamiento de ARV cuando el nivel de CD4 está por encima de 350.

En España y en otros países, no se ha logrado una adecuada adhesión a la medicación, a pesar de que se ha demostrado que intervenciones clínicas de educación y apoyo al paciente para mejorar el cumplimiento del tratamiento antirretroviral son efectivas (Rueda 2006) y que se sabe que el uso irregular de las TARGA puede propiciar el desarrollo de virus VIH

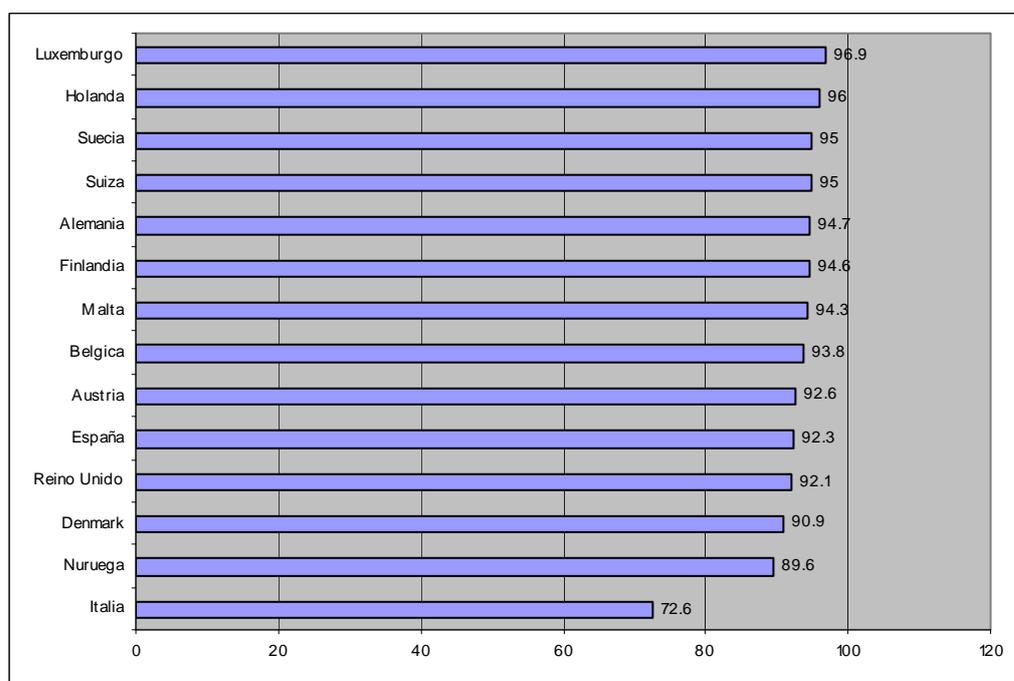
---

<sup>10</sup> National Institutes of Health, "Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents," October 24, 2004. Disponible en: [http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA\\_102904.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.pdf)

resistentes, haciendo que una estricta adhesión al régimen prescrito sea indispensable para la efectividad del tratamiento. Una baja adhesión puede conllevar a futuras limitaciones terapéuticas para los pacientes y una amenaza para la salud pública (Poppa 2004). La no adhesión es la causa más común del fallo del tratamiento y es la principal variable en la cual los servicios de salud pueden intervenir directamente para aumentar la efectividad de la medicación.

En España se ha encontrado una adherencia media al tratamiento de 92,3% de los pacientes VIH/SIDA en el año 2003 (Gráfico 2).

**Gráfico 2. Adherencia media al tratamiento antiretroviral en el año 2003.**



Fuente: *Elaboración propia a partir de datos de ONUSIDA*<sup>11</sup>

Entre los factores que pueden contribuir a la no adhesión se encuentran el aumento de la complejidad del tratamiento, la comprensión insuficiente del uso de los medicamentos, así como la falta de información sobre los riesgos de la no adhesión (De Assis Acucio 2006), reacciones adversas a la medicación y las características propias de estos pacientes (hay un

<sup>11</sup> Informe Global ONUSIDA. Consultado 02-06-2006.  
[http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/2006GlobalReport/default.asp](http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp).

porcentaje importante de pacientes en exclusión social y UDVP, con un peor acceso a los servicios sanitarios).

Es evidente la contribución de los ARV en la mejora del nivel de salud de las personas con VIH/SIDA. Al popularizarse los TARGA y conocerse los datos de mortalidad para 1996-1997, se empezó a detectar una disminución en las tasas de mortalidad por SIDA. Una gran cantidad de ensayos clínicos (p.e. Florida 2002) y otros estudios observacionales (Palella 1998; Detels 1998; Schwarcz 2000; Lewden 2001; Egger 2002; Porter, 2003; Messeri 2003) investigaron los beneficios de los años de vida de los nuevos ARVs.

Todos estos estudios encontraron que las nuevas terapias generaron mejoras significativas en la salud de los pacientes con VIH/SIDA. Sin embargo, aunque estos estudios hicieron contribuciones importantes al conocimiento, la mayoría presentaban importantes limitaciones, que se enumeran a continuación (Porter 2003).

- Tamaños de muestra pequeños: Palella (1998), Vittinghoff (1999), Wong (2000), Hogg (2001).
- Seguimientos de tiempos cortos, un año o menos: Raffi (2001), Wong (2000), Florida, (2002).
- Muestras basadas en pacientes específicos (con bajo nivel de CD4): Palella (1998).
- Medición de resultados intermedios (CD4 y carga viral) y no en medidas finales como la progresión a SIDA o muerte: HIV Surrogate Marker Collaborative Group (2000)
- Medición de resultados en cohortes de individuos con ARVs y sin grupo control (personas que no toman ARVs): Hogg (2001), Egger ( 2002), Porter (2003), Palella (2003).

Estudios recientes han abordado metodologías para subsanar estas limitaciones entre ellos están el de Beck (2005), Duggan (2005), Sterne (2005), encontrado que si bien las TARGA ha resultado efectivo, no ha tenido un impacto tan importante como se mencionaba en los estudios previos. Por otra parte, se ha puesto en evidencia, es que no se conoce cual ha sido el impacto que han tenido cada una de ellas, pues se ha encontrado que los medicamentos aprobados por la FDA en 1996 son responsables de más de 90% del índice de mortalidad Duggan (2005). La aprobación de los ARV posteriores no ha tenido apenas impacto en las tasas de mortalidad.

### **1.3 La medición de la eficiencia y el uso adecuado de las intervenciones sanitarias**

Para valorar la eficiencia de una decisión de compra o producción de una tecnología se comparan los beneficios y costes, de manera longitudinal o transversal (Meneu 2004). Tan importante como el disponer y utilizar una determinada tecnología, es la adecuada proporción de su empleo, evitando tanto los excesos como la negación a los pacientes de beneficios que se valoran muy por encima de los costes así evitados.

Las metodologías diseñadas para este fin, han sido motivadas por tres cuestiones fundamentalmente. En primer lugar, la preocupación por el incesante crecimiento del gasto sanitario (público y privado), atribuido en buena parte a la introducción y uso masivo de las tecnologías médicas.

El segundo fenómeno, es la constatación de la variabilidad inexplicada de la práctica clínica. Frecuencias de uso de diferentes técnicas y procedimientos se producen con un grado de variabilidad entre diferentes áreas geográficas (incluso dentro de un mismo país), sin que de ello pueda atribuirse a diferencias de prevalencia o incidencia de las condiciones clínicas a los que dichas técnicas o procedimientos pretenden atender. Semejante hecho sugiere la existencia de uso inapropiado de los procedimientos en cuestión, ya sea este por exceso o por defecto.

La tercera cuestión reconocida es que se sabe poco sobre los resultados finales y globales de la utilización de muchas tecnologías médicas, o lo que es lo mismo, se desconoce en gran medida cuál es la contribución relativa de las mismas a la mejora de la salud de la población, expresada esta en los términos realmente pertinentes: supervivencia o mejoría en la mortalidad, aumento de la calidad de vida y/o de la capacidad funcional. Vamos sabiendo que no siempre el logro de la mejora de un parámetro fisiológico intermedio (tensión arterial, nivel de colesterol, ritmo cardiaco) se traduce en una ganancia significativa de cantidad o calidad de vida.

La coincidencia de estos fenómenos, ha motivado el interés por una mayor y mejor información sobre el nivel de eficacia real de las tecnologías sanitarias, así como sobre su impacto económico y social. La evaluación de tecnologías sanitarias no solo mide la eficacia de las técnicas, sino que debe asegurar que se utilizan en forma óptima, produciendo el máximo beneficio posible; en estos términos se habla de evaluación económica de tecnologías sanitarias (EETS)

La EETS se ha consolidado como un área de conocimiento de la economía de la salud, con un ámbito plenamente establecido y delimitado que se ha convertido en un aspecto importante en muchos países.

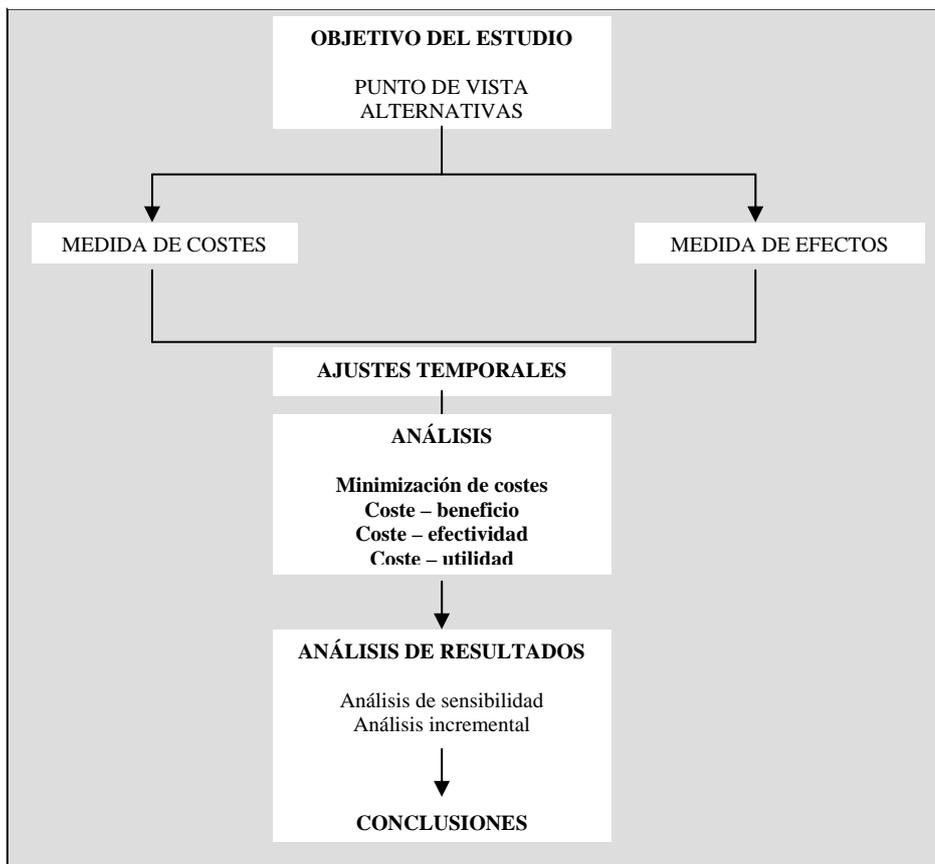
### **1.3.1 La evaluación económica de tecnologías sanitarias**

La evaluación económica puede concebirse como un conjunto de fundamentos teóricos y criterios prácticos para la toma de decisiones. En concreto en el sector sanitario se habla de la evaluación económica de tecnologías sanitarias, definiéndola como la determinación de la eficiencia (relación entre costes y efectos) de una tecnología sanitaria y la de su comparación con otras opciones con el fin de seleccionar aquella con una relación coste - efecto más favorable (Drummond 2005).

La evaluación económica permite ordenar sistemáticamente paquetes de información relevante sobre costes y efectos de forma integrada, constituyendo un elemento clave en el proceso de toma de decisiones relativas a la evaluación de tecnologías sanitarias.

En el gráfico 3 se muestra de forma esquemática el proceso a seguir para la realización de una evaluación económica.

**Gráfico 3. Proceso básico de la evaluación económica**



Fuente: Antoñanzas F en Sacristán J A, Badía X y Rovira J (1995): *Farmacoeconomía: Evaluación Económica de Medicamentos*. Madrid. Editores Médicos.

### **Definición del objetivo del estudio**

La selección de alternativas, en la práctica, suele inspirarse en el estudio comparativo de una opción con aquella o aquellas a las que puede sustituir o por las que puede ser sustituida. Definido el punto de vista y la selección de opciones, se aborda la identificación, medida y valoración de los costes y efectos de las distintas alternativas estudiadas.

### **Medida de los costes**

La medida de los costes puede realizarse de forma prospectiva y retrospectiva en función de la disponibilidad de datos a la hora de realizar el estudio. Deben incluirse todos los costes que se consideran relevantes en función del punto de vista con el que se esté realizando el análisis.

Drummond (2005) ha clasificado los costes en directos, indirectos e intangibles. Los costes directos son los costes referentes a la organización y funcionamiento dentro del sector sanitario y los costes sufragados por el paciente y sus familiares en el tratamiento. Los costes indirectos, por su parte, son los derivados de la pérdida de días de trabajo y de los cambios en la capacidad física del paciente. Por último, los costes intangibles son todos aquellos relacionados con el dolor o sufrimiento del paciente.

Normalmente en las evaluaciones económicas publicadas no suelen aparecer todos estos tipos de coste en los análisis ya que en muchos casos algunos serán de escasa entidad o de importancia relativa, no justificando los esfuerzos necesarios para evaluarlos o medirlos con exactitud (Martín 1999).

Dentro de los costes directos, los costes de los proveedores sanitarios (hospitales, centros de salud) son generalmente a los que se presta mayor atención. La medición y valoración de este tipo de costes suele utilizar métodos de contabilidad analítica: full-cost, direct cost y direct costing ampliado. (Martín 1999). Para efectuar las imputaciones de costes en el full costing, los costes se clasifican de la siguiente manera:

Costes directos: Aquellos que pueden ser asignados de forma inequívoca y directa al objetivo de coste, incluyen:

- Personal. Recoge el consumo de recursos humanos que se produce en el desarrollo de las distintas actividades.
- Fungible. Incluye el consumo de fungibles en las actividades.
- Farmacia. Recoge el consumo de productos de farmacia en cada actividad.
- Pruebas analíticas y complementarias. Recoge el valor de las pruebas analíticas y complementarias que se realizan en cada actividad.

Costes indirectos: Aquellos que no pueden ser asignados directamente ni controlados de forma individualizada, por lo que no existe una relación específica entre el input (factor de coste) y el output (producto o servicio). Estos costes se distribuyen con base en unos factores denominados criterios de imputación, que no representan el consumo real sino que son claves de reparto basadas en volúmenes de producción (número de estancias,

número de pruebas), o claves de reparto basadas en el tamaño de los centros (m<sup>2</sup>, número de personas, etc.).

Johnston (1999) y Puig-Junoy (2001) prefieren hacer la clasificación de los costes, para facilitar en la identificación de éstos en la evaluación económica de tecnologías sanitarias en 1) Costes sanitarios, 2) Costes no sanitarios, y 3) Coste de trasferencias. Todos estos serían los recursos que pueden ser objeto de valoración en la ETS. Pero básicamente responden a los mismos conceptos de Drummond.

### **Medida de los efectos**

Las medidas de los efectos (estado de salud) tienen en cuenta las perspectivas del modelo de enfermedad y del modelo de salud de los pacientes. Dentro del primer grupo se tienen indicadores de mortalidad (tasas de mortalidad, tiempo de supervivencia), de morbilidad (p.e. resultados de pruebas bioquímicas, tasas de síntomas observados), la capacidad y el estado funcional. Dentro del segundo grupo se contemplan la salud social y la calidad de vida (Bowling 1994).

Dentro de las medidas las de utilidad o calidad de vida son las más atractivas ya que permiten comparar y priorizar tecnologías diferentes. Por ejemplo, en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos se considera que una intervención sanitaria presenta una relación coste-efectividad aceptable si el coste adicional de cada año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado es inferior a 50.000 dólares e inaceptable cuando supera los 100.000 dólares por AVAC, para España se ha recomendado la adopción de todas las intervenciones sanitarias con un coste-efectividad inferior a 30.000 euros (Sacristán 2002). Según Drummond (2005), la calidad de vida tiene sentido en aquellos casos donde las intervenciones o programas a evaluar afectan a tanto la calidad de vida como la mortalidad y la morbilidad y se desea obtener un resultado común que combine ambos eventos.

La medición de los efectos terapéuticos de las opciones comparadas puede obtenerse de distintas formas. Son tres los métodos generalmente aceptados para recoger la información referente a los efectos de un tratamiento sobre los pacientes: realizar cuestionarios sobre cada uno de los pacientes, realizar cuestionarios a grupos de expertos y acudir a

información procedente de estudios epidemiológicos, bases de datos, registros hospitalarios e historias clínicas.

### **Ajustes temporales**

Normalmente tanto los efectos como los costes se producen a partir de la puesta en marcha del estudio, es decir se producen en los años siguientes al momento inicial y por lo tanto para estos casos habrá que transformar los efectos y costes futuros a unidades actuales, momento en el que realmente se toma la decisión. Esta actualización refleja la preferencia temporal de las personas, es decir, el hecho de que deseamos retrasar los costes para el futuro y recibir en el presente los resultados positivos (ganancias en salud) (Badfa, 1994).

En la literatura actual existen diversos tipos de evaluación económica.

- El análisis de minimización de costes
- El análisis coste-beneficio
- El análisis coste-efectividad
- Y el análisis coste-utilidad

Las diferencias entre los distintos tipos de análisis de evaluación económica vienen determinadas por el tratamiento de los efectos de las alternativas a analizar.

### **Análisis de minimización de costes**

El análisis de minimización de costes se utiliza cuando no existe diferencia entre los efectos de las opciones comparadas y por lo tanto lo que se realiza es una comparación de los costes de las alternativas para seleccionar aquella que es más barata.

### **Análisis coste-beneficio**

El análisis coste-beneficio se utiliza cuando los costes y los efectos de las alternativas se miden en unidades monetarias. Los resultados de estos análisis se expresan como el cociente coste-beneficio o como el valor neto entre los costes y los beneficios. Su principal problema es la dificultad de transformar resultados en salud en términos monetarios. Su principal ventaja es la posibilidad de comparar alternativas con distintos efectos al transformar éstos en unidades monetarias.

### **Análisis coste-efectividad**

El análisis coste-efectividad relaciona los costes con un resultado común. Las distintas alternativas buscan el mismo fin, sin embargo la efectividad con que consigan ese fin varía de una a otra. Los resultados de estos análisis se miden en términos de coste por unidad de salud (cualquiera de las unidades clínicas habituales) o en términos de unidad de salud por unidad de coste. Es sin duda el tipo de análisis más utilizado en la literatura. Los estudios coste-beneficio y coste-efectividad enumeran los costes y las consecuencias asociadas con tecnologías, programas y servicios sanitarios. Normalmente han sido utilizados para ofrecer información para la toma de decisiones entre tecnologías alternativas, pero centrándose en aspectos de reducción de costes, ya que tienen como objetivo ayudar a identificar el uso de recursos más eficiente. (Drumond, 1987).

### **Análisis coste-utilidad**

Finalmente el análisis coste-utilidad se utiliza cuando los resultados de los distintos tratamientos a evaluar no pueden medirse en las mismas unidades de resultado, es decir, las distintas alternativas producen efectos distintos medidos en distintas unidades. Permite un análisis de los efectos mucho más avanzado que los estudios coste-efectividad al incluir índices que tienen en cuenta aspectos subjetivos como la calidad de vida de los sujetos estudiados o la discapacidad. Se pretende medir los efectos de una intervención a través de una unidad que integre cantidad y calidad de vida o discapacidad. Esto se consigue calculando los años de vida ganados con una tecnología, ponderándolos por la calidad de vida o la discapacidad obtenida. Las unidades obtenidas son los años de vida ajustados por la calidad (AVACs o QALYs), los años ajustados por discapacidad (AVAD) o los Años de Salud Equivalentes (HYE, Health Equivalent Years).

### **Análisis de resultados**

Los estudios de evaluación económica deben completarse con el análisis de sensibilidad, que consiste en obtener los resultados bajo distintas hipótesis de partida cambiando el valor de las variables o factores críticos que presenten incertidumbre. Esta técnica permite obtener distintos resultados para los índices coste-efectividad o coste-utilidad que se estén estudiando (Briggs, 1995).

Por otro lado, es aconsejable el estudio de las alternativas mediante un análisis incremental, que consiste en dividir el incremento de costes de las alternativas entre el incremento de efectividad o utilidad de las mismas. Toda evaluación económica debe estimar el incremento en el consumo de recursos (coste incremental) derivado de la implementación de una tecnología sanitaria frente a la/s alternativa/s con las que se quiere comparar.

En los últimos años, varios países de la Unión Europea (Reino Unido, Suecia, Holanda, Alemania, Hungría, Portugal o Finlandia) han adoptado una metodología de estandarización para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias como un elemento de gran utilidad para la asignación racional de los recursos disponibles. Si bien, se demandan unas reglas mínimas de juego que permitan a los distintos agentes tomar sus decisiones (Bastida 2007). Con este objetivo, varios países han elaborado sus propias guías de metodología de evaluación económica, donde informan de varios puntos que en forma de recomendaciones sirven para fijar estándares en la elaboración de los estudios de evaluación económica. Así, homogeneizando los métodos empleados se facilita la interpretación y comparabilidad de resultados.

En España, no existe hasta el momento una posición clara acerca de la repercusión de esta metodología de análisis en la toma de decisiones. Sin embargo, actualmente se está trabajando en establecer unos estándares que sirvan de guía para la elaboración de este tipo de estudios (López y Oliva 2007). Los aspectos más importantes que incluye esta guía son los siguientes:

- *Justificación de la evaluación económica que se va a realizar*
- *Población objeto de estudio y alternativas consideradas en el análisis.* La población objeto de estudio debe estar bien definida y claramente especificada, así como las alternativas de comparación y los resultados de interés. La tecnología analizada debe compararse con la práctica clínica más extendida, o en la práctica habitual ajustada según su implantación. Asimismo, siempre se debe de incluir una tecnología considerada como “patrón oro” o “gold estándar”\*. También se puede utilizar la alternativa de no hacer nada.

- *Recursos y costes. Perspectiva del análisis.* La utilización de recursos y costes que se incluyen en las evaluaciones económicas son todos aquellos directamente asociados al uso de la tecnología sanitaria, y deben de reflejar su coste de oportunidad.
- *Resultados en salud.* Los resultados en salud resultantes de la aplicación de la tecnología y de las alternativas de comparación pueden obtenerse en condiciones ideales (eficacia) o en condiciones reales (efectividad). La medida de resultado final suele ser una medida clínicamente relevante.
- *El horizonte temporal.* El horizonte temporal que se emplea en los estudios de evaluación económica suele ser aquel que permita captar de la mejor forma todos los costes y efectos diferenciales del uso de las tecnologías. Éste puede ser a corto plazo, o incluso toda la vida del paciente, en cuyo caso se suelen realizar modelizaciones a través de asunciones e hipótesis para el cálculo de los costes y resultados en salud de los pacientes objetos de estudio.
- *Evaluación de la variabilidad e incertidumbre.* La variabilidad se refiere a las diferencias en los valores individuales de las variables analizadas o a posibles diferencias en los valores conocidos de los parámetros incluidos en el análisis, cuyo resultado supone heterogeneidad en costes y efectos entre grupos de pacientes. Por otro lado, la incertidumbre se refiere a situaciones en las que el verdadero valor del parámetro es desconocido y tenemos que jugar con un posible rango de valores y a situaciones en las que las variaciones en los costes y efectos están afectadas por errores de muestreo y medición. Por tanto, una vez se evalúan los resultados se deben realizar análisis de sensibilidad para tratar la incertidumbre y comprobar como afectan las variables utilizadas en la robustez de los resultados
- *Presentación de los resultados.* Los resultados en evaluación económica se presentan mediante un análisis incremental, es decir, mediante el coste incremental por unidad de resultado obtenida, comparando las alternativas consideradas en el análisis. Para el análisis de coste-efectividad y coste utilidad, los resultados se muestran en términos de ratio coste-efectividad incremental (RCEI o ICER en inglés), y se determina mediante la siguiente fórmula:

$$\text{RCEI} = (\text{CosteB} - \text{CosteA}) / (\text{EfectividadB} - \text{Efectividad A})$$

Después se presenta el análisis de la incertidumbre mediante el/los análisis de sensibilidad empleados en cada caso.

- *El valor de la salud y el umbral de rentabilidad.* Los resultados se definen en términos de ratio coste efectividad incremental comparando alternativas. Por tanto, este resultado muestra cuanto más hay que pagar por una unidad de mejora en salud en aquella tecnología que reporta más beneficios en relación a su alternativa de comparación. Una vez evaluado el resultado y realizado los diversos análisis de sensibilidad, la toma de decisiones tiene que basarse en este punto en cuanto se está dispuesto a pagar por una mejora en salud, teniendo en cuenta el coste de oportunidad y que los recursos son limitados. Esto implica muchas cuestiones éticas y debates en todo el mundo. En el Reino Unido, el NICE estableció la cantidad de 30.000 euros por año de vida ajustado por calidad obtenido por la utilización de una nueva tecnología que implique mejoras en salud. Sin embargo, en España no se ha determinado un umbral, por lo que la decisión en este sentido se realiza de manera más individual, aunque también se acepta en algunos casos el umbral de 30.000 euros (Sacristán 2003).

### **1.3.2 Análisis longitudinal de la eficiencia**

El uso de una técnica disponible para el tratamiento una patología muestra una enorme variación entre países e incluso entre regiones pequeñas dentro de un mismo país (Bermúdez-Tamayo 2004). El análisis de la variabilidad en la práctica médica, una línea de investigación de tradición epidemiológica, supone un avance sobre el mero cotejo de la utilización nacional de algunas prestaciones, ya que analiza las diferencias en consumo de servicios sanitarios en distintas áreas comparables con similares resultados en salud (Marion 1998). Los problemas relacionados con el uso adecuado de las tecnologías pueden clasificarse en tres tipos. Meneu (2004):

- **Sobreutilización**, que es el empleo de un procedimiento más allá del punto de equilibrio entre sus costes y beneficios marginales.
- **Subutilización**, que se refiere a la utilización en una proporción subóptima de las tecnologías sanitarias disponibles, ya que sus retornos en una determinada aplicación serían superiores a su costes.

- **Mala utilización** (utilización inapropiada), en la que se incluyen actuaciones iatrogénicas, errores en la práctica o utilización inadecuada de recursos.

Desde su identificación, se ha extendido la preocupación por las consecuencias de las amplias variaciones en la práctica médica, no explicables por diferencias en la morbilidad de las poblaciones. La conclusión general de los trabajos disponibles aporta preocupantes indicios de la existencia de amplias “bolsas” de ineficiencia estática, ya que entre las áreas analizadas existen grandes discrepancias respecto al volumen e intensidad de las terapias a aplicar, sin que se aprecien importantes ganancias o pérdidas de salud relacionadas con el muy diferente consumo de asistencia. Esta variabilidad implica desacuerdos sustanciales sobre el uso eficiente de las tecnologías, al tiempo que arroja importantes dudas sobre la efectividad y seguridad de las prácticas médicas y la calidad de los proveedores.

Para dar una respuesta adecuada a la pregunta sobre los beneficios sanitarios imputables a la inversión en nuevos desarrollos tecnológicos, el abordaje más razonable aconseja evitar las estrategias de análisis agregadas para concentrar la atención en el manejo de algunas patologías concretas, o en los resultados de determinados procedimientos (Meneu 2004). Se trataría de valorar los beneficios en salud razonablemente atribuibles a un determinado cambio tecnológico, calcular sus costes y concluir que la apuesta por la innovación ha sido eficiente cuando sus beneficios son superiores a sus costes.

Entre las aportaciones relevantes de los trabajos liderados por Cutler (Cutler 1997; Cutler 1998; Cutler 1999; Cutler 2000) destaca su esfuerzo por rehuir un economicismo simplista poniendo la medida de la productividad como objetivo de interés y no el análisis de los cambios en el consumo de recursos. Los resultados de estos estudios llevan a sus autores a concluir que el aumento en el gasto sanitario corresponde a un aumento en la productividad de las tecnologías de los servicios de salud. La presencia de diversos problemas metodológicos no debe restar valor a unos resultados sometidos a importantes ajustes con el fin de aislar la contribución de otros factores distintos de las nuevas tecnologías a los cambios observados en el estado de salud (Puig-Junoy 2002).

En términos económicos, la tasa “adecuada” de utilización de una intervención sanitaria — en la que los costes marginales y el valor marginal de la intervención se igualan— basada en

información suficiente sobre la efectividad objetiva del procedimiento, las áreas con “menor” utilización no hacen un uso suficiente de algunos servicios cuyos beneficios exceden sus costes, lo que supone una fuente de pérdidas de bienestar. Por su parte, en las áreas con un “exceso” de utilización, en las que la percepción subjetiva de la efectividad de un procedimiento se sobrevalora, los costes exceden los beneficios en algunos de los procedimientos llevados a cabo, originándose así pérdidas de bienestar para los consumidores. A partir de los trabajos que han cuantificado estas pérdidas de bienestar para algunas intervenciones sanitarias (Meneu 2002), puede inferirse que las atribuibles a un uso inadecuado de las tecnologías pueden ser de magnitud superior a la llamada “carga del bienestar” del aseguramiento (Pauly 1974; Feldman 1991).

En conjunto, las investigaciones disponibles avalan la idea intuitiva de que los procedimientos médicos o quirúrgicos de elevado coste pueden aportar un elevado valor cuando se aplican a los pacientes adecuados, pero que dicho valor se reduce, o incluso se anula, cuando el tratamiento se aplica a todos los subgrupos clínicos o se extiende a aquellos a los que reporta pocos o nulos beneficios. Una situación que puede resultar favorecida cuando se generaliza el manejo de una técnica, con las negativas consecuencias que seguidamente se contemplan desde una perspectiva longitudinal.

En cuanto a los avances efectuados en este sentido, con respecto a la variabilidad en la práctica, se expone el contexto sobre su evolución general de los estudios sobre variabilidad en España, recogida por Meneu (Bernal 2005):

- En 1969 Jack Wennberg comenzaba a explotar registros de hospitalización en Vermont<sup>1</sup>, publicando sus primeros resultados en 1973.
- En 1982 Rothberg edita el libro “Regional Variations in Hospital Use” como “vehículo heurístico” para la futura investigación de la variabilidad.
- En 1984, el estudio de las VPM interesa a colectivos cada vez más amplios, sirviendo de ejemplo, entre otros muchos, la publicación por Health Affairs de un número dedicado monográficamente a ellas.
- En nuestro país el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó, en el Pleno celebrado el 14 de diciembre de 1987, el desarrollo de un Conjunto Mínimo

Básico de Datos al Alta Hospitalaria, aunque no existió un embrión tratable del mismo hasta 1992.

- Entre 1991 y 1997 el IVESP publicó catorce números del newsletter “VPM-Variaciones en la Práctica Médica”, cuyas revisiones y artículos contribuyeron a difundir entre amplios grupos de clínicos, investigadores y gestores la preocupación por la variabilidad.
- En 1993 Antonio Sarriá, tras su paso por Dartmouth, aporta la primera referencia bibliográfica empírica española y en 1996 se publica la primera explotación del CMBD para el análisis de la variabilidad, procedente de una tesina del Master en Economía de la Salud de la UB-UPF.
- En 1996 se publica la primera edición del “Atlas de Dartmouth”
- El 16 de Mayo de 2002 Jack Wennberg participa en Madrid en un taller sobre variabilidad en el marco de la “II Reunión Internacional Investigación de Resultados en Salud. De las variaciones en la práctica médica a la investigación de resultados y la toma de decisiones compartidas”, ocasión que reúne a buena parte de los futuros impulsores del Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud.
- En 2003 se constituye formalmente el Grupo de Variaciones en la Práctica Médica de la Red Temática IRYSS.
- En 2005, comienza la publicación del Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud, del cual hay 3 publicaciones: Variaciones en Cirugía Ortopédica y Traumatológica. Fractura de cadera, artroplastia de rodilla y artroplastia de cadera”, “Cirugía General” y “procedimientos pediátricos” .

Otros de los trabajos realizados en este sentido en España y en el marco del proyecto “Impacto de la atención sanitaria en la salud. Implicaciones para la conciliación entre innovación tecnológica y sostenibilidad del Estado del Bienestar en Europa”, son los siguientes:

- Meneu (2004), En este texto se formulan algunas reflexiones sobre las distintas perspectivas usualmente empleadas en la valoración de la eficiencia y la innovación en los servicios de salud, explicando el análisis de variabilidad, el uso adecuado de tecnologías sanitarias y el análisis dinámico de tecnologías cambiantes, y utilizan

ejemplos del manejo de la cardiopatía isquémica y, sobre todo, del infarto agudo de miocardio.

- Oliva (2004). Su objetivo fue estimar el valor del cambio en la salud observado en Cataluña, de 1994 a 2002, a partir de los años de vida ajustados por calidad de vida (QALYs) y los años de vida por género y grupos de edad y su transformación en valores monetarios. Encuentran que el capital salud ha disminuido a partir la 1994 a 2002 debido a un empeoramiento en la calidad de la vida de la población.
- Pinilla (2006). Compara los costes y los beneficios a largo plazo en el progreso tecnológico en la sanidad, tomando como ejemplo las infecciones con origen en el periodo perinatal en Alemania, España, Holanda y Suecia. Analiza la tendencia en la mortalidad infantil, los años de vida perdidos y los costes directos totales por enfermedad, finalmente calcula el ratio coste-efectividad.
- López Valcárcel (2006). Estimó los costes y beneficios en las intervenciones para infarto agudo del miocardio en España, de 1980 a 2003. Usó una regresión de joinpoint para identificar las tendencias en las tasas estandarizadas de mortalidad y hospitalización por infarto agudo del miocardio. Efectuó un modelo de regresión logística para la muerte hospitalaria y la hospitalización por IAM. Los costes fueron calculados a partir de los datos de la Sociedad Española de Cardiología y la encuesta de morbilidad hospitalaria. Los resultados ponen de manifiesto que la mortalidad por IAM ha disminuido sustancialmente en los últimos 25 años gracias a las tecnologías médicas; si los pacientes diagnosticados en 2003 hubieran sido tratados con las tecnologías de 1980 la mortalidad se habría duplicado. Los beneficios estimados en el año 2003, fueron de 5326 pacientes y los costes aumentaron de 2143 € por admisión a 4433 €. Si esto se aplica a los 57842 pacientes ingresados en 2003, se puede decir que los avances son de 24872 € por vida salvada.

#### **1.4 Cálculo del nivel de salud de una población determinada**

En las dos últimas décadas, se han desarrollado diferentes indicadores para medir la salud de una población determinada (summary measures of population health) que integran datos referentes a la mortalidad y morbilidad (Murray 2003). Todas las medidas recogen como datos básicos los referentes a la mortalidad y a las consecuencias no mortales de salud y

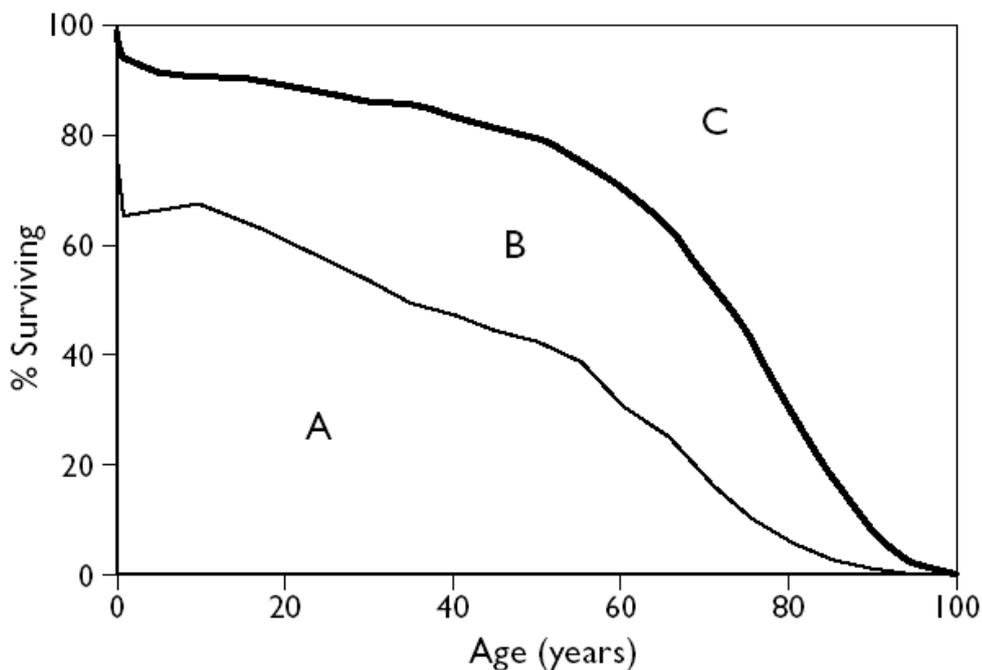
valores asignados a cada uno de los estados de salud relativos a la salud ideal y a la muerte (Murray 2002).

Es importante distinguir claramente entre la naturaleza y calidad de las medidas de salud de la población y las propiedades de cada una de las medidas, para utilizarlas apropiadamente teniendo en cuenta sus peculiaridades y campo de aplicación.

Los métodos basados en diferencias de salud (health gaps) cuantifican la diferencia entre la salud actual de una población y el estado ideal o la meta que se tiene para ésta. En el gráfico 4, la salud objetivo es la población que vive en salud ideal hasta la edad indicada en la línea vertical cruzando el área C a la derecha, es decir:

$$\text{Diferencia de salud} = C + g(B)$$

**Gráfico 4. Curva de supervivencia**



*Fuente: Murray C, Salomon JA, Mathers CD, Lopez AD. Summary Measures of Population Health Concepts, Ethics, Measurement and Applications. WHO 2002.*

Los más utilizados han sido los **años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)** y los **años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC)**.

Para ambos se utiliza una escala de medición asociada a diferentes condiciones de salud y enfermedad con valores entre 0 y 1 que representan los extremos de muerte y plena salud (Gold 2002). Los valores obtenidos para las diferentes condiciones de salud y enfermedad, se multiplican por la esperanza de vida para calcular el nivel de salud de una población determinada. Hay tres pasos para calcular los años ajustados por nivel de salud:

- 1) Describir la salud y de enfermedad.
- 2) Asignar valores o pesos para los diferentes estados o condiciones de salud.
- 3) Combinar los valores para los diferentes estados de salud, con estimaciones de la esperanza de vida.

A continuación se explicarán los 2 indicadores.

#### **1.4.1 AVAD- (Disability-adjusted life years - DALYs-)**

Un AVAD es el valor actual de los futuros años de vida libres de incapacidad, que se pierden o se ganan a causa de muerte prematura o de incapacidad en un año determinado.

La colaboración entre el Banco Mundial y la Organización Mundial de la salud popularizaron la utilización de los AVAD (Años de vida ajustados por discapacidad) para medir el nivel de salud de las poblaciones (World Bank 1993). Este enfoque se ha popularizado para facilitar la inclusión de resultados en salud que no desencadenan en muerte en los debates internacionales sobre políticas sanitarias y cuantificar la carga de enfermedad y discapacidad, siendo una medida que además puede ser utilizada en los análisis de coste-efectividad (Murray 2003).

La principal diferencia de la metodología de cálculo de los AVAD con respecto a los AVAC es que las escalas de medición utilizadas en estos se desarrollan a partir de enfermedades concretas en lugar de estados de salud. Otra particularidad de los AVAD es que los pesos son asignados de acuerdo a la opinión de expertos que han identificado y descrito las enfermedades, asignando valores referentes a diferentes condiciones de discapacidad (Murray 2002).

En los AVAD los resultados de salud inicialmente fueron descritos de acuerdo a la Clasificación Internacional de Deficiencias, Discapacidades y Minusvalías (ICIDH, International Classification of Impairment, Disabilities and Handicaps) (Murray 1997), después de una posterior revisión se ha incorporado un enfoque de capacidades y participación, dando origen a la Clasificación Internacional de funcionalidad discapacidad y salud (ICF International Classification of Functioning, Disability and health) (OMS 2001), que se enfoca en las discapacidades o en el impacto de una enfermedad o condición en un individuo. Finalmente, está el estudio “Disability weights for diseases in the Netherlands” que ha calculado pesos para algunas enfermedades por países europeos y para todas las enfermedades en Holanda.

La valoración de los pesos se suele construir a partir del método del “intercambio personal” (PTO, Person Trade Off). En el método de PTO se les pide a los participantes que intercambien la extensión de la vida de las personas sanas con la extensión de la vida de las personas que tienen un determinado estado de salud (por ejemplo, con la perspectiva de un responsable de tomar decisiones, ¿preferiría usted comprar intervenciones que proporcionaran un año de vida a 1.000 personas completamente sanas o a 2.000 personas ciegas?). De otra forma se les solicita a los participantes que intercambien el aumento de la calidad de vida de los que tienen un estado de salud dado (estado *i*) hasta una salud perfecta durante un año con la extensión de la vida de las personas sanas durante un año. Ambas formas del proceso PTO llegan a ponderaciones de preferencia del estado de salud sometido a consideración (Génova 2002).

Una vez se ha descrito el nivel de enfermedad, condición o discapacidad es deseable valorarla de manera que se pueda combinar con la esperanza de vida. Aunque este proceso varía entre AVAC y AVAD, tienen ciertas similitudes; cada medida varía entre 0 y 1. Para los AVAC el valor 1 representa la plena salud, mientras para los AVAD la discapacidad total (muerte). Para los AVAC el valor 0 representa el peor estado de salud posible (muerte) y para los AVAD la no discapacidad o la salud completa (Gold 2002).

Para los AVAD, los valores para las enfermedades y otros resultados de salud que no se refieren a muerte, son obtenidos a través de procesos iterativos que recogen las

preferencias de los expertos (profesionales de salud), con respecto a la deseabilidad de diferentes condiciones o enfermedades.

La valoración de los AVAD se suele construir a partir del método del “intercambio personal” (PTO, Person Trade Off). En el método de PTO se les pide a los participantes que intercambien la extensión de la vida de las personas sanas con la extensión de la vida de las personas que tienen un determinado estado de salud (por ejemplo, con la perspectiva de un responsable de tomar decisiones, ¿preferiría usted comprar intervenciones que proporcionarían un año de vida a 1.000 personas completamente sanas o a 2.000 personas ciegas?). De otra forma se les solicita a los participantes que intercambien el aumento de la calidad de vida de los que tienen un estado de salud dado (estado *i*) hasta una salud perfecta durante un año con la extensión de la vida de las personas sanas durante un año. Ambas formas del proceso PTO llegan a ponderaciones de preferencia del estado de salud sometido a consideración (Génova 2002).

De cualquier manera, estudios posteriores han demostrado que no existen muchas diferencias efectuando cálculos según se utilicen los AVAD o los AVAC (Mathers 1997).

#### **1.4.2 AVAC- (Quality adjusted life years –QALYs-)**

Un AVAC puede considerarse un año de vida “sana” perdido, y la carga de morbilidad puede interpretarse como una medida de la diferencia entre el estado de salud actual de una población y una situación ideal en la que todos los miembros de la población llegarían a la vejez con una salud perfecta (Gold 2002).

Los AVAC fueron desarrollados a finales de los años 60, para medir el tiempo vivido con la capacidad funcional, dirigido a los análisis de coste-utilidad (Murray 1996). La utilidad puede ser entendida como el valor o preferencia que tiene la gente sobre los resultados de salud que pueden darse en el rango de la muerte –0- y la perfecta salud –1. La formulación original de los AVAC se originó bajo las bases de la economía del bienestar y de la teoría de la utilidad esperada. En la economía del bienestar la función de utilidad social es el agregado de las utilidades individuales y lo que se perseguiría es maximizar la función de utilidad social como objetivo primario en la asignación de recursos. Los años de vida

ajustados por calidad están asociados con el utilitarismo, una teoría social que enuncia que un marco teórico para la moralidad, basado en una maximización cuantitativa de la utilidad para la sociedad (Murray 2002).

Los AVAC se han construido a partir de pesos o ponderaciones asignadas en las escalas de medición de la calidad de vida (HRQL). Estos pesos son calculados a partir de las asignaciones atribuidas a los estados de salud en encuestas poblacionales, los cuales están condicionados por las vivencias personales o cercanas de las personas. El universo de los estados de salud que los individuos pueden experimentar es enorme, y el reto de cualquier medida de salud es capturar la complejidad de estos estados de una manera manejable que sea unánime bajo distintos puntos de vista, edades, culturas y género (Thomson 2001).

Los instrumentos más utilizados para construir los AVAC incluyen el índice de utilidades de salud (HUI), la escala de calidad de bienestar (QWB), el EQ-5D (EuroQol), el índice de salud y limitación de actividad (HALex) y el SF36 (Neumann 2000)<sup>12</sup>.

Las preferencias o valores de las escalas de medida de la calidad de vida son generadas por varias técnicas. Las más utilizadas son la lotería estándar (standar gamble), time trade-off y escalas analógicas. Los dos primeros se desarrollan a partir de preguntas efectuadas a la población para valore estados de salud determinados haciendo explícito lo que ellos estarían dispuestos a dar para volver al estado de salud perfecto, éstos métodos son los preferidos por los economistas que se enfocan por la teoría de la utilidad (Lauer 2004).

Las diferentes técnicas utilizadas para efectuar las valoraciones, producen algunas inconsistencias entre ellos, debido a aspectos como la sensibilidad de algunos instrumentos para detectar variaciones en los niveles de salud, las interpretaciones particulares de las dimensiones que se miden y las escalas propias de cada instrumento (Anderson 2001).

---

<sup>12</sup> Todas estas herramientas incluyen dimensiones propias, por lo tanto se pueden obtener valores diferentes según el que se utilice. Esto ha ocasionado diversos debates donde se discute la validez de las mediciones, sin embargo los investigadores confían en que exista validez convergente – los resultados alcanzados utilizando el mismo instrumento pueden compararse – y validez de contenido – se incluye las medidas consistentes en el concepto dado-. Sin embargo no se puede hablar de un patrón oro (gold estándar) con el cual comparar, cuando se obtiene un valor determinado (Validez de criterio). En cualquier caso, diversos estudios han obtenido correlaciones razonables entre estos instrumentos (Neumann 2000).

### 1.4.3 Utilización de los AVAD para la toma de decisiones y la investigación

Fox-Rushby (2003) efectuó una revisión de la utilización de los AVAD para la toma de decisiones y la investigación, encontrando que estos han sido usados principalmente de 3 formas; para valorar la carga de enfermedad, para efectuar análisis de evaluación económica y para la planeación de I+D en sanidad.

Los AVAD han sido utilizados por parte de sus autores (la OMS) como su indicador principal para medir el avance o retroceso en la salud de las poblaciones y compararlas entre sí, y por diversos investigadores y autores de diferentes ámbitos. La OMS y el Banco Mundial los ha utilizado para mediciones globales y no locales y para un rango muy amplio de enfermedades.

El uso más frecuente de los AVAD para ambos grupos es como indicador de la carga de enfermedad. Hay aplicaciones a los análisis de evaluación económica y evaluación de intervenciones. Para la planificación de I+ D, es destacable la utilización para la Planificación de recursos y justificación del gasto en I+D del NIH en Reino Unido, a través de su informe bianual.

**Tabla 4. Utilización de los AVAD para la toma de decisiones y la investigación**

<b>Tipo de uso</b>	<b>Por los autores de los AVAD</b>	<b>Por otros</b>
Carga de enfermedad	Estudio Global de carga de Enfermedad de la OMS	- Nacional (P.e Australia) - Sub-nacional (p.e. Reino Unido) - Carga global de enfermedad y carga de una enfermedad específica
Análisis de evaluación económica	Revisión de prioridades en países de renta media/baja de la OMS	- Estudios de evaluación económica de tratamientos alternativos en diversos ámbitos.
Planeación de I+D	Informe de prioridades en I+D en salud de la OMS	Planificación de recursos y justificación del gasto en I+D del NIH en Reino Unido.

*Fuente: Fox-Rushby (2003)*

## **2 Antecedentes bibliográficos**

Se ha efectuado una revisión bibliográfica de los estudios sobre los resultados (progresión de la enfermedad y utilización de recursos) de las personas con VIH/SIDA, con respecto a varios temas relacionados con los costes y los beneficios de las TARGA. Adicionalmente se han revisado los factores que influyen en la variabilidad de los resultados. Finalmente se han revisado los estudios de coste-efectividad de las TARGA, que abordan una perspectiva trasversal o longitudinal. El esquema de análisis es el siguiente:

### **Progresión de la enfermedad de VIH/SIDA a mediano y largo plazo.**

- Incidencia de SIDA
- Mortalidad y años potenciales de vida perdidos
- Factores que influyen en las tendencias y variabilidad

### **Tendencias en el gasto y uso de recursos**

- Los costes del tratamiento
- Cuidados hospitalarios
- Cuidados ambulatorios
- Consumo de medicamentos
- Gasto total
- Factores asociados a la variabilidad en el consumo de recursos

### **Estudios coste-efectividad de los ARV**

- Perspectiva trasversal
- Perspectiva longitudinal

## **2.1 Tendencias en la progresión de la enfermedad de VIH/SIDA a mediano y largo plazo.**

Las tendencias en la incidencia y en la mortalidad por VIH/SIDA, han sido abordadas en la literatura, básicamente con 3 enfoques; a través de modelos multiestado con cadenas de Markov, a través del análisis de bases de datos poblacionales y de estudios de cohortes (análisis de supervivencia con Kaplan Meier y regresión de Cox).

Los modelos multiestado se han utilizado para simular la historia natural de la enfermedad, y para caracterizar el seguimiento de pacientes con diferentes estados de severidad. Estos modelos permiten describir la evolución, estimar las tasas de transición, y evaluar los efectos de la terapia en la progresión de la misma. Los diferentes estados de la enfermedad están dados por los valores discretos de marcadores como es el CD4 o la carga viral que están sujetos a gran variabilidad y escalas de tiempo (variabilidad intraindividual) y a las medidas de los errores (Guihenneuc-Jouyaux C, 2000) y utilizan datos de base para construir el modelo, a partir de la literatura o de estudios de cohorte.

## **2.1.1 Incidencia**

### **2.1.1.1 Estudios con simulaciones**

Entre los estudios que utilizan simulaciones, están los de Aalen (1997) y Amundsen (2000), que fueron efectuados sobre población homosexual. El estudio de Aalen fue diseñado para predecir la incidencia de SIDA Inglaterra y Gales a partir del año 2000, basándose en la evolución del VIH con diferentes estados de salud a través de los CD4. El estudio de Amundsen (2000), incorpora datos de casos de SIDA de los registros de los países escandinavos (Dinamarca, Noruega y Suecia) para analizar las diferencias en la incidencia y prevalencia de VIH y SIDA, así como simular la muerte y la progresión a SIDA y los efectos del tratamiento.

Por su parte, Downs (1997) pronosticó la incidencia del SIDA entre adultos en la unión europea a través de un modelo de Markov. Los análisis fueron efectuados por categoría de transmisión (tabla x). Según las predicciones en el periodo 1994-1998, se esperaba un aumento de la incidencia de SIDA de un 24% en la población general europea, con amplia variabilidad según la categoría de transmisión.

**Tabla 5. Pronóstico de la incidencia de SIDA en la Unión Europea a partir de un modelo de Markov con datos de 1996.**

POBLACION	TENDENCIA		
	PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
Población general Europa	1994	1998	+24,0%
Homo/bisexuales	1994	1998	-4,0%
UDVP	1994	1998	+26,0%
Heterosexuales	1994	1998	+50,0%

\* *Porcentaje de cambio anual,  $p < 0.005$*

### 2.1.1.2 Análisis de tendencias

Giovannetti (2004) describió las tendencias temporales en la incidencia de SIDA en una región italiana a través de un estudio descriptivo basado en los registros de incidencia y mortalidad. Calculó las tasas estandarizadas por edad y realizó un análisis de joinpoint para detectar los periodos en los cuales se detectan cambios significativos en las tendencias (tabla 6). Este es el único estudio encontrado que ha analizado estadísticamente los cambios de manera longitudinal.

En los diferentes estudios se observan aumentos de la incidencia de SIDA antes del año 1995 en un rango de 16,6% a 27,1%, aunque con diferente porcentaje de cambio anual (excepto en New York, que para los años 1989-1992 se encontró una disminución de un 2% sin significación estadística).

Giovannetti (2004) es el único que efectúa un análisis diferente para cada sexo, encontrando un aumento de la incidencia de SIDA más pronunciado para las mujeres que para los hombres en el período 1987-1989 y 1989-1995. La disminución se logra en ambos sexos en valores similares (30,3% para las mujeres y 28,4% para los hombres) a partir del año 1995.

**Tabla 6. Estudios de base poblacional que analizan la tendencia en la incidencia de SIDA**

AUTOR	POBLACION	TENDENCIA			
		AUMENTO		DIMINUION	
		PERIODO	PCA*	PERIODO	PCA*
Giovannetti (2004)	Hombres Italia	1987-1995	+16,6	1995-1999	-28,4
	Mujeres Italia	1987-1989	+152,4	1995-1999	-30,3
		1989-1995	+19,1		
Wortley (1997)	Mayores de 13 años de edad en Estados Unidos	1991-1995	+20,1		
Fordyce (1995)	New York			1989-1992	-2,0
Smith (1994)	Mujeres escandinavas de Dinamarca, Noruega y Suecia	1980-1990	+27,1		

\*Porcentaje de cambio anual,  $p < 0.005$

### 2.1.1.3 Análisis entre períodos

Otros estudios han abordado el cambio en la incidencia, comparando la magnitud de la misma entre diferentes periodos. Entre estos están los estudios de base poblacional y los estudios de cohortes.

#### 2.1.1.3.1 Estudios de base poblacional

En cuanto a los estudios de base poblacional, en áreas pertenecientes a países de la OCDE se ha encontrado aumento en la incidencia de SIDA hasta 1994 del orden de 19%-20% anual y una disminución de la misma entre los años 1994-1996, aunque el porcentaje de cambio es variable. Mientras en Glasgow (Fox, 2000) se observó una disminución del 75% entre los años 1994 y 1999, en otros sitios estudiados la disminución está por debajo del 51% para este mismo periodo (con un mínimo de 31% en el estudio de Mocroft para pacientes de diferentes centros europeos, hasta un máximo de 50% para España en el estudio de Castilla).

En zonas pertenecientes a países por fuera de la OCDE, los patrones de la enfermedad han sido diferentes. Se ha observado una disminución del 48% entre los periodos 1992-1994 y

1998–2000 en Puerto Rico, sin embargo se ha observado aumento o estabilidad en diversas zonas de Brasil (Alves 2003, Brito 2005).

**Tabla 7. Estudios de base poblacional que describen la incidencia de SIDA entre periodos**

AUTOR	POBLACION	TENDENCIA		
		PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
<b>Países de la OCDE</b>				
Fox (2000)	Pacientes ingresados en un hospital de Glasgow	1994	1999	-75%
CDC (2000)	HSH/UDVP de Estados Unidos	1985	1992	+19,6%
		1992	1993	+26,0%
		1996	1998	-37%
Castilla (2000)	España	1981	1994	+20,6%
		1994	1998	-50%
Mocroft (2003)	9803 pacientes de 70 centros Europeos	1994–1995	1996–1997	- 31%**
Baez-Feliciano (2005)	Estados Unidos	1992–1994	1998–2000	-40,9%
<b>Otros países</b>				
Baez-Feliciano (2005)	Puerto Rico	1992–1994	1998–2000	-48,1%
Alves (2003)	Brasil	1985	1995	+21,6%
Brito (2005)	Brasil	1996	2005	Estabilidad
	Sao Paulo	1996	2005	Estabilidad
	Noreste Brasil	1996	2005	+22,6%

\*Porcentaje de disminución o aumento,

\*\*  $p < 0.005$

### **2.1.1.3.2 Estudios de cohortes**

Todos los estudios incluidos en este apartado, comparan periodos anteriores al TARGA o en uso limitado de TARGA (antes de 1996) con periodos posteriores a éste. En todos los casos, para diferentes ámbitos y poblaciones, se ha encontrado disminución en la incidencia de SIDA entre los periodos mencionados, incluso en pacientes sin uso de TAR. Los mayores porcentajes de disminución se encuentran cuando se incluyen años mas recientes (1999-2000-2001) .

Los porcentajes de disminución de la incidencia de SIDA se encuentran entre un 3% para las mujeres que no reciben TAR en Italia hasta un 79,06% (comparando 1993-1996 y 1997-2000) para las mujeres que si lo reciben.

Castelnuovo (2003) ha efectuado análisis por sexo, encontrando muy pocas diferencias en los patrones de disminución de los hombres y de las mujeres con y sin utilización de TAR.

**Tabla 8. Estudios de cohortes que analizan la incidencia de SIDA entre periodos**

AUTOR	POBLACION	TENDENCIA		
		PERIODO 1	PERIODO 2	PR**
Van Asten (2005)	790 UDVP de ciudades europeas*	Antes de 1996	1996-1997	-29%
		Antes de 1996	1998-1999	-56%
		Antes de 1996	2000-2001	-65%
Egger (1997)	6676 pacientes de 7 hospitales universitarios Suizos	1988-1990	1995-1996	-18%
		1991-1992	1995-1996	-23%
		1993-1994	1995-1996	-73%
Del Amo (2002)	226 personas diagnosticadas en Madrid	1992-1996	1997-1999	-66%
		1994	1998	-50%
Pérez-Hoyos (2006)	1129 personas de Valencia	1998-1999	2000-2003	-17%
Gange (2002)	1691 mujeres seropositivas Nueva York, Washington, Los Ángeles, San Francisco, y Chicago	1996	1999	-23%
Castelnuovo (2003)	499 mujeres con TAR de Italia	1993-1996	1997-2000	-79,06%
	621 mujeres sin TAR de Italia	1993-1996	1997-2000	-3,9%
	1185 hombres con TAR de Italia	1993-1996	1997-2000	-75,23%
Wolff (2001)	1530 hombres sin TAR de Italia	1993-1996	1997-2000	-5,6%
	150 casos (106 ART2 pacientes con biterapia (ART-2), 28 ART3 (TARGA) and 16 ART2 y ART3) y 166 controles			-24.4 en ART2, 15.1 in ART3 and 54.5 en controles, p < 0.05.

\* Valencian region, Edinburgh, Amsterdam, Glasgow, Geneva, Paris e Innsbruck

\*\*Porcentaje de aumento o disminución del riesgo

## 2.1.2 Mortalidad y años potenciales de vida perdidos

### 2.1.2.1 Análisis de tendencias

Giovanetti (2004) efectuó el análisis de las tasas ajustadas de mortalidad por sexo, encontrando diferencias entre estos. A partir de 1987 y hasta 1995-1996, las tasas aumentaban, aunque de manera más pronunciada hasta 1991 (52% para los hombres y 96,2% para las mujeres), en este periodo y hasta 1995-1996 se continuó con el aumento pero en menor proporción (13,7% para los hombres y 10,5% para las mujeres). En los hombres la disminución en las tasas se inicia en el año 1995 y en las mujeres en el año 1996.

Se encontró también un aumento de un 21% de los años potenciales de vida perdidos desde 1983 hasta el año 1991 en hombres de la ciudad de Copenhague (Johansen 2005) y una disminución de un 5% en el periodo 1991-1998.

**Tabla 9. Estudios de base poblacional que analizan la tendencia en la tasa de mortalidad y los años potenciales de vida perdidos por SIDA**

AUTOR	MEDIDA	PAIS	TENDENCIA			
			AUMENTO		DIMINUCION	
			PERIODO	PCA*	PERIODO	PCA*
Giovannetti, 2004	Tasa ajustada de Mortalidad	Hombres de la Toscana (Italia)	1987-1991	+52,9**	1995-2000	-35,9**
			1991-1995	+13,7**		
		Mujeres de la Toscana (Italia)	1987-1991	+96,2**	1996-2000	-49,7**
			1991-1996	+10,5**		
Johansen (2005)	Años potenciales de vida perdidos	Hombres de la ciudad de Copenhague 25-44 años	1983-1991	+21	1991-1998	-5
Kohli (2005) <sup>13</sup>	Tasa ajustada de Mortalidad	398 UDVP de Estados Unidos			1996-2001	-47,37**

\*\* Porcentaje de cambio anual

\*  $p < 0.005$

<sup>13</sup> Rakhi Kohli, Yungtai Lo, Andrea A. Howard, Donna Buono, Michelle Floris-Moore, Robert S. Klein, and Ellie E. Schoenbaum. Mortality in an Urban Cohort of HIV-Infected and At-Risk Drug Users in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Volume 41(2005), pages 864 - 872

## **2.1.2.2 Análisis entre períodos**

### ***2.1.2.2.1 Estudios de base poblacional***

Antes del año 1994-1995 en todos los estudios –en diferentes ámbitos y grupos de edad- se observa un aumento en las tasas de mortalidad entre los periodos analizados, aunque en distinta proporción y con diferencias entre los hombres y las mujeres.

El mayor aumento se presentó en las mujeres de Brasil de 25-34 años en el periodo 1987-1989 con un 485% anual, el menor aumento se presentó en los hombres de Rio de Janeiro de 25-34 años en el periodo 1993-1995 con un 1% anual

A partir de 1994 y hasta el año 1999, Fox (2000) encuentra una disminución en la mortalidad de un 75% en pacientes ingresados en un hospital de Glasgow.

**Tabla 10. Estudios de base poblacional que describen la mortalidad entre periodos**

AUTOR	POBLACION	TENDENCIA		
		PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
Lowndes (2000)	Mujeres de Brasil 25-34 años	1987	1989	+485%
	Mujeres de Brasil 25-34 años	1985	1995	+19,2%
	Mujeres de Brasil 25-34 años	1993	1995	+48%
	Hombres de Brasil 25-34 años	1987	1989	+223%
	Hombres de Brasil 25-34 años	1993	1995	+18%
	Mujeres de Sao Paulo 25-34 años	1993	1995	+23%
	Hombres Sao Paulo 25-34 años	1993	1995	+1,4%
	Mujeres Río de Janeiro 25-34 años	1993	1995	+34%
	Hombres de Río de Janeiro 25-34 años	1993	1995	+1%
Alves (2003)	Población General de Brasil	1985	1991	+122,5%
	Mujeres de Brasil	1991	1995	Aumento
	Hombres de Brasil	1991	1995	Constante
Fox (2000)	Pacientes ingresados en un hospital de Glasgow	1994	1999	-75%

\* Porcentaje de cambio anual

#### **2.1.2.2.2 Estudios de cohortes y casos y controles**

Diversos estudios comparan periodos antes del año 1995-1996 y posteriores a éste. La comparación se efectúa en la mayoría de los casos comparando periodos bianuales o plurianuales.

Los mayores porcentajes de disminución del riesgo de muerte, aparecen cuando se comparan el período en el cual estaba disponible la mono y biterapia (1993-1994) con los periodos en los cuales se implementó las TARGA 1996-2003 y cuando se incluyen años más recientes. Por ejemplo, en el trabajo de Egger (1997) se observa una disminución del 73% comparando 1993-1994 y 1995-1996, Van Asten (2005) observa una disminución del 65% comparando antes de 1996 y 2000-2001, Mole (1999) observa una disminución del

70% comparando Biterapia (1995) y TARGA [1997] y Lohse (2004) observa una disminución del 76,41% comparando Antes de las TARGA (1995) y TARGA (1996-2001).

Los periodos comparados son diversos, por tanto la variabilidad encontrada entre los resultados es diversa también.

**Tabla 11. Estudios de cohortes y casos y controles que analizan la mortalidad entre periodos**

AUTOR	POBLACION	TENDENCIA		
		PERIODO 1	PERIODO 2	PR*
Egger (1997)	6676 pacientes de 7 hospitales universitarios Suizos	1988-1990	1995-1996	-18%
		1991-1992	1995-1996	-23%
		1993-1994	1995-1996	-73%
Van Asten (2005)	790 UDVP de ciudades europeas†	Antes de 1996	1996-1997	-38%
		Antes de 1996	1998-1999	-49%
		Antes de 1996	2000-2001	-65%
Mole (1999)	Pacientes de US Veterans Affairs Medical Center, Estados Unidos	Monoterapia [1993]	biterapia (1995)	Sin cambio***
		Monoterapia [1993]	TARGA [1997]	- 60%
		Biterapia (1995)	TARGA [1997]	- 70%
Lohse (2004)	Estudio de casos y controles de Groenlandia	Antes de las TARGA	1996-2001	-76,41%
Crum (2006)	4241 participantes de Estados Unidos	1990	2003	-80%
Tramarin (2004)	Pacientes de Italia	1994	1998	-88,46%
Del Amo (2002)	226 personas diagnosticadas en Madrid	1986-1991	1992-1996	-19%
		1992-1996	1997-1999	-82%
Garcia (1999)	Barcelona	1981	1996-1997	-55%
Castilla (2000) <sup>14</sup>	Pacientes de Madrid	1983	1995	aumento
		1996	1998	-55%
Hing Wong (2004)	581 pacientes de Honk Kong	1984-1996	1997- 2003	-76%
Kohli (2005) <sup>15</sup>	398 UDVP de Estados Unidos	1996	2001	
Palella (1998)	1255 pacientes de 9 clínicas especializadas de Estados Unidos	1994	1997	- 30,07%
Mocroft (2003)	9803 pacientes de 70 centros Europeos, Argentina e Israel	1994-1995	1996-1997	- 18%**
		1996-1997	1998-2002	- 16%**
Gange (2001)	1691 mujeres VIH+ de Nueva York, Washington, Los Ángeles, San Francisco, y Chicago).	1996	1999	-21%
Wolff (2000)	Chile	1991	1998	-15%
Wolff (2001)	150 casos (106 pacientes con biterapia, 28 con TARGA y 166 controles	biterapia	controles	- 60%
		TARGA	controles	-73%

\* Porcentaje de aumento o disminución del riesgo , \*\* Ajustado por edad, severidad, \*\*\*controlaron por utilización de profilaxis, † Valencian region, Edinburgh, Amsterdam, Glasgow, Geneva, Paris e Innsbruck

<sup>14</sup> La mortalidad de los enfermos de SIDA ha seguido una evolución parecida a la incidencia de casos, pero con cifras más bajas.

<sup>15</sup> las tasas de mortalidad en pacientes infectados y no infectados por VIH eran 7.3 y 1.5 muertes por 100 personas-año, respectivamente (P<0.001). La edad media al morir era 43.6 años para los infectados y 47.7 para los no infectados (P<.001)

### **2.1.3 Factores que influyen en las tendencias y variabilidad**

Los factores estudiados que se pueden relacionar con peores resultados de salud, han sido el sexo, el nivel de estudios y nivel socioeconómico, la categoría de transmisión del virus y el ámbito geográfico.

#### **2.1.3.1 El sexo**

Basados en factores biológicos, en los primeros estudios sobre las diferencias en el pronóstico de VIH entre los hombres y las mujeres, se encontró que las mujeres tenían una progresión a SIDA y muerte más lenta que los hombres. Sin embargo los estudios posteriores divergen en sus resultados, y atribuyen las diferencias en el pronóstico a otros factores como el aumento de la carga viral, bajos niveles de CD4 y mayor edad (Shah 2000).

La mayoría de los estudios encontrados, observaron diferencias en las tendencias en la incidencia de SIDA y mortalidad entre los hombres y las mujeres, aunque dichas tendencias no se han encontrado en todos los casos en el mismo sentido.

#### **Estudios que no han encontrado diferencias en las tendencias**

Alioum (1998) diseñó un modelo de Markov para estimar el período de transición a SIDA y evaluó el efecto de factores tales como el género. Se encontró progresión similar de la enfermedad en los hombres y las mujeres.

En España, Castilla (1994) calculó la incidencia de SIDA ajustada según sexo, edad y categoría de transmisión, entre 1989 a 1994. Todos los grupos estudiados demostraron una tendencia ascendente, aunque con variaciones. Se encontraron tendencias similares en las mujeres con respecto a los hombres.

#### **Estudios que han encontrado diferencias en las tendencias**

Mocroft (2002) encontró que los casos de muerte por SIDA para los hombres ha sido mayores en todo el periodo desde la duración de la epidemia. Si bien las tasas no han sido constantes; en el periodo pre-TARGA (1994-1995), se encontraron 696 muertes de

hombres (87%) y 104 de mujeres (13%). En el periodo de uso limitado del TARGA (1996-1997) se encontró una disminución de muertes en los hombres (500 muertes, 81,6%) y un aumento en las mujeres (113 muertes, 18,4%). En el periodo TARGA (1996-1997) se encuentra una disminución tanto en los hombres (336 muertes, 81,4%), como en las mujeres (77 muertes, 18,6%).

Giovannetti (2004) describió las tendencias temporales en la incidencia de SIDA en una región italiana a través de un estudio descriptivo basado en los registros de incidencia y mortalidad. Calculó las tasas estandarizadas por edad y realizó un análisis de joinpoint para detectar los cambios significativos en las tendencias. Se observaron diferencias en las tendencias de los hombres, con respecto a la de las mujeres. Sin embargo, la disminución en la incidencia de SIDA, empezó en el mismo año, en 1995 y con valores similares (28% para las mujeres y 30% para los hombres). En los hombres la disminución en las tasas de mortalidad se inicia en el año 1995 y en las mujeres en el año 1996.

Alves (2003) calculó el porcentaje de variación de las tasas de incidencia y de la mortalidad usando un modelo de la regresión de Poisson. La incidencia de SIDA aumentó 21,6% durante este período ( $p < 0.05$ ) en ambos sexos, aunque más entre mujeres. A partir la 1991-1998, la mortalidad siguió constante en hombres pero continuó aumentando en las mujeres. El autor concluye que la estabilización de la mortalidad del SIDA en hombres puede ser indicativa de la utilización de la terapia ARV.

Perez-Hoyos (2003) en un estudio efectuado en una cohorte de Valencia, encontró que la progresión al SIDA y muerte era más lenta en las mujeres (OR= 0,68).

García dlH (2004) estudió las diferencias de género en la progresión de VIH a SIDA y muerte de 1986 a 2001 en una cohorte de UDVP. El riesgo de SIDA y muerte en las personas infectadas por el mismo periodo de tiempo se comparó con el método de Kaplan-Meier, permitiendo la entrada tardía y regresión de Cox ajustada por género, edad, y periodo (antes de 1992, 1992-1995, 1996-1998, 1999-2001). La progresión fue menor en las mujeres UDVP antes y después de 1997. No se detectó reducción en la mortalidad de las mujeres en el período 1999-2001, los autores lo atribuyen al poco poder de la muestra.

Alves (2003) calculó el porcentaje de variación de las tasas de incidencia y la mortalidad en un área de Brasil usando un modelo de regresión de Poisson. La incidencia de SIDA aumentó 21,6% durante 1985 a 1998 ( $p < 0.05$ ) en ambos sexos, aunque más en las mujeres. Las tasas de la mortalidad aumentaron exponencialmente (122,5%) a partir 1985 -1991. A partir de 1991-1998, la mortalidad siguió constante en hombres pero continuó aumentando en las mujeres.

Lowndes (2000) Analizó las tendencias en las tasas ajustadas por edad en la mortalidad por SIDA en hombres y mujeres en el Brasil, para el período 1984-1995 en el Brasil en su totalidad, Sao Paulo y Río de Janeiro. El mayor aumento se presentó en las mujeres de Brasil de 25-34 años en el periodo 1987-1989 con un 485% anual, el menor aumento se presentó en los hombres de Rio de Janeiro de 25-34 años en el periodo 1993-1995 con un 1% anual

Chan (2006) estudió el impacto en la supervivencia de pacientes con SIDA después de la introducción de TARGA en Hong Kong . Se encontraron cambios en la tendencia de los hombres y de las mujeres. En los hombres se presentó una disminución en la mortalidad a partir del año 1996 y en las mujeres a partir del año 1997.

Szwarcwald (2001) Utilizó un modelo de series temporales para analizar la epidemia de SIDA (adultos) en el municipio de Río de Janeiro (Brasil), durante tres períodos: 1988-1990, 1991-1993, y 1994-1996. Las tasas mas altas de SIDA se encontraron alrededor del puerto. Los casos de las mujeres aumentaron en el último periodo fundamentalmente en el noroeste, incluyendo áreas muy pobres.

### **2.1.3.2 Categoría de transmisión**

La categoría de transmisión más común en España es la de UDVP. Diversos estudios han puesto de manifiesto la diferencias en las tendencias de los UDVP en el avance de la enfermedad, frente a otros pacientes con VIH/SIDA con otras categorías de transmisión.

Perez-Hoyos (2003) encontró que los UDVP tenían reducciones más bajas en el riesgo de SIDA y muerte comparado con los hombres que tienen sexo con los hombres (HSH). Las reducciones en la incidencia del SIDA y muerte aparecen después de 1998 para los HSH y

en 1999 para los UDVP, siendo más pronunciada la disminución en los HSH que los UDVP.

García (1999) analizó la supervivencia de los pacientes VIH/SIDA en una cohorte de Barcelona, entre 1981-1997. Encontró que los UDVP tenían reducciones más bajas en el riesgo de SIDA y muerte comparado con las demás categorías de transmisión.

Porter (2003) comparó los efectos la categoría de exposición, en los periodos pre-1997 (pre-TARGA), 1997-98 (uso limitado de TARGA), y 1999-2001 (TARGA). En el periodo pre-TARGA, los UDVP tenía una mortalidad 4.3 veces más alta en 1999-2001 que los HSH, en 1999-2001 esta diferencia no se mantuvo.

Mocroft (2002) encontró diferencias en las tendencias de la mortalidad en los pacientes del estudio EuroSIDA, entre los diferentes tipos de transmisión. En el periodo de uso limitado TARGA (1996-1997) se encontró una disminución en todos los grupos (UDVP, HSH, heterosexuales y otros), sin embargo la disminución fue menos pronunciada para los UDVP. En el periodo TARGA (1996-1997) se encuentra una disminución similar a la de los demás grupos.

Castilla (1997) estudió la tendencia de casos de SIDA de los UDVP en España hasta 1994. Después de ajustar por edad y año de diagnóstico, la incidencia del SIDA se relacionó con el uso de droga vía parenteral.

Van Astern (2005) estudió la progresión de la enfermedad del VIH entre países europeos para pacientes UDVP. Encontraron que el riesgo de la progresión de la enfermedad del VIH ha continuado en disminución. El riesgo del SIDA y muerte ha disminuido cerca de 65% y 75%, respectivamente, en 2000 y 2001. La mortalidad por todas las causas de los UDVP eran más altas en Glasgow, mientras que en la región Valenciana (España), los UDVP tenían un mejor pronóstico.

### **2.1.3.3 Entre regiones**

#### **América**

Brito (2005) examinó las características de la epidemia del SIDA en las regiones del noreste del Brasil. Desde 1996, la tasa de incidencia de SIDA en adultos en el Brasil y Sao Paulo mostraron una tendencia hacia la estabilidad, mientras que en el noreste brasileño los índices de incidencia de la enfermedad continúan creciendo.

Szwarcwald (2001) utilizó un modelo de series temporales para analizar la epidemia de SIDA (adultos) en el municipio de Río de Janeiro, el Brasil, durante tres períodos: 1988-1990, 1991-1993, y 1994-1996. Las tasas más altas de SIDA se encontraron alrededor del puerto. Entre los homosexuales se encontró una importante disminución y entre casos heterosexuales, la epidemia exhibió una extensión geográfica relevante, principalmente a partir de 1988-1990 a 1991-1993. Los casos femeninos aumentaron en el último período, con tasas más altas de incidencia en el noroeste, incluyendo áreas muy pobres.

Bastos (1995) efectuó una evaluación de la dinámica de la epidemia de SIDA en el Brasil se con técnicas de análisis geográfico. Los resultados de investigación emprendidos en los EEUU (especialmente en New York City) fueron comparados con los de una investigación realizada en la ciudad de Sao Paulo, Brasil. En ambos casos los patrones geográficos de variables socio-demográficas correlacionaron con diversos patrones de la extensión de la epidemia de SIDA. En los años 80 y en el principio de los años 90 en New York City se encontraron dos clases de epidemias: una en la comunidad gay blanca, que fue controlada por programas preventivos, y otra entre los UDVP y las mujeres negras e hispanicas jóvenes. Las tendencias recientes de la epidemia de SIDA en el Brasil incluyeron la extensión hacia ciudades de tamaño mediano y a las fronteras, al aumento de la transmisión heterosexual y UDVP.

#### **Europa**

En Europa, al analizar áreas grandes parecen no detectarse mucha variabilidad. Van Asten (2005) estudió la progresión de la enfermedad de VIH/SIDA en países europeos para UDVP. Los resultados demuestran poca variación geográfica en la progresión al SIDA. La

iniciación de las TARGA a través de Europa comenzó con niveles más bajos de CD4 en Amsterdam, Innsbruck, y Edimburgo que en París, Ginebra, Glasgow, y Valencia, pero la inmunorespuesta a corto plazo fue similar. En conclusión, el riesgo en la progresión al SIDA y muerte natural es similar a través de Europa occidental aunque difieren otros factores, tales como el riesgo de la muerte no natural y momento de iniciación de TARGA.

Sin embargo, al analizar áreas más pequeñas se puede detectar variabilidad. Por ejemplo, Giovannetti (2004) ha encontrado diferencias en la mortalidad por SIDA entre residentes de la costa y otros municipios. Las diferencias en las tendencias temporales pueden reflejar diferencias en la composición de los grupos y el acceso a los cuidados.

### **Africa**

Blacker J. (2004) mide las tendencias en la mortalidad de los adultos en países con alta prevalencia de VIH. Los datos para más de 20 países sub-Saharianos demostraron que la mayoría tenían mortalidad en aumento, con prevalencias altas de VIH.

#### **2.1.3.4 Nivel de estudios y nivel socioeconómico**

En Brasil, Baez-Feliciano (2005) encontró una proporción de casos de SIDA nuevos menor entre las personas con menos escolaridad durante dos períodos de tres años, 1992–1994 y 1998–2000 y Brito (2005) encontró una mayor incidencia del SIDA entre grupos con niveles de enseñanza más bajos. Fonseca (2000) analiza la tendencia temporal de las tasas de SIDA entre 1986-1996 por nivel de educación. Las tasas de la incidencia para los hombres con menor nivel educativo fueron mayores que los de mayor nivel educativo (particularmente en la región suroriental). Para las mujeres, la serie temporal demostró que las tasas de la incidencia aumentaron más entre aquellas con menos nivel educativo en todas las regiones del país. La epidemia de SIDA en el Brasil comenzó entre la gente de los estratos sociales más altos y progresó constantemente a través a los estratos sociales menores, especialmente en las mujeres.

Del Amo (2002) utilizó modelos de Cox para estudiar los factores asociados a la progresión del VIH. Los periodos fueron divididos en 3; antes de 1992, 1992-6, y 1997-9. En 1997-9. Las personas con educación primaria tenían una progresión más rápida (2,6 veces mayor) al

SIDA comparado a aquellos con formación universitaria. La autora concluye que un nivel de enseñanza mejor se puede asociar a una mayor adherencia a la medicación.

## **2.2 Tendencias en el gasto y uso de recursos**

Al igual que los resultados en salud, el gasto y consumo de recursos ha sido abordado en la literatura, básicamente con 3 enfoques; a través de modelos multiestado con modelos de Markov, a través del análisis de bases de datos poblacionales y de estudios de cohortes (análisis de supervivencia con Kaplan Meier y regresión de Cox).

Entre los que han utilizado modelos de simulación, está el estudio de Le Pen (2001) que evaluó el impacto de las TARGA en el estado de salud y calculó los costes hospitalarios de pacientes VIH con severidad alta en un Hospital de Francia, a través de un modelo de Markov. Los estados de salud se definieron a través del nivel de CD4 y de la carga viral. Le Pen encontró mejora en el estado de salud, aumento de los costes del TAR y reducción de los costes hospitalarios.

### **2.2.1 Cuidados hospitalarios**

Se ha observado una disminución en el gasto de cuidados hospitalarios, en diferentes entornos y periodos, con magnitudes diferentes.

En el periodo pre-TARGA Beck encontró una disminución del 10% en los servicios de hospitalización por paciente de pacientes con SIDA de Londres, entre los años 1982-1987 y 1987-1989.

En el periodo de uso limitado de TARGA se encontró una disminución en el número de días de estancias y de ingresos por paciente en cohortes de Estados Unidos y de Italia. Los días de estancia disminuyeron un 41% entre 1996 y 1997 en pacientes de estados Unidos mayores de 18 años (Anis 1998) y un 44,8% entre 1994 y 1998 en pacientes de Italia (Tramarin 2004).

**Tabla 12. Tendencia en el gasto de cuidados hospitalarios en el periodo pre-TARGA y uso limitado de TARGA.**

AUTOR	POBLACION	ASPECTO A EVALUAR	TENDENCIA		
			PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
<b>Periodo pre-TARGA</b>					
Beck (1994)	335 pacientes con SIDA de Londres	Servicios de hospitalización por paciente	1982 a 1987	1987 a 1989	-10%
<b>Periodo uso limitado de TARGA y TARGA</b>					
Mole (1999)	US Veterans Affairs Medical Center	Días de estancia por paciente	1993	1997	-\$US 2782
Anis (1998) <sup>16</sup>	1271 VIH positivos > 18 años de Estados Unidos	Días de estancia por paciente	1996	1997	-41,0%
Paul (2001) <sup>17</sup>	New York City	Ingresos por paciente	1995	1997	-50,0%
Tramarin (2004) <sup>18</sup>	Cohortes de Italia	Ingresos por paciente	1994	1998	-47,0%
		Días de estancia por paciente	1994	1998	-44,8%
Wolff (2000)	Chile	Ingresos por paciente	1994	1998	-49 (IC 95% 0,24-0,94)
Wolff (2001)	Chile	Ingresos por paciente	1994	2000	-72 (IC 95% 0,24-0,94)

En el periodo TARGA se encontró una disminución en los ingresos por paciente, aunque con variabilidad en las magnitudes. En New York se encontró una disminución del 26% entre 1997 y 1999 (Paul 2001) y en Escocia la disminución fue de un 50% entre 1994-1995 y 1998-1999 (Fox 2002).

Con respecto al número de días de estancia por paciente, éstas también han disminuido en todo el periodo TARGA; en Escocia la disminución fue de un 50% entre 1994-1995 y 1998-1999 (Fox 2002) y en Italia de un 76% (Torti 2003).

El gasto hospitalario total disminuyó en México entre 1995 y 1998 (Magis-Rodriguez 2005) y se estabilizó entre 1998 y 2002 y el coste promedio de hospitalización por paciente

<sup>16</sup> El coste de los días de estancia fue de \$Can4798 - \$Can2227/persona

<sup>17</sup> La incidencia de la admisión disminuyó en los cuatro períodos: 1995 (95 por 100 paciente-años), 1997 (48 por 100), 1999 (38 por 100,  $p < 0,05$ ), y 2001 (25 por 100)

<sup>18</sup> Los ingresos fueron 1.7 en 1994 y 0.8 en 1998; La estancia fue 28.1 días en 1994 y 12.6 días en 1998

disminuyó un 60,8% entre 1995 y 1998 en Estados Unidos (Keiser 2001) y se estabilizó entre 2000 y 2002 (Fleishman 2005).

Por su parte, las consultas externas aumentaron en Italia entre 1997 y 2000 en un 27% (Torti 2003) y la tasa de ingreso a UCI se estabilizó en Paris entre 1995-1997 y 1998-2000).

**Tabla 13. Tendencia en el gasto de cuidados hospitalarios en el periodo TARGA**

AUTOR	POBLACION	ASPECTO A EVALUAR	TENDENCIA		
			PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
<b>Periodo TARGA</b>					
Paul (2001) <sup>19</sup>	New York, Estados Unidos	Ingresos por paciente	1997	1999	-26,0%
			1999	2001	-48,0%
Sherer (2002) <sup>20</sup>	Chicago, Estados Unidos	Ingresos por paciente	1997	1998	-36,0%**
Fox R, (2000) <sup>21</sup>	Pacientes de Glasgow-Escocia	Ingresos por paciente	1994-1995	1998-1999	-50%
		Días de estancia por paciente	1994-1995	1998-1999	-50%
Torti (2003) <sup>22</sup>	Brescia, Italia	Ingresos por paciente	1997	2000	-48,6%
		Días de estancia por paciente	1997	2000	-76,0%
		Consultas externas por paciente	1997	2000	+27,0%
Magis-Rodríguez (2005)	México	Gasto hospitalario	1995	1998	Disminución
			1998	2002	Estabilidad
Keiser (2001)	Estados Unidos	Costes de hospitalización por paciente	1995	1998	-60,8%
Fleishman (2005)	Estados Unidos	Costes de hospitalización por paciente	2000	2002	Estabilidad** *
Vincent (2004)	Paris	tasa de ingreso a UCI	1995-1997	1998-2000	Estabilidad

\* Porcentaje de cambio anual, \*\* Significación estadística, \*\*\* Sin significación estadística

<sup>19</sup> La incidencia de la admisión disminuyó en los cuatro períodos: 1995 (95 por 100 paciente-años), 1997 (48 por 100), 1999 (38 por 100,  $p < 0,05$ ), y 2001 (25 por 100)

<sup>20</sup> las hospitalizaciones disminuyeron del 1997 (1,579) a 1998 (1,160)

<sup>21</sup> El número de pacientes atendidos fue 215 in 1994-95, aumentando a 242 in 1998-99

<sup>22</sup> Los ingresos disminuyeron de 506.8/1000 pacientes in 1997 a 246.3/1000 en el 2000. Las estancias disminuyeron de 1658.3/1000 a 942/1000. Las consultas externas aumentaron de 2046.9/1000 a 2590.6/1000.

## 2.2.2 Cuidados ambulatorios

La atención ambulatoria es el ámbito menos abordado en la literatura sobre tendencias en el gasto. Se ha encontrado un aumento en pacientes de Londres entre 1982-1987 y 1987-1989 (Beck 1994) y una leve disminución (7%) en las consultas de Estados Unidos entre 2000 y 2002 (Fleishman 2005).

**Tabla 14. Tendencia en el gasto de cuidados ambulatorios**

AUTOR	POBLACION	ASPECTO A EVALUAR	TENDENCIA		PCA*
			PERIODO 1	PERIODO 2	
Beck (1994)	335 pacientes con SIDA de Londres	Servicios ambulatorios	1982 a 1987	1987 a 1989	Aumento
Fleishman (2005) <sup>23</sup>	Estados Unidos	Consultas	2000	2002	-7,0%

\* *Porcentaje de cambio anual*

## 2.2.3 Consumo de medicamentos

Torti (2003) evaluó el impacto de las TARGA en la utilización de medicamentos, encontrando que el coste de la TAR aumentó 2582 Euros en Italia, esto lo explica por la prescripción de TARGA, de acuerdo a guía de práctica clínica en pacientes que no están en riesgo. Kaiser (2001) valoró este aumento en un 84,9% para Estados Unidos.

Por el contrario, Anis (1998) encontró una disminución en el gasto total medio de medicamentos del 8% entre 1996 y 1997 en pacientes mayores de 18 años de Estados Unidos.

<sup>23</sup> los costes PPPM ambulatorios fueron 108 dólares en 2000, 100 dólares en 2001, y 101 dólares en 2002

**Tabla 15. Tendencia en el consumo de medicamentos**

AUTOR	POBLACION	ASPECTO A EVALUAR	TENDENCIA		
			PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
Torti (2003)	Brescia, Italia	Gasto medio de medicamentos por paciente	1997	2000	+2582 Euros
Keiser (2001) <sup>24</sup>	Estados Unidos	Gasto medio por paciente	1995	1998	+ 84,9%
Anis (1998) <sup>25</sup>	1271 VIH positivos > 18 años, Estados Unidos	Gasto medio por paciente	1996	1997	- 8%

\* *Porcentaje de cambio anual*

#### **2.2.4 Coste total por paciente**

La naturaleza cambiante de los determinantes epidemiológicos del VIH, la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), así como los frecuentes ajustes en el manejo de los protocolos ha hecho cambiar de manera dinámica los costes (Sanz Granda 2005).

Una reciente revisión (Levy 2006) sobre estudios que versaban sobre costes directos del tratamiento para los pacientes con VIH/SIDA en el periodo de uso limitado de TARGA y TARGA, encontró 543 estudios potencialmente relevantes, pero solamente nueve proporcionaron datos adecuados sobre los costes.

Los autores afirman que los estudios de los costes directos del tratamiento para el VIH/SIDA encontrados varían con respecto a aspectos tales como el periodo de tiempo incluido, el contexto de los cuidados médicos, los componentes de los costes examinados, las metodologías usadas para la recogida de datos y la población estudiada, con lo cual es difícil efectuar comparativos (tabla 16).

<sup>24</sup> El coste del TAR aumentó de \$79/paciente a \$518/paciente

<sup>25</sup> El coste de los días de estancia fue de \$Can4798 - \$Can2227/persona

**Tabla 16. Resumen de la metodología de los estudios sobre costes del tratamiento del VIH/SIDA**

Country	Years	Number of patients/ population based?	Variability reported?	Data sources	Type of expenditure				
					Inpatient		Outpatient		Medications
					Source of unit costs	Components	Source of unit costs	Components	Source of unit costs
France <sup>e</sup>	1994-98	1232/no	Yes	HIV clinic database	Reimbursement rates	Outpatient physician visits, laboratory and diagnostic tests	Reimbursement rates	Antiretrovirals, anti-infectives, all other*	Market price
USA <sup>14</sup>	1999	5255/no	No	HIV clinic database	Hospital costing survey	Outpatient physician visits	Hospital costing survey	..	NA
Italy <sup>23</sup>	1998	74/no	No	HIV clinic database	Hospital costing survey	Outpatient physician visits, diagnostic tests	Hospital costing survey	Antiretrovirals	Market price†
England <sup>22</sup>	1996	5708/no	Yes	HIV clinic database	Hospital costing survey	Outpatient physician visits	Hospital costing survey	..	NA
Canada <sup>21</sup>	2000	654/yes	No	Administrative databases	Reimbursement rates	Outpatient physician visits, laboratory tests, home care	Reimbursement rates	Antiretrovirals, all other	Market price
France <sup>4</sup>	2000	1212/no	No	Administrative databases	Hospital costing survey	Outpatient physician visits	Reimbursement rates	Antiretrovirals, anti-infectives†	Market price
USA <sup>26</sup>	1997	695/no	Yes	Administrative databases	Reimbursement rates	Outpatient physician and emergency visits, home care	Reimbursement rates	Antiretrovirals, all other	Reimbursement rates
Italy <sup>26</sup>	1997-98	473/no	No	Patient questionnaire	Hospital costing survey	Outpatient physician visits, laboratory and diagnostic tests	Hospital costing survey	Antiretrovirals	Market price‡
USA <sup>27</sup>	1996-98	2864/no	Yes	Patient questionnaire	Hospital costing survey	Outpatient physician and emergency visits	Hospital costing survey	Antiretrovirals, all other	Market price

..- not reported; NA - not applicable. \* Included all drugs for inpatients and chemoprophylaxis for outpatients. †Anti-infective treatments were included under inpatient costs. ‡The two Italian studies used market prices but only included 50% to represent the portion paid by the Italian government.

Fuente: Levy A, James D, Johnston KM, Hogg R, Harrigan R, Harrigan BP, Sobolev B, Montaner JS. *The direct costs of HIV/AIDS care* *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 171-77

El estudio más completo y exhaustivo en este ámbito es el estudio de Krentz (2003), que analiza los costes originados por 654 pacientes con VIH/SIDA, desde abril de 1995 hasta abril de 2001. Los costes directos analizados son los de adquisición de los fármacos (antirretrovirales y otros) y los de cuidado médico ambulatorio (consultas y laboratorio: recuento de CD4 y carga viral, serología y química), hospitalario (estancias hospitalarias y visitas a urgencias y en domicilio) de tipo agudo, a largo plazo o paliativo, y llevado a cabo por enfermería). Con estos datos hallan el coste medio por paciente y mes (CMPM).

El análisis de la evolución de los costes hallados por los autores, muestra un incremento entre 1995 y 1999, coincidiendo con la aparición de las TARGA, manteniéndose a partir de ese momento con pocas oscilaciones. Dicho incremento se asocia con una fuerte subida del coste de adquisición de los fármacos y un leve descenso de los del cuidado sanitario (tabla 17).

**Tabla 17. Costes del tratamiento de los pacientes VIH/SIDA 1995-2001**

Coste*	1995/96	1996/97	1997/98	1998/99	1999/00	2000/01
Adquisición fármacos	193.90	358.48	563.66	613.26	617.01	612.51
- Antirretrovirales	148.80	315.65	519.31	574.93	581.69	582.44
- Otros	45.09	42.84	44.34	38.33	35.32	30.06
Cuidado ambulatorio	131.52	145.80	117.99	125.51	117.99	115.74
Cuidado hospitalario	126.26	102.96	72.15	79.66	82.67	87.93
- Derivado VIH	51.10	23.30	27.81	48.10	48.85	0.00
- Otro	51.86	48.85	51.86	33.82	39.08	0.00
Cuidado domiciliario	40.58	33.82	24.80	16.53	14.28	24.80
CMPM**	492.26	641.06	778.60	834.96	831.95	840.97
CMPA***	5907.12	7692.72	9343.2	10019.52	9983.4	10091.64

\* Costes en Euros de 2004

\*\* Coste medio por paciente y mes

\*\*\* Coste medio por paciente y año

Fuente: Elaboración propia a partir de datos de Levy A, James D, Johnston KM, Hogg R, Harrigan R, Harrigan BP, Sobolev B, Montaner JS. The direct costs of HIV/AIDS care *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 171-77

El CMPM se incrementó en un 65 % en los años evaluados: los correspondientes a adquisición de antiretrovirales representaban sólo el 30 % del coste total, en el primer año, pero llegó hasta el 69 % en el último año. Los costes de cuidado sanitario descendieron sustancialmente: los ambulatorios, hospitalarios y domiciliarios, que representaron en un principio el 27, 26 y 8 %, pasaron al 14, 10 y 3 % respectivamente.

Los autores concluyen que los costes totales por paciente se incrementaron a consecuencia de las TARGA, y que parte de este incremento fue compensado con un descenso en los costes de cuidado médico, debido a un mejor estado de salud del paciente (medido como e la mejora en los recuentos de CD4 y de carga viral).

Con respecto a los costes Antes de las TARGA, en el estudio de Beck (2004) se encontró una media por paciente/año de 4265 dólares de 2001 (3.205 euros de 2004)

Observando las tendencias a largo y mediano plazo de los costes, entre 1982-1987 y 1987-1989, Beck (1994) encontró estabilidad en el coste medio por paciente de una cohorte de Londres (tabla 18).

Entre el periodo con uso limitado de TARGA y TARGA hay diferencias entre los estudios. Mole (1999) encuentra una disminución del coste total medio por paciente del 5% en Estados Unidos (1993-1997), Gebo (2001) del 8% (1995-1997) y Torti (2003) del 9% en Italia (1997-2000). Por su parte, Tramarín (2004) en Italia, Keiser (2001) en Estados Unidos y Fleishman (2005) en Estados Unidos, encuentran aumentos del 25%, 21,6% y 25% respectivamente para los periodos 1994-1998, 1995-1998 y 2000-2002.

**Tabla 18. Tendencia en el coste total**

AUTOR	POBLACION	ASPECTO A EVALUAR	TENDENCIA		
			PERIODO 1	PERIODO 2	PCA*
Beck (1994)	335 pacientes con SIDA de Londres, Reino Unido	Gasto total medio por paciente	1982 a 1987	1987 a 1989	Estable
Beck (2004)	1500 pacientes con SIDA de Canadá	Gasto total medio por paciente	1982 a 1987	1987 a 1989	Estable
Mole (1999)	Estados Unidos	Gasto total medio por paciente	1993	1997	-5%
Gebo (2001)	Maryland, Estados Unidos	Gasto total medio por paciente	1995	1997	-8%
Torti (2003)	Brescia, Italia	Gasto total medio por paciente	1997	2000	-9%
Tramarin (2004)	Italia	Gasto total medio por paciente	1994	1998	+ 25%
Keiser (2001) <sup>26</sup>	Estados Unidos	Gasto total medio por paciente	1995	1998	+ 21,6%
Fleishman (2005)	Estados Unidos	Gasto total medio por paciente	2000	2002	+ 25%
Magis-Rodríguez (2005)	México	Gasto total	1995	1999	Disminución
			1999	2002	Estabilización

\* Porcentaje de cambio anual

<sup>26</sup> Después de una disminución inicial, hubo un incremento de los costes totales del tratamiento, fundamentalmente por los TAR

### **2.2.5 Factores asociados a la variabilidad en el consumo de recursos**

Los factores relacionados con la variabilidad en el consumo de recursos han sido la etnia (En los Estados Unidos) y el sexo.

#### **Etnia**

En Estados Unidos, Sherer (2002) encontró que los afroamericanos e hispanos tuvieron más y más largas hospitalizaciones que los blancos (28%). Betz (2005) Las tasas de la hospitalización eran más altas entre las personas de raza negra. Por su parte, Fleishman (2005) encontró que los blancos y los hispanos tuvieron mayor número de consultas ambulatorias.

#### **Sexo**

Sherer (2002) no encontró diferencias por género en las hospitalizaciones en Estados Unidos. Betz (2005) describió las tendencias en el uso de servicios sanitarios en la era de las TARGA, encontrando que las mujeres tuvieron tasas más altas de hospitalización. Fleishman (2005) evaluó las características sociodemográficas y clínicas relacionadas con la utilización de cuidados hospitalarios y ambulatorios en pacientes VIH-positivos encontrando que las tasas de la hospitalización eran más altas entre mujeres.

Mocroft (2003) encontró que las mujeres empezaron más tarde el tratamiento con TARGA ajustando por otras variables. A pesar del acceso gratuito a ARV. La respuesta a los tratamientos fue similar entre los géneros, no encontrándose diferencia de peores resultados de salud a largo plazo para las mujeres.

Otros estudios han encontrado diferencias en la accesibilidad y una menor prescripción de TAR en las mujeres. En Estados Unidos se ha encontrado una menor prescripción de TARGA (OR=0.68) (McNaghten 2003), al igual que en España se ha encontrado mayor prescripciones de TAR para los hombres que para las mujeres (sin significación estadística) y mayor prescripción para la prevención de tuberculosis y la neumonía (García de la Hera 2003).

## **2.3 Estudios de evaluación económica de los ARV**

### **2.3.1 Perspectiva transversal**

En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios de evaluación económica con perspectiva transversal encontrados en la literatura<sup>27</sup>. Tres de los 5 estudios encontrados, encontraron al TARGA más efectivo que las tecnologías anteriores. Únicamente Keiser (2001) tiene resultados diferentes, dado que no encontró diferencias significativas entre las terapias<sup>28</sup>.

Sin embargo, hay grandes diferencias en las magnitudes encontradas. Frente a la monoterapia, las TARGA presentan un coste-efectividad incremental por AVG de €46510.585 en el estudio de Anis (2000), sin embargo en el estudio de Messori (1997) la monoterapia presenta un coste-utilidad incremental por AVAC de €28490 con respecto al TARGA.

Frente a la biterapia, el ratio coste/utilidad incremental por AVG de las TARGA varía en un rango de € 28720.13 en el estudio de Miners (2001) hasta € 37150.146 en el de Anis (2000). Por su parte, Miners (2001) ha encontrado un coste/utilidad incremental por AVAC de las TARGA de € 34809.528.

---

<sup>27</sup> Las respectivas monedas se han convertido a pesetas o a euros del año correspondiente y se han ajustado por el IPC de los años posteriores, para poder efectuar los comparativos en euros de 2006

<sup>28</sup> El estudio de Le Pen (2002) no se ha incluido en esta tabla, porque los autores no describieron una medida que combinara los costes y la efectividad, si bien, concluyeron que las TARGA era más efectivo y con costos más bajos

**Tabla 19. Resumen de los resultados de los estudios trasversales**

Autor	Alternativas comparadas	Tipo/medida de resultado	Coste-efectividad o coste-utilidad incremental	Conclusiones
Messori (1997)	1. Monoterapia y biterapia 2. TARGA	Coste-utilidad/AVAC	- Monoterapia frente a ambas: €28490/AVAC*	La alternativa más efectiva fue la monoterapia
Anis (2000)	3. Monoterapia 4. Biterapia 5. TARGA	Coste-efectividad/AVG	- € 46510.585/AVG †† entre TARGA y monoterapia, - € 37150.146/AVG †† entre TARGA y biterapia	La alternativa más efectiva fue las TARGA
Keiser (2001)	1. Biterapia 2. TARGA	Coste-efectividad/carga viral no detectable (CV)	€ 2125.61/CV†	No se encontraron diferencias.
Miners (2001)	1. Biterapia 2. TARGA	Coste-utilidad/AVAC Coste-efectividad/AVG	- € 28720.13/AVG ‡ - € 34809.528/ AVAC¶	La alternativa más efectiva fue las TARGA
Freedberg (2001)	1. Ninguna terapia 2. TARGA	Coste-utilidad/AVAC	- € 24528.515/ AVAC**	La alternativa más efectiva fue las TARGA

\* \$47112 del año 1996

†: \$1769 del año 2000

‡ £14,602 del año 2000

¶: £17,698 del año 2000

\*\* \$ 23.000 del año 1999

†† Can\$58,806 del año 1999

†††: Can\$46,971 del año 1999

A continuación se explica en detalle la metodología utilizada en cada uno de los estudios.

### 2.3.1.1 Messori (1997)

#### 2.3.1.1.1 Objetivo.

Efectuar una evaluación económica de la monoterapia para los pacientes VIH que usan zidovudine, biterapia y TARGA con saquinavir, el zalcitabine y el zidovudine.

#### 2.3.1.1.2 Perspectiva de análisis

El análisis económico fue realizado de la perspectiva del sistema sanitario.

#### 2.3.1.1.3 Tipo de estudio

Coste efectividad y coste-utilidad.

#### **2.3.1.1.4 Población del estudio**

Pacientes mayores de 13 años con infección por VIH y CD4 < 200 por milímetro cúbico.

#### **2.3.1.1.5 Ámbito**

Atención primaria y hospitalaria. El análisis económico fue efectuado en Verona y Florencia, Italia.

#### **2.3.1.1.6 Periodo de estudio**

Los datos de la efectividad fueron tomados de un estudio realizado entre abril de 1992 y junio de 1994 y los datos de costes fueron tomados de la literatura publicada en 1996.

#### **2.3.1.1.7 El modelo**

Las estimaciones de la efectividad fueron efectuadas usando el método de Gompertz y la calidad de vida mediante una combinación del método de Gompertz y el método Q-TWIST. El método de Q-TWIST divide el tiempo de supervivencia en tiempo sin los síntomas o toxicidad (TWIST), supervivencia con toxicidad inducida por el tratamiento (TOX) y supervivencia después de la progresión de la enfermedad (PROGR).

#### **2.3.1.1.8 Características de la muestra**

Los datos sobre monoterapia fueron tomados de un estudio que comparaba monoterapia con terapia de combinación de dos medicamentos usando didanosine o zalcitabine. Se excluyeron los pacientes con historia o síntomas de neuropatía periférica o pancreatitis, demencia, intolerantes a la medicación y embarazadas. Se incluyeron 1113 pacientes, de los cuales 375 recibieron zidovudine, 366 recibieron zidovudine y didanosine, y 372 zidovudine y zalcitabine. La edad media de los pacientes fue de 37.9 años (+/- 7.8) y un 7% eran mujeres.

#### **2.3.1.1.9 Diseño del estudio**

Ensayo clínico. Se seleccionaron al azar a los pacientes entre los grupos. La duración media del seguimiento fue de 35 meses (1 - 44 meses)

#### **2.3.1.1.10 Análisis de la efectividad**

El análisis fue efectuado por intención de tratar. Los resultados de salud utilizados fueron incidencia de SIDA, mortalidad y efectos adversos experimentados.

#### **2.3.1.1.11 Resultados de la efectividad**

Comparando la monoterapia, biterapia y TARGA:

- Muerte o progresión de la enfermedad por 100 personas-año, 39.6%, 34.3% y 36.2% (p=0.24).
- Supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses , 71.9%, 74.8% y 74.7%;
- Supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses, 44.7%, 50.2% y 48.8%
- Supervivencia libre de enfermedad a los 36 meses, 27.6%, 35.7% y 31.3%;
- Tasa de supervivencia a los 12 meses, 90.5%, 89.2% y 90.9%;
- Tasa de supervivencia a los 22 meses, 65.4%, 67.5% y 67.7%;
- Tasa de supervivencia a los 36 meses, 41.6%, 49.4% y 46.2%;
- Incidencia de efectos adversos por 100 personas año, 26.5, 32.9 y 32.6.

#### **2.3.1.1.12 Análisis económico**

Las medidas resultado utilizadas fueron AVAC. Los valores fueron tomados de una valoración anterior usando el método de Q-TWIST donde el tiempo pasado en el estado de TWIST tiene un valor de 1, y el tiempo en los estados de TOX y de PROGR tiene una utilidad de 0.5.

#### **2.3.1.1.13 Costes directos**

Los datos de coste para el zidovudine fueron tomados de un estudio australiano publicado en 1996. Este estudio estimaba los costes del curso de la vida asociados a la infección del VIH. Los costes en el análisis incluyeron cuidado, días de estancia, investigación, procedimientos y medicamentos ambulatorios. Los costes de zalcitabine y de saquinavir fueron tomados de una publicación de los E.E.U.U. Los costes y resultados fueron descontados un 5% por año y a dólares americanos de 1996.

#### **2.3.1.1.14 Resultados del coste**

El coste del curso de la vida por paciente fue de \$93.000. Los costes adicionales de saquinavir y de zalcitabine fueron \$9.500 por paciente por año.

El coste por AVG de la monoterapia fue \$36.890 y el coste por AVAC era \$47.112. El coste por AVAC se amplió de \$42.770 a \$48.152 en el análisis de sensibilidad.

#### **2.3.1.1.15 Conclusiones**

La terapia más coste-efectiva es la monoterapia.

### **2.3.1.2 Anis (2000)**

#### **2.3.1.2.1 objetivo del estudio**

Evaluar la eficiencia de las tres estrategias alternativas para tratar a pacientes con VIH/SIDA.

#### **2.3.1.2.2 Tipo de estudio**

Análisis coste-efectividad.

#### **2.3.1.2.3 Población del estudio**

Hombres y a mujeres VIH-positivos adultos con CD4+ > 350 células/microL.

#### **2.3.1.2.4 Periodo de estudio**

Los datos de la efectividad y costes fueron recopilados principalmente de octubre de 1992 a junio de 1996.

#### **2.3.1.2.5 El modelo**

Fue utilizado un modelo Kaplan-Meier para calcular supervivencia.

#### **2.3.1.2.6 Descripción de la muestra**

Se incluyeron 815 pacientes. Había 463 individuos en el grupo de monoterapia, 231 en el grupo de biterapia y 121 en el grupo de TARGA. En el grupo de la monoterapia, la edad mediana era 36 años y 93.1% de los participantes eran hombres. En el grupo de biterapia, la edad mediana era 37 años y 88.3% eran hombres. En el grupo de TARGA, la edad mediana era 38 años y 93.4% eran hombres.

#### **2.3.1.2.7 Análisis de la efectividad**

El análisis del estudio clínico fue efectuado por intención de tratar, conservaron a los pacientes en su grupo inicial del tratamiento con independencia de los interruptores subsecuentes. El resultado usado en el análisis fue la supervivencia, estimada usando Kaplan-Meier.

#### **2.3.1.2.8 Resultados de la efectividad**

La supervivencia a los 12 meses fue del 89.6% en el grupo de ERA-I, del 91% en el grupo de ERA-II y 97.6% en el grupo de ERA-III. La diferencia entre la supervivencia de ERA-I y de ERA-II no fue estadísticamente significativa.

#### **2.3.1.2.9 Medida usadas en el análisis económico**

La medida usada fueron los años de vida ganados (AVG). Se utilizó una tasa de descuento del 5%.

#### **2.3.1.2.10 Costes directos**

Se incluyeron los servicios médicos y tratamiento de las enfermedades oportunistas (e.g. candidiasis, cryptococcosis, cytomegalovirus, demencia del VIH, sarcoma de Kaposi, linfoma oesophageal). Todos los costes fueron ajustados por el IPC, usando el índice de precios para los productos medicinales y farmacéuticos.

#### **2.3.1.2.11 Resultados**

- El número estimado de AVG fue de 1.18 entre TARGA y monoterapia, 1.11 entre TARGA y biterapia, y 0.07 entre TARGA y monoterapia. La diferencia en la supervivencia entre monoterapia y biterapia no fue estadísticamente significativa a los 12 meses.
- Los costes incrementales totales en 12 meses fueron Can\$69,208 entre TARGA y monoterapia, Can\$52,213 entre TARGA y biterapia, y Can\$1,723 entre biterapia y monoterapia.
- El coste incremental por AVG era Can\$58,806 entre TARGA y monoterapia, y Can\$46,971 entre TARGA y biterapia.
- Los resultados del análisis de sensibilidad demostraron que, bajo diversos panoramas considerados, el coste incremental por AVG varió de Can\$292,234 a Can\$14,498. Por lo tanto, los resultados del análisis dependieron del panorama considerado. Cuando se considera un coste de Can\$50,000, la diferencia en la supervivencia entre TARGA y biterapia fue 1.05 años. Cuando se considera un coste de Can\$100,000 por AVG, la diferencia de la supervivencia entre TARGA y biterapia fue 0.53 años.

#### **2.3.1.2.12 Conclusiones**

Las TARGA para el tratamiento de VIH/SIDA demostró ser una estrategia rentable en los E.E.U.U., con un ratio coste-efectividad incremental comparable al de otras terapias actualmente financiadas para el tratamiento de enfermedades crónicas.

#### **2.3.1.3 Keiser (2001)**

##### **2.3.1.3.1 Objetivo**

Análisis coste-efectividad de las TARGA vs. biterapia

#### **2.3.1.3.2 Horizonte temporal**

44 meses.

#### **2.3.1.3.3 Ámbito**

Veterans Affairs Medical Center (Estados Unidos).

#### **2.3.1.3.4 Medida de los costes**

Se midió la media mensual de días de estancia, consultas médicas, urgencias, y costes de los medicamentos (Solo TAR) por paciente.

#### **2.3.1.3.5 Medida de resultado**

Carga viral detectable.

#### **2.3.1.3.6 Resultados**

La media mensual de días de estancia disminuyó 2 años después de la introducción de las TARGA (37 días/100 pacientes). El coste total mensual disminuyó a \$1905/paciente durante el primer trimestre a \$1090/paciente en el tercer semestre pero aumentó a \$1391/paciente el cuarto semestre. El coste del TAR aumentó de \$79/paciente a \$518/paciente. Los costes de hospitalización disminuyeron de \$1275/paciente el primer trimestre a menos de \$500/paciente. El porcentaje con carga viral no detectable <500 copias/mL aumentó de 21% en Octubre de 1996 a 47% en Junio de 1997 ( $p = .014$ ).

#### **2.3.1.3.7 Conclusiones**

El coste de adquirir una carga viral no detectable disminuyó de \$4438/paciente a \$2669/paciente, pero esta tendencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0.18$ ). Después de una disminución inicial, hubo un incremento de los costes totales del tratamiento, fundamentalmente por los TAR.

#### **2.3.1.4 Miners (2001)**

##### ***2.3.1.4.1 Objetivo***

Análisis coste-efectividad de las TARGA vs. biterapia

##### ***2.3.1.4.2 Perspectiva de análisis***

El análisis económico fue realizado desde la perspectiva de las finanzas públicas Británicas.

##### ***2.3.1.4.3 Tipo de estudio***

Análisis de Coste-utilidad.

##### ***2.3.1.4.4 Población del estudio***

La población del estudio fueron adultos (mayores de 18 años a la hora de entrar en el modelo) de Inglaterra que fueron infectados con el VIH.

##### ***2.3.1.4.5 Ámbito***

Reino Unido.

##### ***2.3.1.4.6 Periodo de estudio***

La efectividad fue recogida entre el marzo de 1992 y diciembre de 1998 y entre octubre de 1994 y marzo de 1999. Los costes fueron estimados entre enero y el junio de 1997 y divulgados precios de 1999/2000.

##### ***2.3.1.4.7 El modelo***

Se utilizó un modelo de Markov con 20 períodos anuales, con 4 estados de salud; CD4 $\leq$ 200 células/microL y sin SIDA, CD4 $>$ 200 células/microL y sin SIDA, SIDA, y muerte. El modelo utilizó cohortes hipotéticas de 1.000 individuos.

#### **2.3.1.4.8 Características de la muestra**

La muestra inicial incluyó a pacientes que comenzaron el tratamiento con biterapia. Los pacientes tenían  $CD4 < 500$  células/microL en los 6 meses antes de comenzar el tratamiento. Se incluyeron 172 individuos que comenzaron el tratamiento entre el marzo de 1992 y diciembre de 1998. La muestra inicial para el alternativa de TARGA fue seleccionada incluyendo a 243 individuos que comenzaron el tratamiento antiretroviral con por lo menos tres drogas entre octubre de 1994 y marzo de 1999.

#### **2.3.1.4.9 Diseño del estudio**

Estudio de cohortes. Los datos de las cohortes fueron incluidos en el modelo de Markov.

#### **2.3.1.4.10 Análisis de la efectividad**

Se midió el riesgo de muerte y el riesgo de progresión de la enfermedad.

#### **2.3.1.4.11 Resultados de la efectividad**

Para las biterapia durante el primer año,

- La probabilidad anual del cambio de  $CD4 \geq 200$  células/microL a  $CD4 < 200$  células/microL fue de 0.15, 0.05 a SIDA y 0 a la muerte.

Para las biterapia en años subsecuentes,

- La probabilidad anual del cambio de  $CD4 \geq 200$  células/microL a  $CD4 < 200$  células/microL fue de 0.16, 0.04 a SIDA y 0.04 a la muerte.

Para las TARGA durante el primer año,

- La probabilidad anual del cambio de  $CD4 \geq 200$  células/microL a  $CD4 < 200$  células/microL fue de 0.02, 0.01 a los SIDA y 0 a la muerte.

Para TARGA en años subsecuentes:

- La probabilidad anual del cambio de  $CD4 \geq 200$  células/microL a  $CD4 < 200$  células/microL fue de 0.43, 0 al SIDA y 0.03 a la muerte

#### **2.3.1.4.12 Análisis económico**

Se utilizaron AVAC y AVG. Las utilidades fueron tomadas de un estudio de 203 personas de la población en general canadiense. Los participantes terminaron escalas análogas visuales y éstas fueron transformadas en valores estándar para estimar los AVAC.

#### **2.3.1.4.13 Costes**

Los costes fueron tomados de un estudio efectuado en nueve centros ingleses. No estaba claro qué elementos de costes fueron incluidos en estas estimaciones. Los autores asumieron que los costes incrementales de tratar con TARGA, comparados con la biterapia, eran el coste del tercer medicamento. Los costes fueron estimados desde enero a junio de 1997 y actualizados a precios de 2000 a una tasa de descuento del 6%.

#### **2.3.1.4.14 Resultados del coste**

Los costes anuales por paciente eran £8,743 (ci del 95%: 7.815 - 9.905) para CD4 de 200 células/microL, £9,597 (ci del 95%: 8.479 - 10.695) para CD4 < 200 células/microL, £19,139 (ci del 95%: 16.941 - 21.294) para el SIDA y £0 para la muerte. Los costes del tratamiento descontados totales por paciente eran £77,135 con biterapia y £119,190 con TARGA.

#### **2.3.1.4.15 Resultados del coste/utilidad**

- La esperanza de vida fue de 11.6 años con biterapia y 14.5 años con TARGA. Los AVAC fueron de 9.3 con biterapia y 11.7 con TARGA.
- El coste incremental por AVG fue de £14,602 y el coste incremental por AVAC fue de £17,698.
- El análisis de sensibilidad mostró que el ratio coste-utilidad fue sensible al tipo de descuento y al coste del tercer medicamento.

#### **2.3.1.4.16 Conclusiones**

La terapia más coste-efectiva es las TARGA.

#### **2.3.1.5 Freedberg (2001)**

##### **2.3.1.5.1 Objetivo**

Estimar los beneficios clínicos y coste-efectividad de los regímenes antiretrovirales de tres medicamentos.

##### **2.3.1.5.2 Perspectiva de análisis**

El análisis económico fue realizado desde la perspectiva del sistema sanitario.

##### **2.3.1.5.3 Tipo de estudio**

Coste-utilidad

##### **2.3.1.5.4 El modelo**

Modelo matemático de simulación de la enfermedad del VIH, usando el nivel de CD4 y la carga viral como predictores de la progresión de la enfermedad.

##### **2.3.1.5.5 Medida de resultado**

AVAC

##### **2.3.1.5.6 Datos**

Los datos clínicos fueron derivados de ensayos clínicos publicados. Los datos sobre costes fueron tomados también de la literatura.

##### **2.3.1.5.7 Resultados**

- La esperanza de vida ajustada por calidad de la vida aumentó de 1.53 a 2.91 años, y los costes del curso de la vida por persona aumentaron de \$45.460 a \$77.300 con la terapia de la tres medicamentos con respecto a ninguna terapia.
- El coste incremental por AVAC, con respecto a ninguna terapia, fue de \$23.000.

#### ***2.3.1.5.8 Conclusiones***

El tratamiento de la infección de VIH con una combinación de tres drogas antiretrovirales es coste-efectivo, con un ratio coste-efectividad de \$13000 a \$23000.

#### **2.3.1.6 Le Pen (2002)**

##### ***2.3.1.6.1 Objetivo***

Evaluar el coste-efectividad de las TARGA

##### ***2.3.1.6.2 Tipo de estudio***

Análisis coste-efectividad.

##### ***2.3.1.6.3 Perspectiva de análisis***

La perspectiva del sistema sanitario.

##### ***2.3.1.6.4 Población del estudio***

La población incluyó dos muestras de pacientes VIH-positivos

##### ***2.3.1.6.5 Ámbito.***

Francia.

#### **2.3.1.6.6 Período de estudio**

Entre el octubre de 1994 a 1996 para los controles y entre el octubre de 1996 a 1998 para los casos.

#### **2.3.1.6.7 El modelo**

Se utilizó un modelo estadístico para comparar la esperanza de vida entre los dos grupos y las diferencias en los beneficios y los costes entre los dos grupos (prueba t de student).

#### **2.3.1.6.8 Muestra**

100 pacientes para grupo de los casos, los cuales fueron tratados con TARGA entre el octubre de 1996 y abril de 1997. Algunos pacientes pudieron haber recibido mono o biterapia algunas veces después de la inclusión. Posteriormente se apareó por edad, género y T4 con un control para el período 1994 a 1995. Los dos grupos eran comparables según la edad (medio: 36.2 contra 35.9 años), género (88.8% varones) y CD4.

#### **2.3.1.6.9 Diseño del estudio**

Casos y controles.

#### **2.3.1.6.10 Ámbito**

Los datos fueron recogidos del hospital de Rothschild.

#### **2.3.1.6.11 Análisis de la efectividad**

El resultado de salud usado en el análisis fue el aumento en los T4 (recuperación inmune).

#### **2.3.1.6.12 Resultados de la eficacia**

- No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la muerte.
- La proporción de pacientes con T4 > 500 cells/mm<sup>3</sup> aumentó del grupo del casos (de 14 a 32%) y disminuyó en el grupo de contorles (de 14 a 8%), (p=0.0027).

- La proporción de pacientes con  $T4 < 200$  cells/mm<sup>3</sup> disminuyó en los casos (de 42 a 23%) y aumento en los controles (de 43 a 50%)
- El número de días con  $T4 > 500$  cells/mm<sup>3</sup> era 9.986 en el grupo los casos y 4.053 en los controles.

#### **2.3.1.6.13 Costes directos**

- Los costes y las cantidades no fueron divulgados por separado. No se aplicó ningún tipo de descuento, aunque los costes fueron incurridos en 4 años.
- El análisis de coste incluyó costes de hospitalización, consultas médicas y fármacos. Los datos se calcularon con francos franceses de 1998.

#### **2.3.1.6.14 Resultados de costes**

Los costes del TAR fueron más altos en los casos que en los controles.

- El coste por paciente-año era Ffr 35.695 (casos) contra Ffr 13.156 (controles),  $p < 0.0001$
- Los costes del tratamiento eran Ffr 16.490 (casos) contra Ffr 43.092 (controles), ( $p = 0.0560$ )
- Los costes de la hospitalización eran Ffr 32.136 (casos) contra 42.790 (controles), ( $p = 0.2960$ ).

#### **2.3.1.6.15 Resultados**

Los autores no describieron una medida que combinara los costes y la efectividad, pues es probable que concluyeran que las TARGA era más efectivo y con costos más bajos.

#### **2.3.1.6.16 Conclusiones**

El uso de las TARGA implica ventajas clínicas después de 2 años. Disminuye los costes directos globales debido a la hospitalización, aunque el coste de adquisición de TARGA sea alto.

### 2.3.2 Perspectiva longitudinal

En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios de evaluación económica con perspectiva longitudinal encontrados en la literatura<sup>29</sup>.

Frente a las terapias pre-TARGA, el ratio coste/utilidad incremental por AVG de las TARGA varía en un rango de € 12974.92 en el estudio de Beck (2004) hasta € 18715.89 en el de Duggan (2005).

**Tabla 20. Resumen de los resultados de los estudios longitudinales**

Autor	Alternativas comparadas	Tipo/medida de resultado	Coste-efectividad incremental	Conclusiones
Beck (2004)	1. Pre-TARGA 2. TARGA	Coste-efectividad /AVG	€ 12974.92/AVG*	La alternativa más efectiva fue las TARGA
Duggan (2005)	1. Pre-TARGA 2. TARGA	Coste-efectividad /AVG	€ 18715.89/AVG†	La alternativa más efectiva fue las TARGA

\* \$12.813 del año 2003

†: \$22.000 del año 2004

A continuación se explica en detalle la metodología utilizada en cada uno de los estudios.

#### 2.3.2.1 Beck (2004)

##### 2.3.2.1.1 Objetivo del estudio

Estimar el coste-efectividad de TARGA en Canadá. TARGA comparada con el cuidado clínico rutinario sin TARGA (es decir antes de su introducción).

##### 2.3.2.1.2 Perspectiva de análisis

La perspectiva adoptada en el análisis económico fue la del sistema público canadiense.

<sup>29</sup> Las respectivas monedas se han convertido a pesetas o a euros del año correspondiente y se han ajustado por el IPC de los años posteriores, para poder efectuar los comparativos en euros de 2006

### **2.3.2.1.3 Tipo económico del estudio**

Análisis coste/efectividad.

### **2.3.2.1.4 Población del estudio**

Pacientes infectados VIH que fueron diagnosticados entre el 1 de enero de 1991 y 31 de diciembre de 2001 en el hospital de la Universidad de Quebec, Canadá.

### **2.3.2.1.5 Periodo de estudio**

Todos los datos fueron recogidos durante el período del 1 de enero de 1991 al 31 de diciembre de 2001 y almacenados electrónicamente. Los costes fueron actualizados con el IPC a dólares canadienses de 2002 y después convertidos a dólares de los E.E.U.U.

### **2.3.2.1.6 Descripción de la muestra**

La muestra del estudio incluyó 1.533 pacientes VIH+ (33% con SIDA y el 67% sin SIDA) entre el 1 de enero de 1991 y 31 de diciembre de 1995 (período pre-TARGA), y 614 nuevos pacientes (27% con SIDA y 73% sin SIDA) entre el 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre de 2001 (período de TARGA).

### **2.3.2.1.7 Análisis de la efectividad**

Los resultados de salud usados en el análisis fueron tiempo de progresión de la enfermedad y años de vida ganados (AVG).

### **2.3.2.1.8 Cálculo de costes**

Se calcularon los costes directos, que incluyeron los cuidados hospitalarios, los servicios médicos de hospitalización y ambulatorios, la terapia antiretroviral, y “otros” costes de medicación. No se aplicó tasa de descuento.

### **2.3.2.1.9 Resultados**

- Para los pacientes sin SIDA, el tiempo medio antes de la progresión fue 6.3 años durante el período pre-TARGA y 12.5 durante el período TARGA. Para los

pacientes con SIDA, el tiempo medio antes de la progresión fue de 3.8 años durante el período del pre-TARGA y 13.3 durante el período de TARGA

- El tiempo medio incremental de progresión eran 6.3 años por los paciente y 9.53 años para los pacientes de SIDA.
- Para los pacientes sin SIDA, el coste anual es de \$4.265 (IC del 95%: 4.214 - 4.316) durante el período del pre-TARGA y \$9.445 en el periodo TARGA (IC del 95%: 9.393 - 9.495).
- Para los pacientes con SIDA, el coste anual es de \$9.099 (IC del 95%: 8.999 - 9.234) durante el período del pre-TARGA y \$11.754 en el periodo TARGA (IC del 95%: 11.705 - 11.819).
- El coste incremental por AVG fue de \$14.587 para los pacientes sin-SIDA y \$12.813 para los pacientes con SIDA.

#### ***2.3.2.1.10 Conclusiones***

Las TARGA es coste-efectivo en Canadá. Los autores sugirieron efectuar análisis más específicos que compararan directamente los regímenes del triple, duales y de la monoterapia, no sólo cuando se utilizan como terapia primera opción, sino también como segunda opción o más adelante en el curso de terapia ARV. Los costes y los beneficios indirectos de TARGA se deben también estudiar, así como el coste de investigación. Para esto se requeriría información actualizada sobre el uso, el coste y el resultado de diversos aspectos relacionados con el VIH.

#### **2.3.2.2 Duggan (2005)**

##### ***2.3.2.2.1 Objetivo del estudio***

Estimar la rentabilidad de TARGA, comparado con el cuidado clínico rutinario sin TARGA (es decir antes de su introducción).

#### **2.3.2.2.2 Perspectiva de análisis**

La perspectiva adoptada en el análisis económico fue la de Medicaid.

#### **2.3.2.2.3 Tipo de estudio**

Análisis coste/efectividad.

#### **2.3.2.2.4 Población del estudio**

Una muestra de más de 10.000 registros de Medicaid del estado de California (Estados Unidos), diagnosticados con VIH/SIDA.

#### **2.3.2.2.5 Periodo de estudio**

Todos los datos fueron recogidos durante el período 1993-2003.

#### **2.3.2.2.6 Medida de resultados**

Los resultados de salud usados en el análisis fueron años de vida ganados (AVG).

#### **2.3.2.2.7 Resultados**

- La aprobación de los cuatro medicamentos aprobados por la FDA en 1995 y 1996 fue responsable de más de 90 % de la disminución en el índice de mortalidad del 70% detectada a partir de 1995 a 1998.
- A pesar de la entrada de más de una docena de nuevos medicamentos, las tasas de mortalidad no han cambiado de manera perceptible.
- El coste incremental medio de las TARGA fue de \$22.000 por año de vida ganado, teniendo un aumento de la esperanza de vida de 10 años y un coste de \$220.000.

#### **2.3.2.2.8 Conclusiones**

- Los nuevos tratamientos resultan rentables, con un coste incremental medio de \$22.000 por año de vida ganado

### **3 Método**

### **3.1 Objetivos**

#### **Objetivos generales**

- Evaluar las tendencias y variabilidad del nivel de salud de las personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA) en Andalucía entre 1983 y 2004.
- Efectuar una evaluación económica del TARGA, mediante un análisis coste-utilidad.

#### **Objetivos específicos**

- 1) Describir y analizar la incidencia de VIH/SIDA ajustada por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004 y determinar los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- 2) Describir y analizar la tasa de mortalidad ajustadas por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004 y determinar los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- 3) Calcular el nivel de salud (carga de enfermedad) utilizando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para los hombres y mujeres con VIH/SIDA en Andalucía y determinar los periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias.
- 4) Describir la variabilidad en las tasas de mortalidad por VIH/SIDA ajustadas por edad, entre las provincias de Andalucía, diferenciadas por sexo, antes de las TARGA (antes de 1996), uso limitado de TARGA (1997 y 1998) y TARGA (después de 1998).
- 5) Determinar los factores asociados a la mejora del nivel de salud de las personas con VIH/SIDA en Andalucía.
- 6) Efectuar un análisis coste-utilidad de las TARGA.

### **3.2 Diseño**

Estudio descriptivo.

### **3.3 Sujetos de estudio**

9699 personas incluidas en el registro de SIDA de Andalucía entre 1983-2004. Se excluyeron los casos:

- 246 Sin fecha de fallecimiento
- 482 Sin fecha de diagnóstico
- 171 Con lugar de residencia diferente de Andalucía.

Finalmente se incluyeron 8800 sujetos.

Para el objetivo 4, la unidad de análisis fueron las provincias.

### **3.4 Fuentes de datos**

Los datos utilizados en este estudio provienen del Registro Andaluz de casos de SIDA. Este registro forma parte de un sistema nacional de vigilancia epidemiológica en el que participan todas las Comunidades Autónomas de España.

Los casos de SIDA son notificados al Registro Andaluz de casos de SIDA a través de los médicos asistenciales, principalmente en el ámbito hospitalario, aunque también se diagnostican casos en Atención Primaria y los centros penitenciarios. Además se hace una búsqueda activa de casos a través del CMBD (Conjunto mínimo básico de datos).

Además se utilizó la población por sexo y grupos de edad para el cálculo de las tasas del año 2003 del Instituto Nacional de Estadística.

### **3.5 Variables**

#### **3.5.1 Variables dependientes**

- **Años de vida perdidos (AVP).** Los AVP son una estimación de los años perdidos debido a la muerte prematura basado en una esperanza de vida predeterminada. Se establecen en función de la esperanza de vida a la edad de muerte obtenida a través de una tabla de vida estándar de baja mortalidad (Mathers 2000) (Anexo 1)

○ **Años de vida con discapacidad**

Los AVD son una estimación de los años vividos con discapacidad (Mathers 2000).

$$AVD = N * D$$

$N_i$  = Duración (años vividos) con la enfermedad.

D = Valor que pondera la discapacidad entre los valores 0= máxima salud y 1= muerte.

Para este indicador se han utilizado los resultados de Schwarzinger (2003) con el European Disability Weights Group, que asignan en España un valor de 0.65 para el VIH/SIDA.

○ **Años de vida ajustados por discapacidad**

Los años de vida ajustados por discapacidad tienen la siguiente expresión

$$AVAD = AVP + AVD$$

Los AVP son los años perdidos

Los AVD son los años vividos con discapacidad

### 3.5.2 Variables independientes

- **Estado vital.** Incluye la información recogida del estado vital de las personas VIH/SIDA a 31 de mayo de 2005. Tiene dos categorías vivo o muerto.
- **Sexo.** Tiene dos categorías, hombre y mujer
- **Edad en el momento del diagnóstico.** Variable continua calculada a partir de la fecha de diagnóstico y la fecha de nacimiento.
- **Edad al morir.** Variable continua calculada a partir de la fecha de muerte y la fecha de nacimiento.

- **Categoría de transmisión.** Esta variable recoge La causa por la que se ha transmitido la enfermedad, teniendo en cuenta si un individuo pertenece a algún grupo de riesgo. Esta variable tiene las categorías homosexual, heterosexual, UDVP y otros.
  - La categoría homosexuales, se refiere a aquellos homosexuales que mantienen relaciones sexuales de riesgo, sin preservativo.
  - La categoría heterosexuales se refiere a aquellos heterosexuales que mantienen relaciones sexuales de riesgo, sin preservativo.
  - La categoría “otros” incluye categorías con pocos casos, como receptores de homoderivados, hijos de madre de riesgo, infectados por transfusión sanguínea y causa desconocida.

Para clasificar a los sujetos una categoría han seguido un orden de adjudicación, ya que puede haber personas que pertenezcan a más de una categoría, por ejemplo, puede haber UDVP que sean heterosexuales que mantienen relaciones sexuales de riesgo. Por tanto, el orden ha sido 1) UDVP, 2) Homosexuales, 3) Heterosexuales, 4) Otros.

- **Provincia de residencia.** Provincia de residencia del sujeto en el momento del diagnóstico.
- **Enfermedad indicadora de SIDA.** Enfermedad por la cual se le indica SIDA (tabla 1)
- **Periodo de diagnóstico.** Se han considerado 3 periodos de diagnóstico de acuerdo al grado de implementación de las TARGA en España antes de las TARGA (antes de 1996), uso limitado de TARGA (1997 y 1998) y TARGA (después de 1998).

### **3.6 Análisis de los datos**

#### **3.6.1 Descripción de las tendencias de la incidencia de SIDA y la tasa de mortalidad**

Se calculó la incidencia de SIDA (ritmo de desarrollo de nuevos casos) la tasa de mortalidad ajustada por edad por el método directo para los hombres y para las mujeres y para cada uno de los años comprendidos entre 1983 y 2004.

El método directo es el que se utiliza cuando se estudian dos grupos de población o cuando se valoran los cambios temporales de una sola población (Rue 1997).

1. Se calculan las tasas de mortalidad o de incidencia de cada población y se obtiene la tasa bruta o cruda.
2. Se calcula la tasa específica, que se refiere a la fuerza de la mortalidad o de la incidencia en las distintas tasas por edad
3. Se obtiene la tasa estandarizada por edad, según el cual pretendemos saber cuantos casos se habrían producido en una población si su estructura de edad hubiese sido igual a la otra población.

### **3.6.2 Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad y los períodos en los cuales se observan cambios**

Se calcularon los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), definidos como la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura y como consecuencia de la discapacidad. ). Matemáticamente es expresado como:

$$AVAD = \sum_0^L AVP + \sum_0^L AVD$$

AVP = Años de vida perdidos por muerte prematura.

AVD = Años vividos con discapacidad ponderados en función de su grado de severidad.

Para determinar los períodos en los que se efectuaron cambios en las tendencias de las tasas de mortalidad, se realizó un análisis de regresión de joinpoint.

Esta nueva técnica de regresión segmentada permite describir una tendencia e identificar cambios recientes en ella, modelando segmentos lineales unidos por puntos de inflexión (joinpoints). Los parámetros exponenciados que entrega la regresión son la tasa de cambio porcentual anual de las tasas estandarizadas para cada período o segmento y el número y ubicación de los puntos de inflexión, así como los intervalos de confianza para dichos parámetros. Para este análisis se usó el software joinpoint Regression Program Version 3.0 (Abril 2005) desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos.

### **3.6.3 Descripción de la variabilidad entre las provincias**

Se describieron las frecuencias absolutas las tasas de mortalidad por género y por provincia.

Se ha seguido la metodología propuesta por el grupo de variabilidad de la práctica clínica en España (Bernal 2005); la precisión estadística varía de acuerdo al tamaño de la población y el número casos presentados. De este modo, el error en la estimación de dichas tasas puede llegar a ser importante para áreas con menor población, por esto se propone utilizar las razones de incidencia estandarizada (RET), que requieren estimar los casos esperados en cada área (método indirecto de estandarización).

El número de casos esperados en cada área se obtuvo calculando, para el conjunto de la población estudiada, las tasas específicas por grupo etario y sexo, multiplicando este riesgo por los efectivos poblacionales correspondientes de cada área, y sumando los resultados. Se obtiene así el número de casos que cabría esperar en las diversas áreas si cada uno de sus subgrupos de edad-sexo se comportara siguiendo el patrón de la población general. En otros términos, el número de casos esperados representa el número de intervenciones que se realizarían si los habitantes de las respectivas áreas tuvieran una probabilidad de recibir tales intervenciones similar a la de la población general de la misma edad y sexo. Es el método de estandarización conocido como indirecto.

Se utilizó la estandarización indirecta para calcular la razón estandarizada de tasas (RET) de forma separada para varones y mujeres, y sus intervalos de confianza. Para la estandarización, se utilizaron grupos de edad quinquenales y la población de referencia fue la Andaluza.

**RET** =  $\frac{O_i}{E_i}$ , donde  $O_i$  es el número de casos observados y  $E_i$  de casos esperados

**Intervalo de confianza** al 95% para la RET =  $RET \pm 1.96 * \sqrt{\frac{O_i}{E_i}}$ , donde  $O_i$  es el número de casos observados.

Para conocer la magnitud de las diferencias entre lo observado y lo esperado, se calculó el exceso de tasas:

$$\text{Exceso de tasas} = \frac{(O_i - E_i) \times 10.000}{\text{Población de la provincia}}$$

### 3.6.4 Factores asociados a la mejora del nivel de salud

#### **Análisis bivariante**

Se efectuó un análisis bivariante para observar si existían diferencias en las variables de nivel de salud según las variables independientes. La inclusión de las variables, se justifica por los estudios encontrados en la literatura. Para las variables independientes cualitativas con comportamiento normal y homogeneidad de varianza se utilizó la prueba t de Student y la tabla Anova, para las demás variables se utilizó la prueba u de Mann Whitney y la prueba h de Kruskal Wallis. Para las variables independientes continuas se utilizó regresión lineal.

#### **Análisis multivariante**

Con las variables independientes que se mostraron asociadas de forma estadísticamente significativa con las variables de nivel de salud, se construyó un modelo multivariante con regresión lineal desagregado por sexo.

$$\text{Nivel salud}_i = \beta_0 + \beta_1 R_i + \beta_2 D_i + \beta_3 I_i + \beta_4 A_i$$

donde, *Nivel salud<sub>i</sub>* es la variable dependiente del nivel de salud (AVP, AVP y AVAD) para una persona con VIH/SIDA *i*

*R<sub>i</sub>*: Variable relacionada con la forma de contagio

*D<sub>i</sub>*: Variables relacionadas con el lugar de residencia.

*I<sub>i</sub>* la Variables del período de diagnóstico

*A<sub>i</sub>* la Edad del diagnóstico

### 3.6.5 Análisis coste-utilidad

Se ha seguido la metodología propuesta para España por López y Oliva (2007). Para cada alternativa se calcula el coste, el coste marginal, la utilidad, la utilidad marginal y el índice coste/ utilidad. Finalmente se calcula el parámetro coste/ utilidad marginal, que relaciona el coste y el resultado y se calcula de la siguiente manera:

$$(\text{Coste Alternativa B}-\text{Coste alternativa A})/(\text{utilidad Alt.B}- \text{utilidad Alt.A})$$

Esta cantidad describe lo que cuesta una unidad de efecto, gracias a elegir la estrategia B, con respecto a la A.

Para el cálculo de los costes totales por paciente se utilizó como base el coste directo por mes de tratamiento de la revisión bibliográfica. Los costes incluyen los costes directos tangibles desde la perspectiva del sistema sanitario.

Se calcularon a partir de la siguiente fórmula:

$$CDT = \sum_i^j CDPM_x$$

CDT= Coste directo total por paciente

i= Mes en el que se inicia la enfermedad para un año x.

j=Mes en el que se termina la enfermedad para un año x

CDM = Coste por paciente y mes. Son tomados los estudios de Krentz (2003) y de Beck (2004) (Ver apartado revisión bibliográfica). Los costes fueron convertidos a euros de 2004 y ajustados por el IPC al año 2006.

Posterior al análisis coste-efectividad, se ha efectuado un análisis de sensibilidad de una vía con las variables coste y utilidad.

## **4 Resultados**

## **4.1 Descripción de la población**

### **4.1.1 Descripción general de la población**

En la tabla 21 se describen las características las personas infectadas por el VIH/SIDA en Andalucía. De los sujetos incluidos en el estudio, 7375 eran hombres (83,8%).

Un 60,9% de los sujetos fallecieron durante el periodo de estudio, un 51,4% de las mujeres y un 62,7 % de los hombres.

La forma de contagio de VIH más frecuente fue ser usuario o usuaria de droga vía parenteral. Los patrones de contagio de los hombres y las mujeres difieren; los hombres se han contagiado el virus por ser UDVP (74,0%), contacto heterosexual (9,57%) y homosexual (10,3%) y las mujeres por UDVP (56,3%) y por contacto heterosexual (32,8%).

En cuanto a la provincia de origen de las personas con VIH/SIDA, la que presentó menos casos en Andalucía fue Jaén (444), seguida por Huelva y Almería, con 511 y 600 casos respectivamente. Por contra, las que presentaron más casos fueron Cádiz (1541), Sevilla (1713) y Málaga (1511).

**Tabla 21. Análisis descriptivo de la población**

VARIABLE	Total		Mujeres		Hombres	
	n	PORCENTAJE	n	PORCENTAJE	n	PORCENTAJE
<b>Fallecido</b>						
No	3440	39.1	693	48.63	2747	37.25
Si	5360	60.9	732	51.37	4628	62.75
<b>Forma de contagio</b>						
UDVP	6260	71.1	802	56.28	5458	74.01
Heterosexual	1174	13.3	468	32.84	706	9.57
Homosexual	763	8.7	0	0.00	763	10.35
Otros	492	5.6	149	10.46	343	4.65
<b>Provincia de residencia</b>						
Jaén	444	5.0	81	5.68	363	4.92
Huelva	511	5.8	81	5.68	430	5.83
Almería	600	6.8	124	8.70	476	6.45
Córdoba	608	6.9	109	7.65	499	6.77
Granada	871	9.9	158	11.09	713	9.67
Cádiz	1541	17.5	254	17.82	1287	17.45
Sevilla	1713	19.5	215	15.09	1498	20.31
Málaga	2511	28.5	403	28.28	2108	28.58

Las enfermedades indicadoras de SIDA más frecuentes en la población fueron Tuberculosis extrapulmonar o diseminada (18.59 %), Neumonía por *Pneumocystis carinii* (16.32 %), Candidiasis esofágica (15.90%) y Tuberculosis pulmonar (14.89 %) (tabla 22).

**Tabla 22. Enfermedades indicadoras de SIDA**

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tuberculosis extrapulmonar o diseminada	1636	18.59
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	1436	16.32
Candidiasis esofágica	1399	15.90
Tuberculosis pulmonar	1310	14.89
Síndrome caquéctico por VIH	709	8.06
Toxoplasmosis cerebral	473	5.38
Neumonía bacteriana recurrente	250	2.84
Sarcoma de Kaposi	241	2.74
Encefalopatía por VIH	222	2.52
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	187	2.13
Linfoma no-Hodgkin	152	1.73
Criptosporidiasis con diarrea más de un mes	127	1.44
Criptococosis extrapulmonar	119	1.35
Retinitis por citomegalovirus	100	1.14
Enfermedad por citomegalovirus	77	0.88
Herpes simple mucocutáneo crónico	71	0.81
<i>Mycobacterium</i> de otras especies, extrapulmonar	49	0.56
Septicemia por <i>Salmonella</i>	39	0.44
Complejo <i>M. avium</i> ó <i>M. Kansasii</i>	36	0.41
Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar	34	0.39
Cáncer invasivo de cuello uterino	27	0.31
Múltiples infecciones bacterianas recurrentes	27	0.31
Linfoma primario de cerebro	24	0.27
Isosporidiasis con diarrea	23	0.26
Herpes simple bronquial, pulmonar o esofágico	15	0.17
Neumonitis intersticial linfoide	14	0.16
Coccidiomicosis diseminada	2	0.02
Histosporidiasis diseminada	1	0.01

La edad media de seroconversión fue de 33,7 años (el de menor edad era recién nacido y el mayor tenía 87 años); la edad media de diagnóstico de las mujeres fue de 31.3 años (d.e. 10.5) y la edad media de los hombres fue de 34.1 (d.e. 9.0).

La supervivencia media de los infectados por VIH/SIDA fue de 49.6 meses (d.e. 50,4) y la edad media al morir fue de 36.3 para las mujeres (d.e. 10.5) y de 38.6 para los hombres (d.e. 9.3).

En cuanto al nivel de salud, el promedio de AVAD para las personas con VIH/SIDA de Andalucía fue de 33,01 (d.e. 21,98), con un valor de 31,15 (d.e. 24,78) para las mujeres y de 33,37 (d.e. 21,38) para los hombres.

La media de los años de vida perdidos por VIH/SIDA fue de 29,06 (d.e. 24,36); 26,82 (d.e. 27,09) para las mujeres y 29,49 (d.e. 23,77) para los hombres. El valor medio de los años de vida con discapacidad por VIH/SIDA fue de 3,95 (d.e. 4,06); con un valor de 4,33 (d.e. 4,16) para las mujeres y de 3,88 (d.e. 4,04) para los hombres.

Los costes directos totales medios por paciente en el periodo estudiado fueron de 54087,5 (d.e. 44073,0).

**Tabla 23. Descriptivo variables cuantitativas**

Variable	Total		Mujeres		Hombres	
	Media (Desv. Típ)	Rango (Mínimo-Máximo)	Media (Desv. Típ)	Rango (Mínimo-Máximo)	Media (Desv. Típ)	Rango (Mínimo-Máximo)
Edad diagnóstico. N=8800	33.7 (9.31)	0.0-87	31.3 (10.5)	0.0-77.0	34.1 (9.0)	0.0-87.0
Supervivencia en meses. N=8800	49.6 (50.6)	0.1-236.4	54.7 (51.8)	0.1-234.4	48.7 (50.4)	0.0-236.4
Edad al morir. N=5389	38.2 (9.5)	0.2 -87.6	36.3 (10.5)	0.2-77.9	38.6 (9.3)	0.3-87.7
Años de vida perdidos. N=8796	29,06 (24,36)	0,0-82,50	26,82 (27,09)	0-82,5	29,49 (23,77)	0-80
Años de vida con discapacidad. N=8800	3,95 (4,06)	0,0-19,18	4,33 (4,16)	0,01-19,01	3,88 (4,04)	0,00-19,18
AVAD. N=8796	33,01 (21,98)	0,08-85,96	31,15 (24,78)	0,08-85,96	33,37 (21,38)	0,08-83,11
Coste directo total. N=8800	54087,5 (44073,0)	7861-178363	59594,70 (44799,81)	7861-170503	53023,43 (43854,54)	7861-178363

#### **4.1.2 Descripción de la población por periodo de diagnóstico**

Un 85% (4732) de las personas diagnosticadas con VIH/SIDA antes del año 1996 eran hombres, siendo de un 83,9% (1011) en el periodo 1997 –1998 y de un 80,4% en el periodo desde 1999-2003 (tabla 24).

El porcentaje de fallecidos con respecto a los supervivientes, ha disminuido entre los periodos; en el periodo 1982-1996 los fallecidos eran un 74,3%, en el periodo 1997-1998 eran un 44,6% y en el periodo 1999-2003 eran un 33,9%.

Durante los 3 periodos han cambiado los patrones de contagio del virus VIH/SIDA. La forma de contagio por UDVP es la que más ha disminuido con respecto a otras, siendo de un 75,4% en el periodo 1982-1996, de un 73,5% en el periodo 1997-1998 y de un 62,1% en el periodo 1999-2003.

La provincia con mayor porcentaje de personas con VIH/SIDA fue Málaga en los 3 periodos, seguida por Sevilla y Cádiz.

**Tabla 24. Descripción de la población por periodo de diagnóstico**

VARIABLE	Hasta el año 1996	1997-1998	1999 y más
	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Sexo</b>			
Mujer	834 (15.0)	194 (16.1)	397 (19.6)
Hombre	4732 (85.0)	1011 (83.9)	1632 (80.4)
<b>Fallecido</b>			
No	1431 (25.7)	668 (55.4)	1341 (66.1)
Si	4135 (74.3)	537 (44.6)	688 (33.9)
<b>Forma de contagio</b>			
UDVP	4124 (75.4)	878 (73.5)	1258 (62.1)
Heterosexual	502 (9.2)	75 (6.3)	186 (9.2)
Homosexual	556 (10.2)	190 (15.9)	428 (21.1)
Otros	287 (5.2)	51 (4.3)	154 (7.6)
<b>Provincia de residencia</b>			
Jaén	239 (4.3)	82 (6.8)	123 (6.1)
Huelva	321 (5.8)	77 (6.4)	113 (5.6)
Almería	376 (6.8)	72 (6.0)	152 (7.5)
Córdoba	420 (7.5)	58 (4.8)	130 (6.4)
Granada	433 (7.5)	138 (14.8)	300 (14.8)
Cádiz	1018 (18.3)	230 (19.1)	293 (14.4)
Sevilla	1096 (19.7)	228 (18.9)	389 (19.2)
Málaga	1663 (29.9)	320 (26.6)	528 (26.0)

La edad de diagnóstico ha aumentado entre los 3 periodos; siendo de 31.9 años en el periodo 1982-1996, de 35.0 años en el periodo 1997-1998 y de un 37.6 años en el periodo 1999-2003. La supervivencia en meses también ha aumentado, variando desde 53.4 meses en el periodo 1982-1996, 60.7 meses en el periodo 1997-1998 hasta un 62.7 meses en el periodo 1999-2003 y la edad media al morir aumentó entre los 3 periodos, aquellos que fueron diagnosticados en 1982-1996 tenían 36.8 años en promedio, los diagnosticados entre 1997-1998 tenían 40,5 años y en 1999-2003 tenían 40,8 años.

En cuanto al nivel de salud, el promedio de AVAD para las personas con VIH/SIDA de Andalucía diagnosticados en el periodo preTARGA fue de 40.54 (d.e 19.01) en el periodo de uso limitado de TARGA fue de 24.93 (d.e 20.66) y en el periodo TARGA fue de 17.15 (d.e 20.14)

La media de los años de vida perdidos por VHI/SIDA fue de 36.22 (d.e 22.68) para los diagnosticados en el periodo pre-TARGA, de 20.12 (d.e 23.19) en el periodo de uso

limitado de TARGA y 14.71 (d.e 21.16) en el periodo TARGA. Por su parte, el valor medio de los años de vida con discapacidad por VHI/SIDA fue de 4.32 (d.e 4.658) en el periodo pre-TARGA, de 4.8 (d.e 3.0) en el periodo de uso limitado de TARGA y 2.44 (d.e 1.90) en el periodo TARGA.

**Tabla 25. Descriptivo variables cuantitativas**

Variable	Hasta el año 1996		1997-1998		1999 y más	
	Media (Desv. Típ)	Rango (Mínimo-Máximo)	Media (Desv. Típ)	Rango (Mínimo-Máximo)	Media (Desv. Típ)	Rango (Mínimo-Máximo)
Edad diagnóstico. N=8800	31.9 (9.1)	0.00-87.00	35.0 (8.7)	0.00-77	37.64(8.84)	0-79
Supervivencia en meses. N=8800	53.4 (58.1)	0.03-236.4	60.7 (38.5)	0.03-101.55	62.73(24.4)	0.03-77.42
Edad al morir. N=5389	36.8 (9.7)	0.19-87.67	40.5 (8.8)	0.31-82.94	40.84(8.67)	2.07-81.90
Años de vida perdidos. N=8796	36.22 (22.68)	0.00-82.50	20.12 (23.19)	(0.00-82.50)	14.71 (21.16)	0.00-81.84
Años de vida con discapacidad. N=8800	4.32 (4.658)	7.50-19.18	4.8 (3.0)	(0.00-8.00)	2.44-1.90	0.00-6.02
AVAD. N=8796	40.54 (19.01)	7.48-85.96	24.93 (20.66)	(6.09-82.62)	17.15 (20.14)	0.08 -82.43
Coste directo total.	43448.39 (49037.18)	7861-178363	78986.63 (37324.654)	20292- 113292	48527.85 (23910.81)	21288-88428

#### 4.1.3 Descripción de la población por provincia

Las provincias que presentaron mayores tasas de incidencia fueron Málaga con 20.2 casos por 10.000 habitantes y Cádiz con 10.44 casos por 10.000 habitantes, por contra los que presentaron menores tasas de incidencia fueron Jaén con 4,33 casos por 10.000 habitantes y Córdoba con 5,72 casos por 10.000 habitantes (tabla 1).

Las provincias con mayor porcentaje de personas cuya vía de transmisión de la enfermedad fue ser UDVP, fueron Cádiz (80,3%) y Córdoba (77,9%). Por el contrario, las provincias con menor porcentaje de personas con el virus SIDA transmitido a través de drogas vía parenteral fueron Almería (63%) y Málaga (67,4%). Almería destaca por tener una mayor proporción de mujeres con SIDA (20%), al igual que Jaén (18,2%) y Sevilla por tener una proporción menor mujeres con SIDA (12,6%) (tabla 1).

**Tabla 26. Características de los enfermos de SIDA por provincia**

PROVINCIA	TASA BRUTA DE INCIDENCIA POR 10.000 habitantes	UDVP		SEXO	
		NO	SI	MUJER	HOMBRE
Almería	10,44	221 (37,0)	376 (63,0)	124 (20,7)	476 (79,3)
Cádiz	12,30	299 (19,7)	1217 (80,3)	254 (16,5)	1287 (83,5)
Córdoba	5,72	133 (22,1)	468 (77,9)	109 (17,9)	499 (82,1)
Granada	7,99	254 (29,4)	610 (70,6)	158 (18,1)	713 (81,9)
Huelva	10,10	125 (24,5)	386 (75,5)	81 (15,9)	430 (84,1)
Jaén	4,33	131 (30,0)	306 (70,0)	81 (18,2)	363 (81,8)
Málaga	20,59	806 (32,6)	1668 (67,4)	403 (16,0)	2108 (84,0)
Sevilla	9,33	459 (27,2)	1229 (72,8)	215 (12,6)	1498 (87,4)
Total	10,27	2428 (27,9)	6260 (72,1)	1425 (16,2)	7374 (83,8)

## 4.2 Descripción de la incidencia de SIDA y la mortalidad ajustada por edad de los hombres y mujeres entre 1983 y 2004.

### 4.2.1 La incidencia de SIDA

En el año 1983 la incidencia ajustada por edad de los hombres fue de 0.03 por 100.000 habitantes, con una tendencia al aumento hasta en el año 1994, donde alcanza su nivel más alto (25,67 casos nuevos por 100.000 habitantes). En el año 1995 se observa un cambio, con una disminución que ha continuado relativamente estable hasta el año 2003 (tabla 26 y gráfico 5).

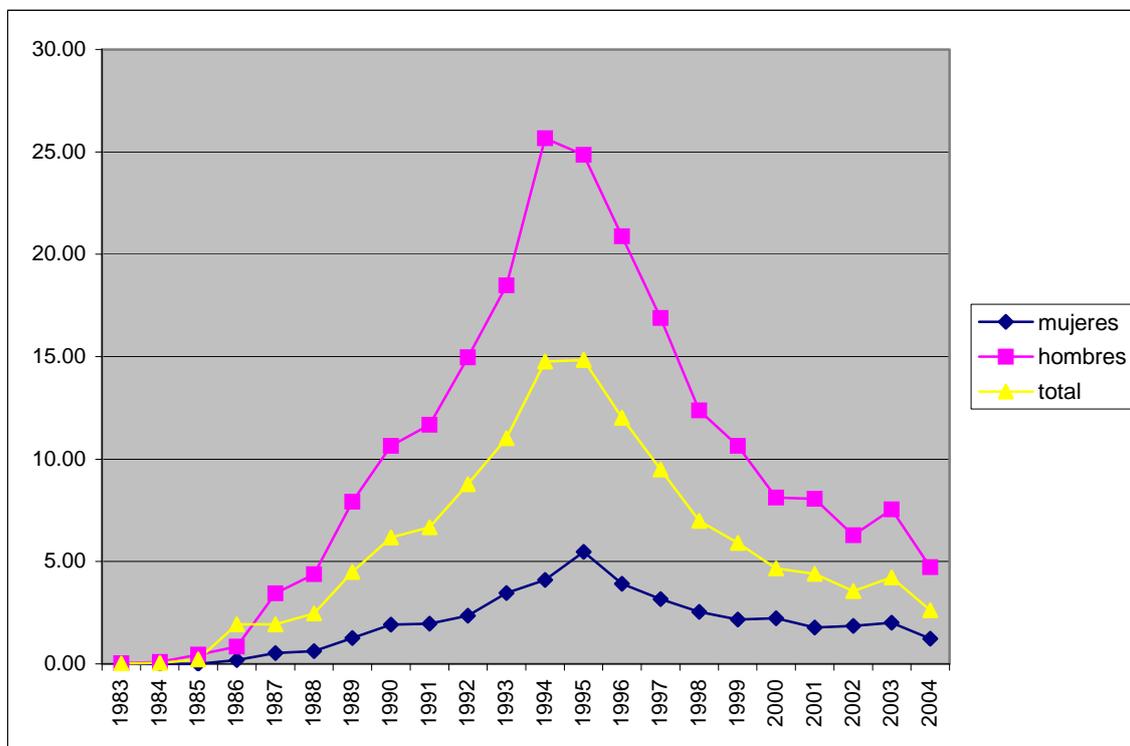
La incidencia de SIDA ajustada por edad en las mujeres ha sido menor para todos los años estudiados que la incidencia de los hombres. El patrón de la tendencia de la incidencia es similar a la de los hombres, aunque la disminución de nuevos casos de SIDA para las mujeres se retrasa un año; siendo creciente a partir del año 1986 (0,19 casos nuevos por

100.000 habitantes), con una disminución de los nuevos casos a partir del año 1996 (2,94 casos nuevos por 100.000 habitantes) (tabla 26 y gráfico 5).

**Tabla 27. Incidencia y mortalidad ajustada por edad en Andalucía por 10.000 habitantes**

Año	INCIDENCIA		MORTALIDAD	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
1983	0.00	0.03	0.03	0.09
1984	0.00	0.10		
1985	0.00	0.45	0.00	0.32
1986	0.19	0.85	0.03	0.29
1987	0.54	3.45	0.20	1.13
1988	0.62	4.38	0.13	1.26
1989	1.26	7.92	0.32	2.45
1990	1.92	10.66	0.67	3.62
1991	1.96	11.67	0.76	4.41
1992	2.36	14.97	1.22	8.45
1993	3.45	18.48	1.88	12.29
1994	4.11	25.67	2.28	16.05
1995	5.47	24.86	2.90	20.49
1996	3.91	20.88	2.94	19.77
1997	3.17	16.89	1.86	12.05
1998	2.54	12.38	0.79	6.93
1999	2.16	10.64	0.85	6.56
2000	2.23	8.12	0.96	5.26
2001	1.78	8.06	1.10	5.14
2002	1.86	6.28	0.95	5.16
2003	2.02	7.54	0.71	5.50
2004	1.24	4.72	0.70	4.00

**Gráfico 5. Tendencia de la incidencia de SIDA ajustada por edad para hombres y mujeres**

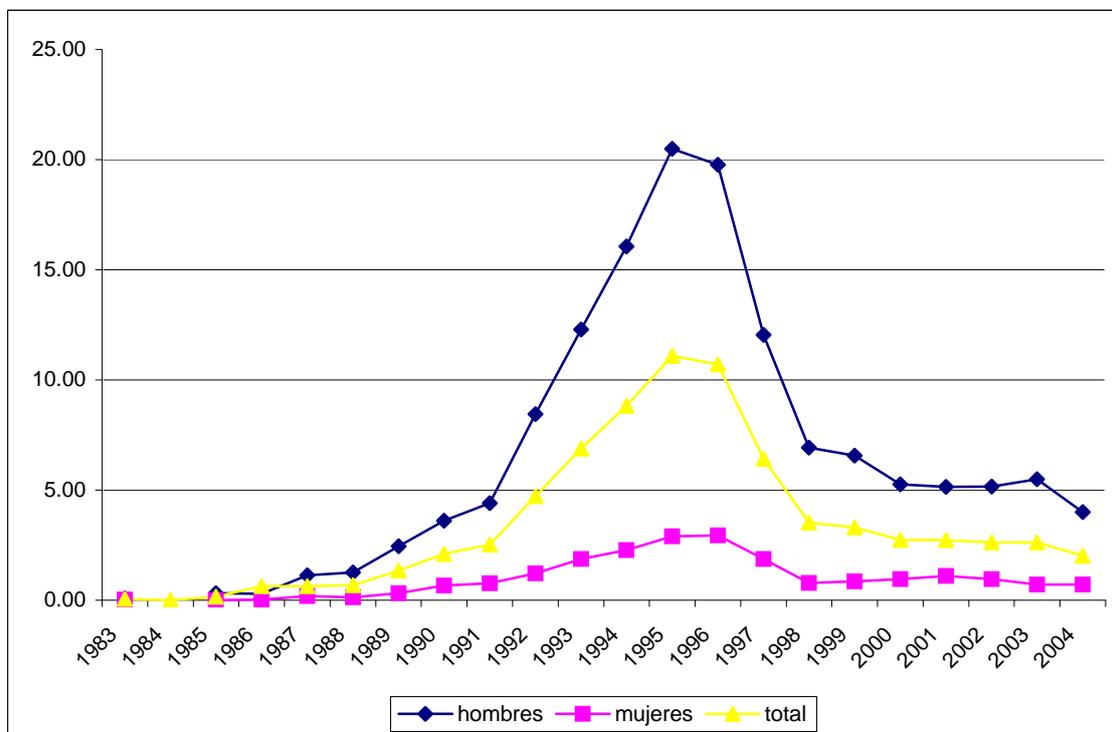


#### 4.2.2 La tasa de mortalidad ajustada por edad.

La mortalidad ajustada por edad de los hombres fue de 0.09 por 100.000 habitantes para el año 1983 y la de las mujeres fue de 0.03 por 100.000 habitantes. En los hombres se encontró una tendencia al aumento hasta el año 1995 (con 20,49 muertes por 100.000 habitantes). Observándose a partir de 1996 una disminución anual que continuó hasta el año 2000 (con 0.96 muertes por 100.000 habitantes). En este año alcanza cierta estabilidad hasta el año 2003 (tabla 27 y gráfico 6).

El patrón de la tendencia de la mortalidad en las mujeres fue similar a la de los hombres aunque al igual que la incidencia, el inicio de la disminución de nuevos casos de SIDA se retrasa un poco, ya que la tendencia es creciente desde el año 1986 (con 0.03 muertes por 100.000 habitantes) y la disminución de los nuevos casos se inicia en el año 1996 (con 2,94 muertes por 100.000 habitantes) (tabla 27 y gráfico 6).

**Gráfico 6. Tendencia en la mortalidad de SIDA ajustada por edad de los hombres y mujeres**



#### 4.2.3 Periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias

Los cambios en las tendencias de la incidencia de VIH/SIDA y de la mortalidad de los hombres y de las mujeres han sido diferentes durante el periodo de estudio.

La incidencia de VIH/SIDA de las mujeres aumentó en el período 1983-1996 con un porcentaje de cambio anual estimado de 26,4% ( $p < 0.001$ ) y para el período 1996-2003 se encontró una disminución de un 37.04% ( $p < 0.001$ ). Con respecto a tasa de mortalidad, las mujeres presentaron un aumento de un 70,4% en el periodo 1983-1991 (sin significación estadística), seguido por una desaceleración en el aumento del 24,4% en 1991-1996% ( $p < 0.001$ ) y una disminución del 38,1% en el periodo 1996-2003 ( $p < 0.001$ ).

Por su parte, la incidencia de VIH/SIDA para los hombres aumentó en el período 1983-1995 con un porcentaje de cambio anual estimado de 40,6% ( $p < 0.001$ ) y para el período 1995-2003 se encontró una disminución de un 30.12% ( $p < 0.001$ ). Con respecto a tasa de mortalidad, presentaron un aumento de un 60,2% en el periodo 1983-1991 ( $p < 0.001$ ),

seguido por una desaceleración en el aumento del 17,3% en 1991-1995% ( $p < 0.001$ ) y una disminución del 24,0% en el periodo 1995-2003 ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 28. Análisis jointpoint para las tendencias en los AVAD de los hombres y las mujeres con VIH/SIDA en Andalucía.**

GRUPO	Tendencia 1		Tendencia 2		Tendencia 3	
	Años	APC	Años	APC	Años	APC
<b>Mujeres</b>						
Incidencia de SIDA	1983 - 1996	+26,4*	1996 - 2003	-37.04*		
Tasa de mortalidad ajustada por edad	1983 - 1991	+70,4*	1991 - 1996	+24.42	1996 - 2004	38.1*
<b>Hombres</b>						
Incidencia de SIDA	1983 - 1995	+40,6*	1995 - 2003	-30.12*		
Tasa de mortalidad ajustada por edad	1983 - 1991	+60,2*	1991 - 1995	+17.39*	1995 - 2004	24.0*

\* $p < 0.001$

APC: Porcentaje de cambio anual

#### 4.3 Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) para los pacientes con VIH/SIDA en Andalucía.

A lo largo del periodo de estudio el número de AVAD ha tenido una gran variabilidad, tanto para los hombres como para las mujeres.

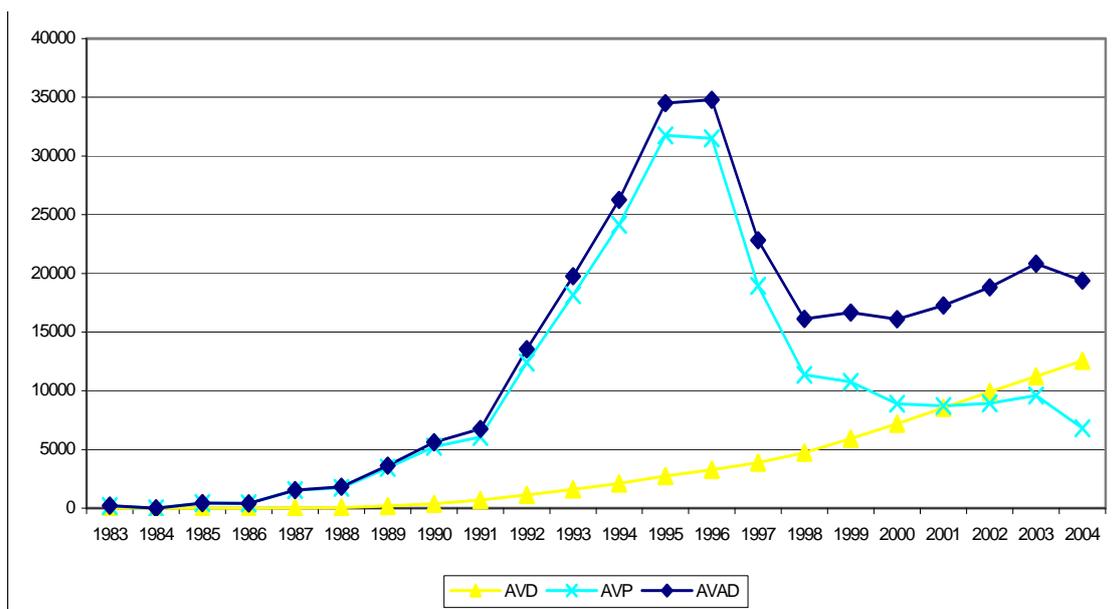
##### 4.3.1 AVAD, AVP y AVD para los hombres

Para los hombres la carga de enfermedad o AVAD de esta población es detectable a partir del año 1983, en este año los AVP en Andalucía por VIH/SIDA en los hombres fueron 205, los AVD fueron 1.03 y los AVAD 206.30. Durante los años siguientes los AVAD continuaron en aumento hasta alcanzar su valor más alto en el año 1996 (3298.75 AVP, 31497.48 AVD y 34796.23 AVAD). En los años 1997 y 1998 hubo disminuciones notables, sin embargo a partir del año 1999 y hasta el año 2003 se ha mantenido cierta estabilidad.

**Tabla 29. Carga de enfermedad de los hombres con VIH/SIDA en Andalucía**

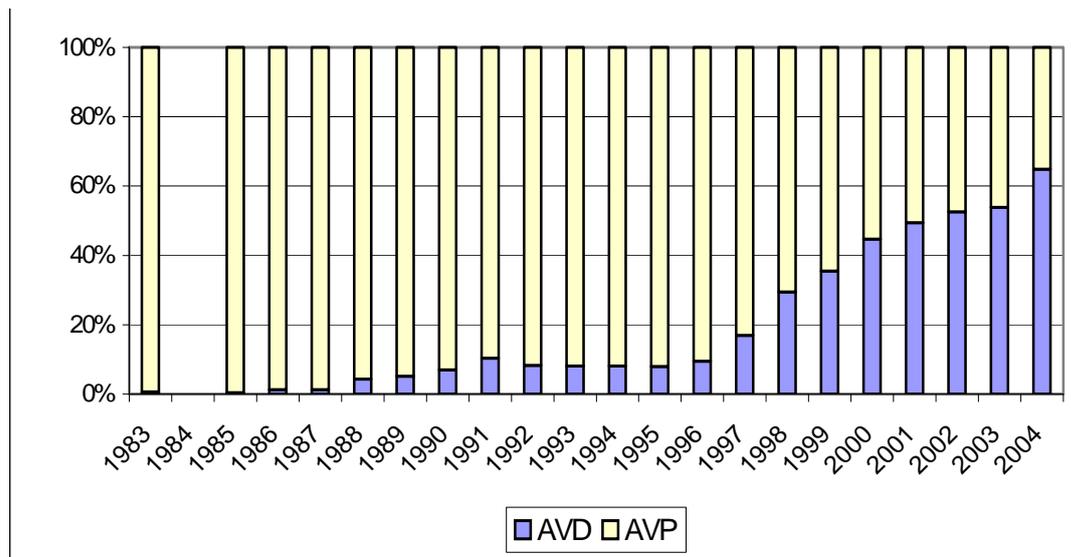
Año	Hombres		
	AVD	AVP	AVAD
1983	1.30	205.00	206.30
1984	0.00	0.00	0.00
1985	1.95	443.21	445.16
1986	5.20	400.48	405.68
1987	20.15	1533.26	1553.41
1988	78.00	1739.19	1817.19
1989	189.80	3446.13	3635.93
1990	391.95	5232.51	5624.46
1991	704.60	6057.24	6761.84
1992	1129.70	12416.61	13546.31
1993	1606.80	18157.89	19764.69
1994	2113.80	24143.47	26257.27
1995	2748.20	31763.06	34511.26
1996	3298.75	31497.48	34796.23
1997	3872.05	18958.02	22830.07
1998	4750.85	11380.67	16131.52
1999	5925.40	10757.46	16682.86
2000	7211.10	8901.52	16112.62
2001	8552.70	8728.63	17281.33
2002	9897.55	8926.63	18824.18
2003	11232.65	9608.18	20840.83

**Gráfico 7. AVAD, AVP y AVD de los hombres**



A lo largo del periodo de estudio la composición de los AVAD ha variado. Mientras en los primeros años el componente más influyente en los AVAD eran los AVP, en los últimos años (A partir del año 2002) los AVD representan un porcentaje mayor frente a los AVP.

**Gráfico 8. Composición de los AVAD en los hombres**



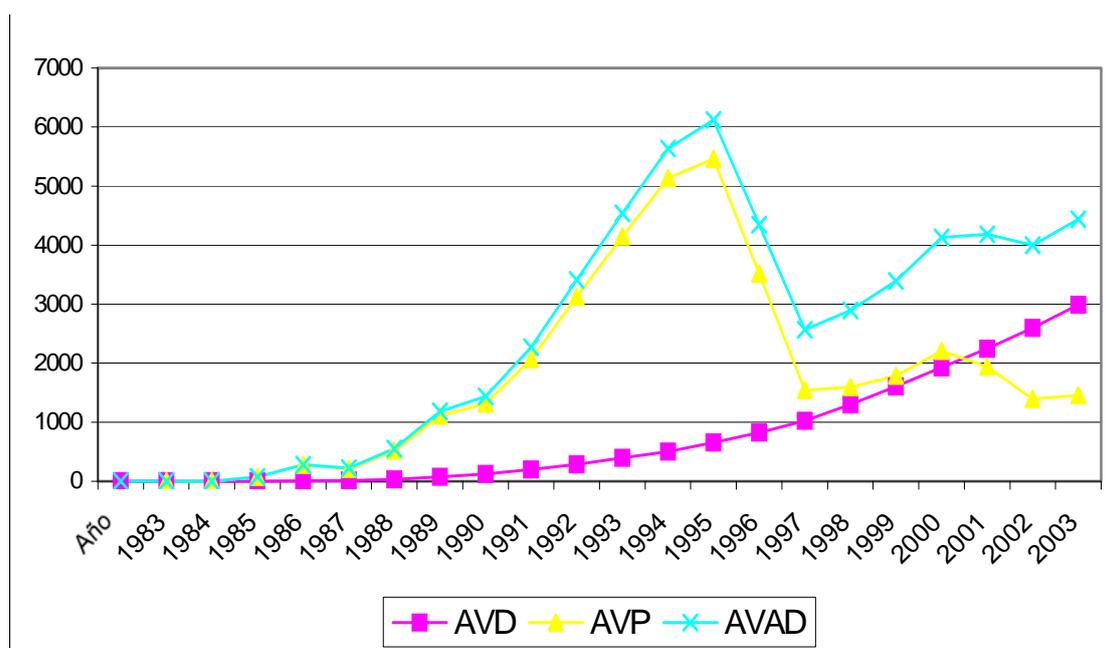
#### 4.3.2 AVAD, AVP y AVD para las mujeres

La carga de enfermedad de las mujeres con VIH/SIDA es detectable a partir del año 1986. En este año los AVD por VIH/SIDA en las mujeres fueron 0, y los AVP y AVAD 72.99. Durante los años siguientes los AVAD continuaron en aumento hasta alcanzar su valor más alto en el año 1997 (3298.75 AVP, 31497.48 AVD y 34796.23 AVAD). En el año 1996 hubo una leve disminución y es en el año 1997 donde se encuentra la primera disminución importante en la carga de enfermedad. A partir del año 1999 y hasta el año 2003 se ha mantenido cierta estabilidad en los AVAD de las mujeres.

Tabla 30. Carga de enfermedad de las mujeres con VIH/SIDA en Andalucía

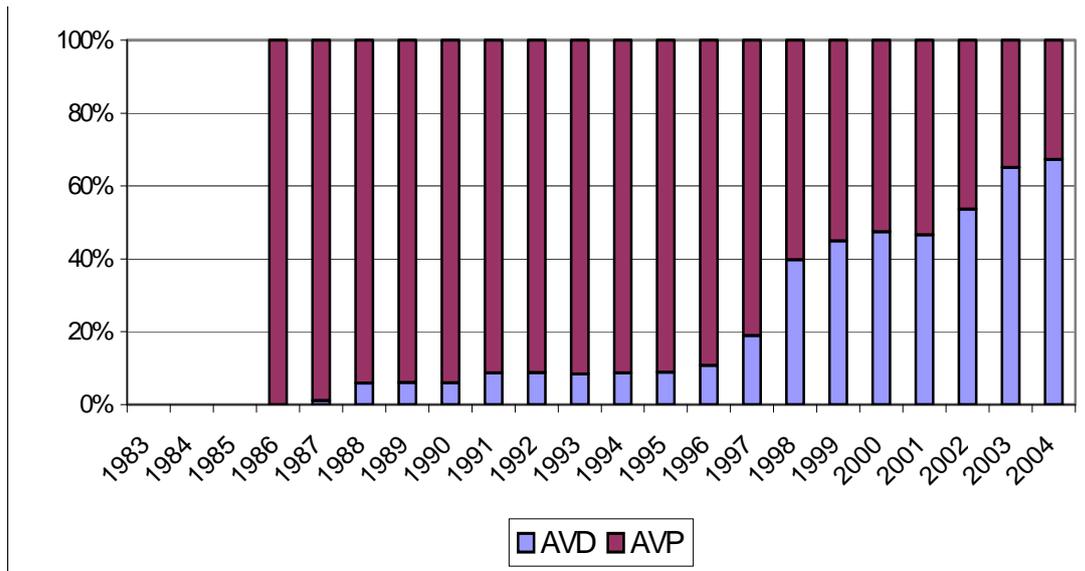
Año	Mujeres		
	AVD	AVP	AVAD
1983	0.00	0.00	0.00
1984	0.00	0.00	0.00
1985	0.00	0.00	0.00
1986	0.00	72.99	72.99
1987	3.25	277.16	280.41
1988	13.00	208.24	221.24
1989	33.80	518.55	552.35
1990	71.50	1110.92	1182.42
1991	124.80	1313.03	1437.83
1992	200.85	2067.48	2268.33
1993	287.30	3122.81	3410.11
1994	394.55	4146.19	4540.74
1995	500.50	5136.39	5636.89
1996	657.80	5460.83	6118.63
1997	827.45	3518.02	4345.47
1998	1021.15	1545.91	2567.06
1999	1303.90	1594.35	2898.25
2000	1608.75	1782.96	3391.71
2001	1925.30	2204.87	4130.17
2002	2245.75	1938.42	4184.17
2003	2600.65	1396.06	3996.71

Gráfico 9. AVAD, AVP y AVD de las mujeres



Al igual que en los hombres, la composición de los AVAD de las mujeres ha variado en el periodo de estudio. En los primeros años el componente más influyente eran los AVP, a partir del año 2002, los AVD representan un porcentaje mayor.

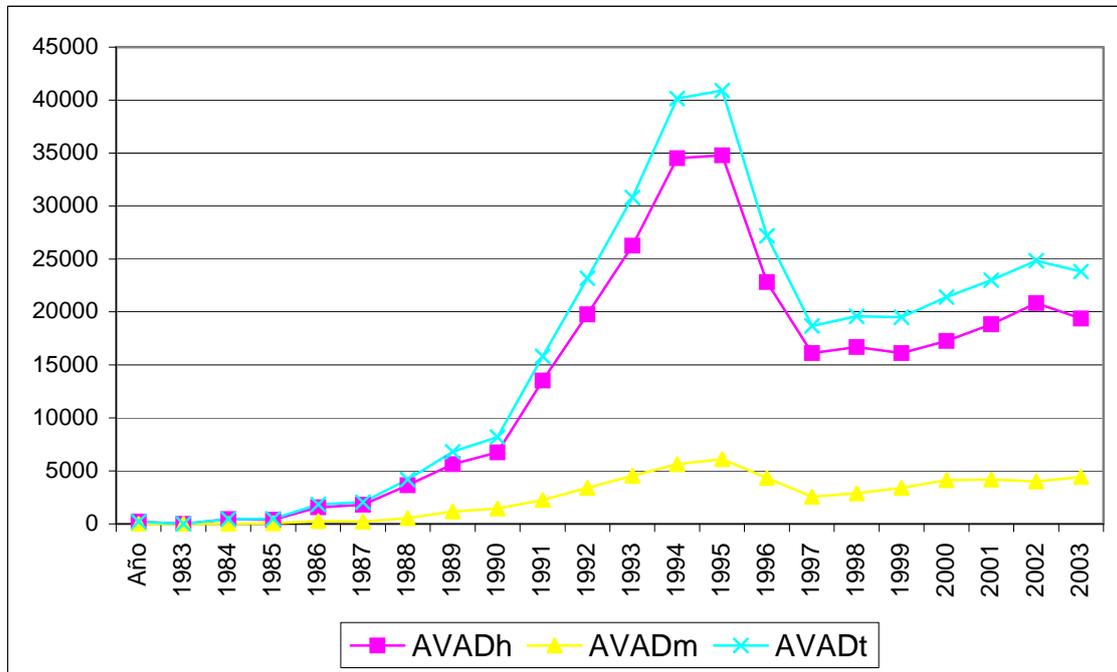
**Gráfico 10. Composición de los AVAD en las mujeres**



### 4.3.3 AVAD para la población total

Los hombres presentan una tendencia diferente a la de las mujeres, con aumentos y disminuciones más pronunciadas a través del periodo de estudio (Gráfico x). El mayor valor de los AVAD para ambos sexos, se da en el año 1995.

Gráfico 11. Comparativo de las tendencias de los AVAD para los hombres y las mujeres



AVADh: Años de vida ajustados por discapacidad para los hombres  
AVADm: Años de vida ajustados por discapacidad para las mujeres  
AVADt: Años de vida ajustados por discapacidad para la población total estudiada

Los AVAD de la población estudiada son detectables a partir del año 1983, en este año los AVAD en Andalucía por VIH/SIDA fueron 205.3, los AVAD fueron 1.30 y los AVAD 205.00. Durante los años siguientes los AVAD continuaron en aumento hasta alcanzar su valor más alto en el año 1996. En los años 1997 y 1998 hubo disminuciones notables en la carga de enfermedad, sin embargo a partir del año 1999 y hasta el año 2003 se ha mantenido cierta estabilidad en los AVAD.

**Tabla 31. Carga de enfermedad de la población estudiada con VIH/SIDA en Andalucía**

Año	Total		
	AVD	AVP	AVAD
1983	1.30	205.00	206.30
1984	0.00	0.00	0.00
1985	1.95	443.21	445.16
1986	5.20	473.47	478.67
1987	23.40	1810.42	1833.82
1988	91.00	1947.43	2038.43
1989	223.60	3964.68	4188.28
1990	463.45	6343.43	6806.88
1991	829.40	7370.27	8199.67
1992	1330.55	14484.09	15814.64
1993	1894.10	21280.70	23174.80
1994	2508.35	28289.66	30798.01
1995	3248.70	36899.45	40148.15
1996	3956.55	36958.31	40914.86
1997	4699.50	22476.04	27175.54
1998	5772.00	12926.58	18698.58
1999	7229.30	12351.81	19581.11
2000	8819.85	10684.48	19504.33
2001	10478.00	10933.50	21411.50
2002	12143.30	10865.05	23008.35
2003	13833.30	11004.24	24837.54
2004	15559.05	8265.54	23824.59

#### **4.3.4 Periodos en los cuales se observan cambios en las tendencias de los AVAD de los hombres y mujeres con VIH/SIDA.**

Los cambios en las tendencias de los AVD, AVP y los AVAD de los hombres y de las mujeres han sido diferentes durante el periodo de estudio. Siendo los cambios en las tendencias, mas pronunciados en la mayoría de los casos en los hombres que en las mujeres.

Los AVD de las mujeres aumentaron en el período 1983-1992 con un porcentaje de cambio anual estimado de 197% ( $p < 0.001$ ) y para el período 1988-1995 el aumento fue de un 37,39% ( $p < 0.001$ ). Con respecto a los AVP, las mujeres presentaron un aumento de un 139% en el periodo 1983-1988 ( $p < 0.001$ ), seguido por una disminución del 4% en 1988-1997% ( $p < 0.001$ ) y una disminución del 2% en el periodo 1997-2004 (sin significación estadística). Finalmente, los AVAD en las mujeres aumentaron un 66% en el periodo 1983-

1994 ( $p < 0.001$ ) y una disminución de los mismos en el periodo 1994-1997 ( $p < 0.001$ ) de un 2%.

Para los hombres, los AVD aumentaron en el período 1983-1987 con un porcentaje de cambio anual estimado de 129,89% (sin significación estadística) y para el período 1987-2004 el aumento fue de un 7,12% (sin significación estadística). Los hombres presentaron un aumento de los AVP de un 181% en el periodo 1983-1992 ( $p < 0.001$ ), seguido por una disminución del 60,47% en 1992-1997% ( $p < 0.001$ ) y una disminución del 9% en el periodo 1997-2004 (sin significación estadística). Finalmente, los AVAD en los hombres aumentaron un 100.22% en el periodo 1983-1992 ( $p < 0.001$ ) y una disminución de los mismos en el periodo 1992-1997 ( $p < 0.001$ ) de un 9%.

**Tabla 32. Análisis jointpoint para las tendencias en los AVAD de los hombres y las mujeres con VIH/SIDA en Andalucía.**

GRUPO	Tendencia 1		Tendencia 2		Tendencia 3	
	Años	APC	Años	APC	Años	APC
<b>Mujeres</b>						
AVD	1983 - 1992	+197.46*	1992 - 2004	+37.39*		
AVP	1983 - 1988	+139.22*	1988 - 1997	-4.0*	1997 - 2004	-2.0
AVAD	1983 - 1994	+66.58*	1994 - 1997	-13.40*		
<b>Hombres</b>						
AVD	1983 - 1987	+129.89	1987 - 2004	+7.12		
AVP	1983 - 1992	+181.22*	1992 - 1997	-60.47*	1997 - 2004	-9.0
AVAD	1983 - 1992	+100.22*	1992 - 1997	-30.47*		

\*  $p < 0.001$

APC: Porcentaje de cambio anual

#### 4.4 Variabilidad en las tasas de mortalidad según provincias y otros factores.

##### 4.4.1 Variabilidad entre las provincias

En el gráfico 12 y tabla 32 se presentan los resultados de la estandarización indirecta por provincias en las mujeres (casos esperados, casos observados, RET y sus límites de confianza y exceso de tasas). En el gráfico 13 y tabla 33, se presentan los mismos resultados para los hombres.

#### **4.4.1.1 Mujeres**

En el periodo pre-TARGA, las provincias que más destacaron por presentar mayores tasas a las esperadas fueron Almería (con 37 de exceso de tasas o de fallecidos) y Málaga (con 79 de exceso de tasas o de fallecidos). Por el contrario, Sevilla, Jaén y Granada destacan por presentar menos tasas de las esperadas.

En el periodo de uso limitado de TARGA, se encontró más variabilidad entre las provincias (intervalos de confianza mayores para las RET) que el periodo pre-TARGA. Destacan nuevamente por presentar mayores tasas a las esperadas, Almería (con 6 de exceso de tasas o de fallecidos) y Málaga (con 18 de exceso de tasas o de fallecidos) y son Sevilla y Córdoba las que destacan por tener menores tasas observadas con respecto a las esperadas.

En el periodo TARGA aparecen de nuevo Almería (con 13 de exceso de tasas o de fallecidos) y Málaga (con 34 de exceso de tasas o de fallecidos) destacándose por presentar mayores tasas a las esperadas. Cádiz iguala lo esperado y Jaén disminuye la mortalidad con respecto al periodo anterior, presentando tasas de mortalidad por debajo de lo esperado.

Gráfico 12. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para las mujeres entre provincias de Andalucía en los tres periodos.

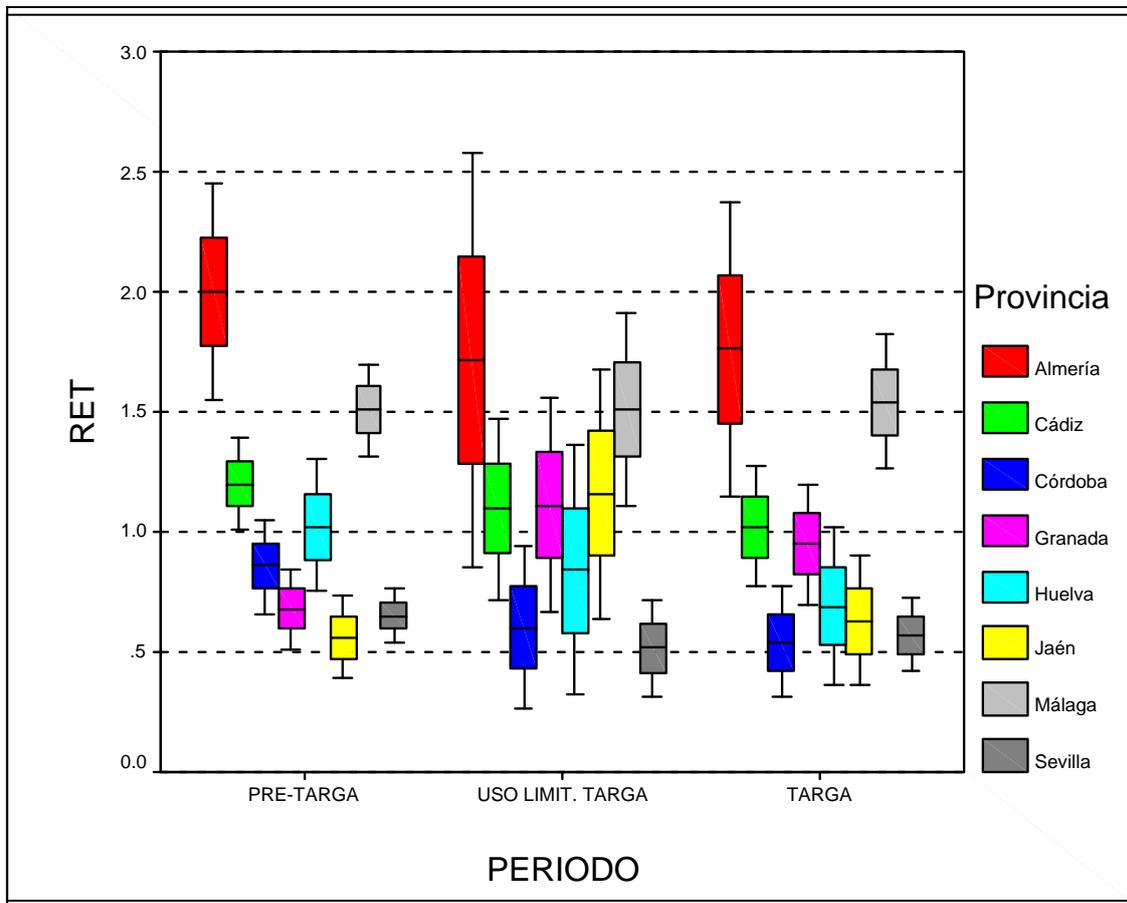


Tabla 33. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para las mujeres entre provincias de Andalucía en los tres periodos

PROV.	HASTA EL 96 INCLUSIVE						1997 Y 1998						1999 Y MAS					
	ESP*	OBS†	EXCESO	RET‡	(I.C. 95%) ††		ESP*	OBS†	EXCESO	RET‡	(I.C. 95%) ††		ESP*	OBS†	EXCESO	RET‡	(I.C. 95%) ††	
Almería	38.06	76	37.94	2.00	1.55	2.45	8.74	15	1.72	6.26	0.85	2.58	18.17	32	13.83	1.76	1.15	2.37
Cádiz	130.28	156	25.72	1.20	1.01	1.39	30.12	33	1.10	2.88	0.72	1.47	61.95	63	1.05	1.02	0.77	1.27
Córdoba	86.37	74	-12.37	0.86	0.66	1.05	19.90	12	0.60	-7.90	0.26	0.94	40.69	22	-18.69	0.54	0.31	0.77
granada	93.33	63	-30.33	0.68	0.51	0.84	21.54	24	1.11	2.46	0.67	1.56	44.09	42	-2.09	0.95	0.7	1.2
Huelva	51.80	53	1.20	1.02	0.75	1.30	11.93	10	0.84	-1.93	0.32	1.36	24.53	17	-7.53	0.69	0.36	1.02
Jaén	70.91	40	-30.91	0.56	0.39	0.74	16.40	19	1.16	2.60	0.64	1.68	33.44	21	-12.44	0.63	0.36	0.90
Málaga	155.18	234	78.82	1.51	1.31	1.70	35.78	54	1.51	18.22	1.11	1.91	73.36	113	39.64	1.54	1.26	1.82
Sevilla	202.06	132	-70.06	0.65	0.54	0.76	46.59	24	0.52	-22.59	0.31	0.72	95.76	55	-40.76	0.57	0.42	0.73

\* Casos esperados calculados por el método indirecto

† Casos observados

‡ Exceso de tasas

¶ Razón estandarizada de tasas calculada por el método indirecto.

†† Intervalo de confianza del 95 %.

#### **4.4.1.2 Hombres**

En el periodo pre-TARGA, las provincias que más destacaron por presentar mayores tasas a las esperadas fueron Cádiz (con 139 de exceso de tasas o de fallecidos) y Málaga (con 560 de exceso de tasas o de fallecidos) y todas las demás provincias presentan menos tasas de las esperadas (Huelva sin significación estadística).

En el periodo de uso limitado de TARGA, se encontró más variabilidad entre las provincias (intervalos de confianza mayores para las RET) que el periodo pre-TARGA. Destacan nuevamente por presentar mayores tasas a las esperadas, Cádiz (con 42 de exceso de tasas o de fallecidos).

En el periodo TARGA solo aparece Málaga (con 115 de exceso de tasas o de fallecidos) con tasas de mortalidad mayores a las esperadas. Cádiz disminuye la mortalidad con respecto al periodo anterior, presentando tasas de mortalidad por debajo de lo esperado.

Gráfico 13. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para los hombres entre provincias de Andalucía en los tres periodos

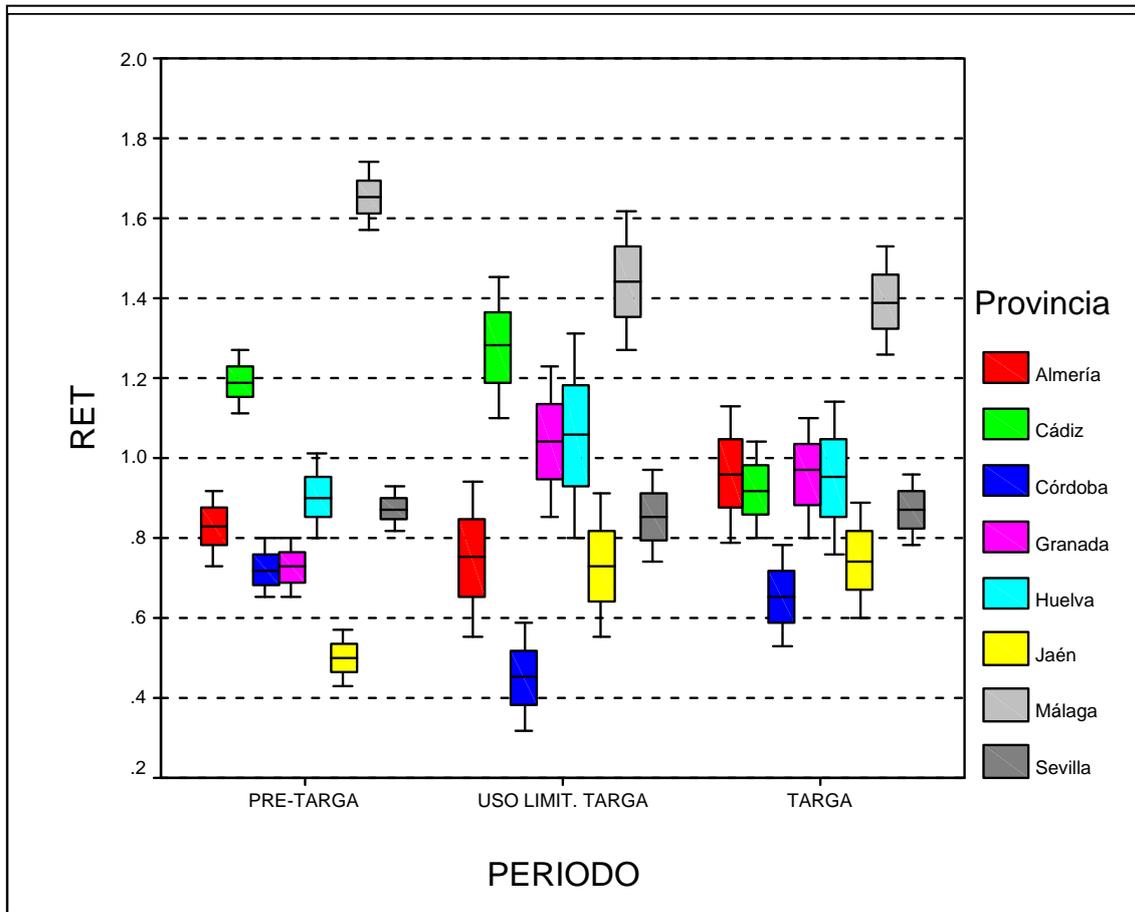


Tabla 34. Variabilidad en las tasas de mortalidad por SIDA para los hombres entre provincias de Andalucía en los tres periodos

PROV.	HASTA EL 96 INCLUSIVE						1997 Y 1998						1999 Y MAS					
	ESP*	OBS†	EXCESO	RET‡	(I.C. 95%) ††		ESP*	OBS†	EXCESO	RET‡	(I.C. 95%) ††		ESP*	OBS†	EXCESO	RET‡	(I.C. 95%) ††	
Almería	355.31	294.00	-61.31	0.83	0.73	0.92	76.47	57.00	-19.47	0.75	0.55	0.94	124.12	119.00	-5.12	0.96	0.79	1.13
Cádiz	720.21	859.00	138.79	1.19	1.11	1.27	153.58	196.00	42.42	1.28	1.10	1.45	248.83	228.00	-20.83	0.92	0.80	1.04
Córdoba	474.86	343.00	-131.86	0.72	0.65	0.80	101.18	46.00	-55.18	0.45	0.32	0.59	163.44	107.00	-56.44	0.65	0.53	0.78
Granada	504.71	366.00	-138.71	0.73	0.65	0.80	107.61	112.00	4.39	1.04	0.85	1.23	173.99	170.00	-3.988	0.977	0.8	1.1
Huelva	293.07	265.00	-28.07	0.90	0.80	1.01	62.40	66.00	3.60	1.06	0.80	1.31	100.97	96.00	-4.97	0.95	0.76	1.14
Jaén	396.86	198.00	-198.86	0.50	0.43	0.57	84.85	62.00	-22.85	0.73	0.55	0.91	137.17	102.00	-35.17	0.74	0.60	0.89
Málaga	860.66	1421.00	560.34	1.65	1.57	1.74	182.80	264.00	81.20	1.44	1.27	1.62	295.37	411.00	115.63	1.39	1.26	1.53
Sevilla	1098.32	958.00	-140.32	0.87	0.82	0.93	234.11	200.00	-34.11	0.85	0.74	0.97	379.12	330.00	-49.12	0.87	0.78	0.96

\* Casos esperados calculados por el método indirecto

† Casos observados

‡ Exceso de tasas

¶ Razón estandarizada de tasas calculada por el método indirecto.

†† Intervalo de confianza del 95 %.

## 4.5 Factores asociados a la mejora del nivel de salud

### 4.5.1 Mujeres

#### Análisis bivariante

Las mujeres UDVP presentaron un peor nivel de salud, es decir, un mayor número de AVP, AVD y AVAD por VIH/SIDA (AVP=29,4, AVD=4,58 y AVAD=34,03) que aquellas que no eran UDVP (AVP=23,4 AVD=3,99 y AVAD=27,43). (tabla 36)

En cuanto al nivel de salud y el lugar de residencia al momento del diagnóstico, ser residente en Córdoba se encontró asociado con mayores años de vida perdidos ( $p=0.036$ ) y con mayores AVAD ( $p=0.039$ ) y ser residente en Málaga se encontró con mayor AVD ( $p=0.020$ ).

Por su parte ser residente en Granada en el momento del diagnóstico se encontró relacionado con menores AVP ( $p<0.001$ ), mayores AVD ( $p=0.020$ ) y menores AVAD ( $p<0.001$ ).

**Tabla 35. Análisis bivariante para las mujeres. Variables cualitativas**

VARIABLE	AVP		AVD		AVAD	
	MEDIA (DS)	Valor p	MEDIA (DS)	Valor p	MEDIA (DS)	Valor p
<b>UDVP</b>						
No	23,44 (27,34)	<0.001	3,99 (3,88)	0,009	27,43 (25,39)	<0.001
Si	29,46 (26,64)		4,58 (4,33)		34,03 (23,97)	
<b>Provincia de residencia</b>						
Jaén	22,44 (26,25)	0,126	4,78 (4,44)	0,347	27,22 (23,61)	0,027
Huelva	30,22 (27,35)	0,252	4,51 (4,39)	0,704	34,73 (24,88)	0,186
Almería	26,97 (27,09)	0,948	4,44 (3,63)	0,723	31,42 (24,92)	0,902
Córdoba	32,06 (26,84)	0,036	3,97 (4,60)	0,393	36,02 (23,96)	0,039
Granada	18,58 (25,27)	<0.001	5,06 (4,10)	0,020	23,63 (23,43)	<0.001
Cádiz	29,48 (27,02)	0,084	4,10 (4,24)	0,331	33,58 (24,63)	0,084
Sevilla	25,14 (27,67)	0,333	4,75 (4,14)	0,111	29,89 (25,24)	0,424
Málaga	28,00 (27,04)	0,300	3,91 (4,02)	0,014	31,91 (24,94)	0,469
<b>Periodo del diagnóstico</b>						
Hasta el 96 inclusive	35,89 (26,40)		4,92 (4,89)		40,81 (22,47)	
1997 y 1998	16,57 (24,35)	<0.001	5,47 (2,77)	0,127	22,04 (21,97)	<0.001
1999 y mas	12,77 (21,48)	<0.001	2,53 (1,90)	<0.001	15,31 (20,54)	<0.001

Una mayor edad al diagnóstico se encontró relacionada con menores años de vida perdidos con la enfermedad, menores años de vida con discapacidad y menores años de vida ajustados por discapacidad. (tabla 37).

**Tabla 36. Análisis bivariante para las mujeres. Variables cuantitativas**

VARIABLE	AVP		AVD		AVAD	
	Coefficiente	Valor p*	Coefficiente	Valor p*	Coefficiente	Valor p*
<b>Edad al diagnóstico</b>	-0,446	<0.001	-0,087	<0.001	-0,533	<0.001

### **Análisis multivariante**

En el análisis multivariante con regresión lineal se encontró un modelo que explicó el 24,5% (R<sup>2</sup>=0,245) del nivel de salud (AVAD) (tabla 5). Un mejor nivel de salud (menores AVAD), se encontró asociado con ser usuario de drogas vía parenteral, la provincia de residencia, estar diagnosticado en el periodo TARGA y tener más edad en el momento del diagnóstico.

**Tabla 37. Análisis multivariante para las mujeres.**

VARIABLE	B	Error típ.	T	Sig.
Constante	44,775	2,609	17,164	,000
<b>UDVP</b>				
No				
Si	2,692	1,181	2,279	,023
<b>PROVINCIA DE RESIDENCIA AL DX</b>				
Granada				
Almería	2,512	2,616	,960	,337
Cádiz	4,829	2,213	2,182	,029
Córdoba	5,681	2,725	2,085	,037
Huelva	4,209	2,976	1,414	,158
Jaén	,429	2,972	,144	,885
Málaga	3,801	2,044	1,860	,063
Sevilla	,784	2,286	,343	,732
<b>Periodo del diagnóstico</b>				
Hasta el 96 inclusive				
1997 y 1998	-17,458	1,745	-10,002	,000
1999 y mas	-22,834	1,396	-16,360	,000
<b>Edad al diagnóstico</b>	-,298	,056	-5,282	,000

a Variable dependiente: avad

#### 4.5.2 Hombres

##### Análisis bivariante

Los hombres UDVP presentaron un peor nivel de salud, es decir, un mayor número de AVP, AVD y AVAD por VIH/SIDA (AVP=31,19, AVD=4,01 y AVAD=35,19) que aquellas que no eran UDVP (AVP=23,78 AVD=3,52 y AVAD=27,30). (tabla 39)

En cuanto al nivel de salud y el lugar de residencia al momento del diagnóstico, ser residente en Huelva ( $p=0.039$ ) y en Cádiz ( $p=0.003$ ) se encontró asociado con mayores AVP y con mayores AVAD ( $p=0.039$ ), ser residente en Almería ( $p=0.030$ ) y en Málaga ( $p=0.010$ ) se encontró relacionado con mayores AVD y ser residente en Huelva ( $p=0.039$ ) y en Cádiz ( $p=0.001$ ). se encontró relacionado con mayores AVAD.

Por su parte ser residente en Granada en el momento del diagnóstico se encontró relacionado con menores AVAD ( $p=0.001$ ).

**Tabla 38. Análisis bivariante para los hombres. Variables cualitativas**

VARIABLE	AVP		AVD		AVAD	
	MEDIA (DS)	Valor p	MEDIA (DS)	Valor p	MEDIA (DS)	Valor p
<b>UDVP</b>						
No	23,78 (22,49)	<0.001	3,52 (3,90)	<0.001	27,30 (20,43)	<0.001
Si	31,19 (23,86)		4,01 (4,06)		35,19 (21,31)	
<b>Provincia de residencia</b>						
Jaén	27,59 (25,05)	0,137	3,86 (3,90)	0,928	31,45 (22,65)	0,097
Huelva	31,78 (23,31)	0,039	3,66 (3,99)	0,241	35,44 (20,91)	0,039
Almería	31,16 (23,50)	0,109	3,51 (3,82)	0,030	34,68 (21,32)	0,168
Córdoba	30,80 (23,97)	0,207	3,81 (4,61)	0,723	34,62 (21,08)	0,173
Granada	26,85 (24,17)	0,002	3,88 (3,95)	0,097	30,73 (22,07)	0,001
Cádiz	31,28 (23,29)	0,003	3,85 (3,96)	0,769	35,13 (20,86)	0,001
Sevilla	25,14 (27,67)	0,333	4,75 (4,14)	0,111	29,89 (25,24)	0,424
Málaga	30,24 (23,36)	0,182	3,69 (3,97)	0,010	33,93 (21,08)	0,150
<b>Periodo del diagnóstico</b>						
Hasta el 96 inclusive	36,28 (21,97)		4,22 (4,61)		40,50 (18,33)	
1997 y 1998	20,81 (22,91)	<0.001	4,67 (3,03)	0,134	25,48 (20,36)	<0.001
1999 y mas	15,18 (21,06)	<0.001	2,42 (1,91)	<0.001	17,60 (20,03)	<0.001

Una mayor edad al diagnóstico se encontró relacionada con menores años de vida perdidos con la enfermedad, menores años de vida con discapacidad y menores años de vida ajustados por discapacidad. (tabla 40).

**Tabla 39. Análisis bivariante para los hombres. Variables cuantitativas**

VARIABLE	AVP		AVD		AVAD	
	Coefficiente	Valor p*	Coefficiente	Valor p*	Coefficiente	Valor p*
<b>Edad al diagnóstico</b>	-0,673	<0.001	-0,075	<0.001	-0,748	<0.001

### Análisis multivariante

En el análisis multivariante con regresión lineal se encontró un modelo que explicó el 25,2% (R<sup>2</sup>=0,252) del nivel de salud (AVAD). Un mejor nivel de salud (menores AVAD), se encontró asociado con ser usuario de drogas vía parenteral, la provincia de residencia, estar diagnosticado en el periodo TARGA y tener más edad en el momento del diagnóstico (tabla 8).

**Tabla 40. Análisis multivariante para los hombres.**

VARIABLE	B	Error típ.	T	Sig.
Constante	52,005	1,331	39,061	,000
<b>UDVP</b>				
No	1			
Si	2,857	,545	5,246	,000
<b>PROVINCIA DE RESIDENCIA AL DX</b>				
Granada	1			
Almería	1,886	1,100	1,714	,086
Cádiz	,585	,873	,670	,503
Córdoba	,045	1,088	,041	,967
Huelva	2,228	1,132	1,969	,049
Jaén	-1,332	1,204	-1,107	,268
Málaga	,460	,810	,568	,570
Sevilla	-2,221	,848	-2,620	,009
<b>Periodo del diagnóstico</b>				
Hasta el 96 inclusive	1			
1997 y 1998	-13,530	,651	-20,774	,000
1999 y mas	-19,954	,556	-35,859	,000
<b>Edad al diagnóstico</b>				
	-,427	,027	-15,603	,000

a Variable dependiente: avad

### 4.6 Análisis coste-utilidad

En el análisis coste-utilidad la mejor alternativa es la que tiene menor carga de enfermedad (AVAD) atribuible al VIH/SIDA a un menor coste (ratio coste-utilidad menor). Se encontró como alternativa más eficiente a las TARGA; frente a las terapias anteriores, el ratio coste/utilidad incremental por AVAD de las TARGA fue de 16500.96 con respecto al pre-TARGA y de 39170.26 para uso limitado de TARGA (tabla 42).

**Tabla 41. Valores de coste-utilidad para las TARGA**

Tratamiento	Costes	Coste Marginal	AVAD	Utilidad Marginal (años de vida perdidos por discapacidad)	Coste/Utilidad	Coste/Utilidad incremental
Pre-TARGA	43448.39	385957.54	40.54	23.39	10717.45	16500.96
Uso limitado de TARGA	78986.63	30458.78	24.93	7.78	3168.34	39170.26
TARGA	48527.85		17.15		2829.61	

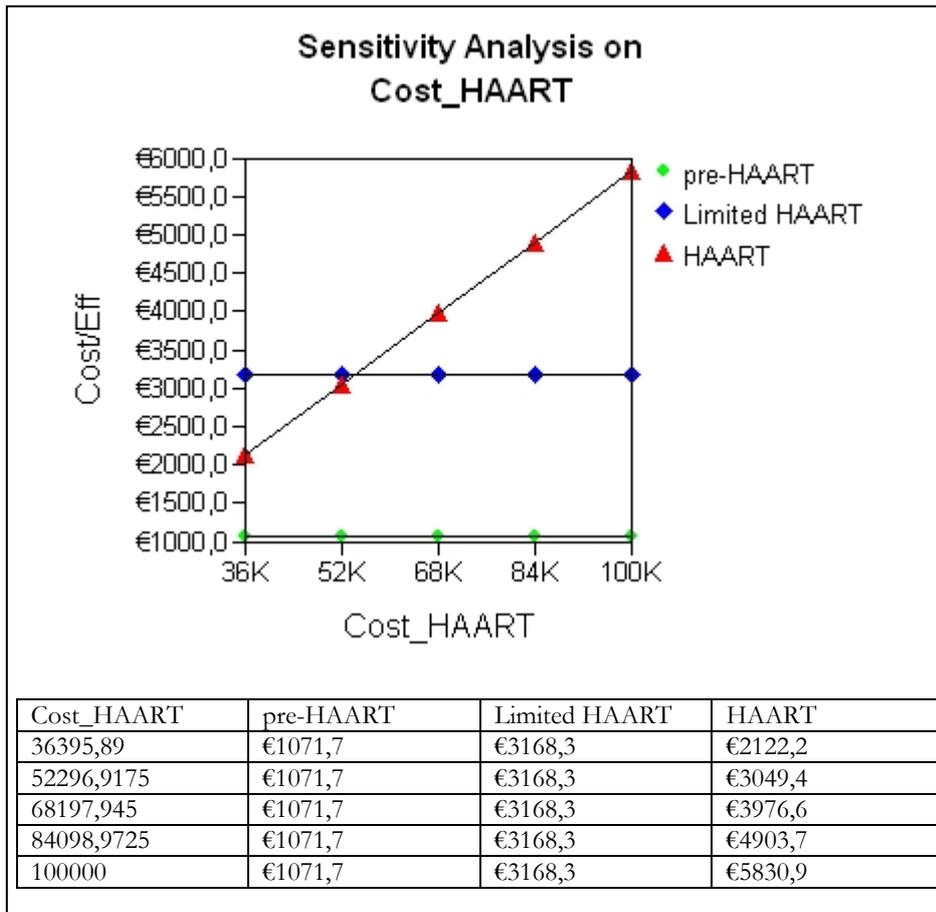
En el análisis de sensibilidad, se han hecho variar los costes de las TARGA y los AVAD, de acuerdo a los valores encontrados en la literatura con variaciones del 25%, tal como se explica en la siguiente tabla.

**Tabla 42. Valores para el análisis de sensibilidad**

Variable	Valor	Mínimo	Máximo
AVAD en el periodo TARGA	17.15	12.86	21.43
Coste TARGA	48527.85	36395.89	60659.81

En el gráfico 14 se describe el análisis de sensibilidad de una vía para el coste de las TARGA, se ha comparado la variación en el indicador de coste-efectividad de las alternativas al hacer variar el coste de las TARGA. Cuando el coste del tratamiento de las TARGA esté por encima de 52296,92 la alternativa seleccionada sería “Uso limitado de TARGA”.

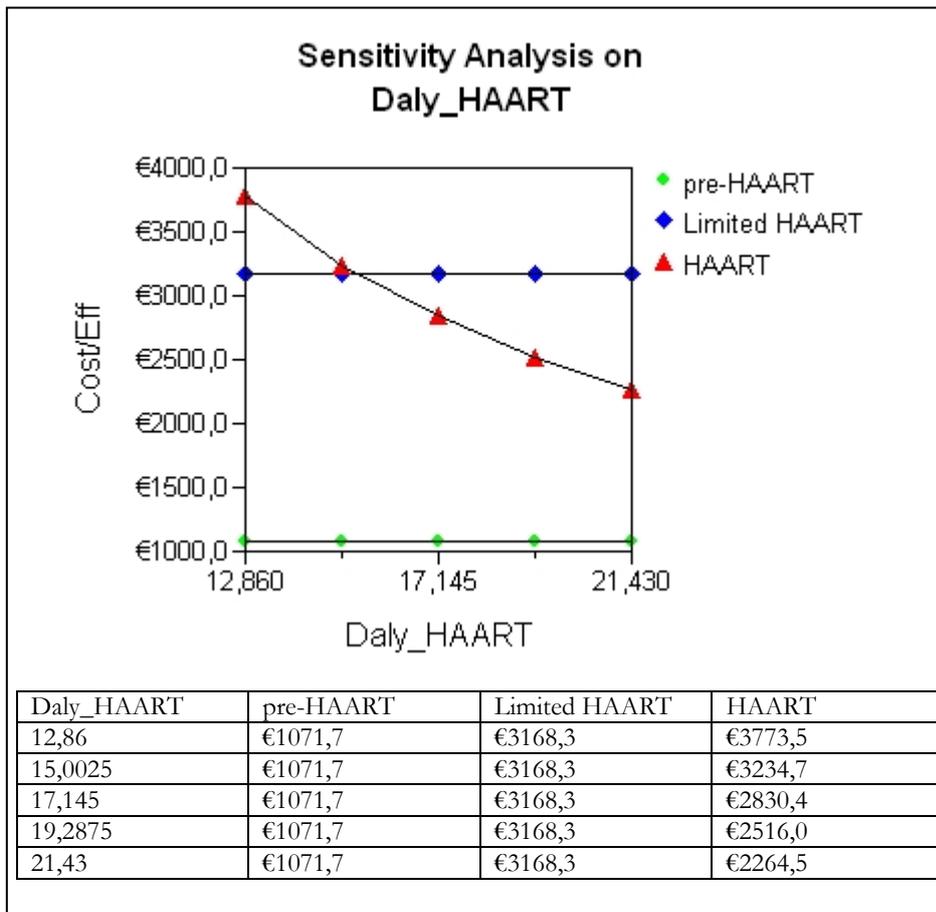
**Gráfico 14. Análisis de sensibilidad de una vía para el coste de las TARGA**



*HAART: TARGA.Terapias antiretrovirales de gran actividad.*

El gráfico 15 describe el análisis de sensibilidad de una vía para los AVAD de las TARGA., comparando la variación en el indicador de coste-efectividad de las alternativas al hacer variar los AVAD de las TARGA. Cuando los AVAD estén por encima de 15,00 la alternativa más coste-efectiva dejaría de ser las TARGA y la seleccionada sería “Uso limitado de TARGA”. (indicador coste-efectividad menor).

**Gráfico 15. Análisis de sensibilidad de una vía para los AVAD de las TARGA**



*HAART: TARGA. Terapias antiretrovirales de gran actividad.*

## **5 Discusión y conclusiones**

Este estudio hace parte de un cuerpo cada vez mayor de la investigación que procura evaluar el efecto de las tecnologías sanitarias en los gastos y en la salud. Se han recopilado y utilizado las diferentes técnicas existentes encontradas que pueden servir para este propósito desde una perspectiva longitudinal. Se ha utilizado como análisis de caso el VIH/SIDA y las tecnologías desarrolladas para tratarlo, un problema de salud bastante relevante desde la salud pública y desde la economía, que no había sido estudiado antes en España desde esta perspectiva.

Este trabajo tiene la virtud de utilizar un dilatado periodo de tiempo (21 años) y una exhaustiva base de datos de todos los casos diagnosticados en la región de Andalucía. Constituye el único trabajo de estas características realizado en la región y a nivel internacional existen pocos estudios con estas características de longitudinalidad e integralidad.

## ***5.1 Limitaciones y otros aspectos relacionados con la metodología***

### **5.1.1 Los años de vida ajustados por discapacidad**

“Los años de vida ajustados por discapacidad” tiene varias limitaciones. A continuación se explican las más relevantes, cómo se han modulado y cómo pueden haber afectado las conclusiones de este estudio.

**1) La esperanza de vida.** El estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, para el cálculo de los AVAD se suele utilizar una esperanza de vida estándar “ideal y única” aunque sea aplicado para hombres y mujeres y diferentes áreas geográficas (países), lo cual implica obviar características demográficas y particularidades propias de cada zona (Bowie 1998).

En este estudio se han utilizado datos de tablas de vida calculados para España por el INE individualmente para hombres y para mujeres y se han analizado áreas geográficas similares en composición demográfica (las provincias andaluzas), con lo cual las diferencias se han atenuado.

**2) Pesos según la edad.** El debate respecto a los pesos según la edad que se utilizan para el cálculo de los AVAD, se centra en el hecho de cuestionar la base conceptual para no ponderar por edad; es decir, no es lo mismo perder 5 años de vida por muerte prematura o por discapacidad a los 40 años de edad que a los 80 años. En defensa de los AVAD, algunos (Anand 1997) afirman que hay un valor “universal” de un año de vida que debería ser común a toda la población y que decidir la asignación de recursos valorando más algunas edades que otras, entrañaría dilemas éticos. Además, si se pondera por edad, habría que ponderar también por otros factores tales los roles sociales (como la ocupación o la productividad), u otros como el nivel de renta. Tsuchiya (1999) estudió la posibilidad de incluir los pesos por edad en los AVAD a través de una revisión sistemática de la literatura, concluyendo que la evidencia es limitada para adoptar pesos para las edades en el cálculo de los mismos y no se han encontrado medidas válidas para asignar una tasa apropiada de ajuste.

### **3) Asignación de los pesos por discapacidad.**

En tercer lugar está la asignación de los pesos por discapacidad, la valoración de los pesos se suele construir a partir del método del “intercambio personal” (PTO, Person Trade Off) a través de expertos. Para ponderar la preferencia del estado de salud sometido a consideración (Génova 2002). Las críticas sobre este método refieren que no resulta totalmente claro que las valoraciones de la discapacidad efectuadas por los profesionales sean más válidas que, por ejemplo, que las de las personas que han sufrido el problema de salud en su propia carne o en sus familiares próximos (Nord 2000). Sin embargo, en el caso concreto del VIH/SIDA, los valores presentados por los expertos coinciden con los manifestados por los pacientes. En este estudio se han utilizado los pesos del estudio de “Disability weights for diseases in the Netherlands” (Schwarzinger (2003)) que corresponden específicamente a la población Española.

## **5.1.2 Falacia ecológica**

Hay que mencionar que el objetivo 4 (variabilidad entre las provincias) se ha utilizado un diseño ecológico, con lo cual, no es posible realizar imputaciones causales a nivel individual, dado que se han utilizado datos agregados. Por ejemplo, si se encuentra que la

población de Almería tiene mayores tasas de mortalidad, no puede descartarse que éstas sean ocasionadas por un grupo específico, así que la afirmación de que “Una persona con SIDA que vive en Almería aumenta su riesgo de muerte” sería falsa.

### **5.1.3 Análisis de cambios en las tendencias**

Los modelos de regresión joinpoint se han utilizado fundamentalmente para modelizar los cambios dinámicos en las tendencias en la epidemiología del cáncer (Ries 2000). En este estudio se ha utilizado esta misma aproximación para describir los cambios en las tendencias de la incidencia y la mortalidad del VIH/SIDA, siguiendo algún trabajo precursor (Giovanetti 2004). Sin embargo, este enfoque presenta como limitación más importante que en el cálculo de los PCA el método asume que los cambios son constantes en el tiempo. Esta hipótesis no siempre es correcta, lo que puede ocasionar problemas de comparabilidad con otros trabajos realizados con los mismos datos pero en períodos diferentes (Howe 2001).

### **5.1.4 Variabilidad entre áreas**

Una objeción habitual a la relevancia de las discrepancias observadas entre áreas en los patrones de enfermedad y de práctica clínica., se funda en asumir que las diferencias responden a factores exógenos al sistema sanitario, tales como características culturales y propias de cada región (Márquez-Calderón 2003). La búsqueda y el acceso a la atención sanitaria es una dinámica social compleja, que incluye muchos determinantes, así que es posible que el estudio se confunda por el efecto de otros factores (no incluidos) de la oferta y la demanda (Folland 1990).

### **5.1.5 Variables para el ajuste**

No se disponían de datos clínicos como los niveles de CD4, de Carga Viral o de severidad de la enfermedad, para ajustar por estos parámetros la mortalidad. Si se hubiesen podido incluir estas variables en el modelo de regresión se podría obtener unos parámetros que explicaran en mayor proporción el fenómeno de la mortalidad.

### **5.1.6 Evaluación económica longitudinal**

Los resultados utilizando datos históricos observacionales son de gran valor para evaluar los efectos de las nuevas tecnologías. Los ensayos clínicos con asignación aleatoria todavía se consideran el patrón oro para determinar relaciones causales, sin embargo, no todas las preguntas sobre nuevos tratamientos se pueden analizar con experimentos debido a diversas consideraciones u otros factores del coste (Raffi 2001).

Así, los investigadores deben confiar cada vez más en de observación datos y modelos estadísticos no-experimentales para evaluar las ventajas de los nuevos tratamientos del cuidado médico (Beck 2004).

## **5.2 Discusión de los resultados**

### **5.2.1 Incidencia de SIDA.**

Las tasas de incidencia de SIDA encontradas son similares las que presenta la totalidad de España en los periodos estudiados, tanto para los hombres como para las mujeres (Centro Nacional de Epidemiología 2007).

En relación a los aspectos dinámicos, la tendencia de la incidencia de SIDA en los hombres coinciden con la encontrada en Italia en el periodo de estudio (Giovanetti 2004). Si bien la magnitud encontrada en Italia fue menor, con un aumento del 16% en el primer periodo (en este estudio fue de 40,6%) y una disminución del 28,4% en el segundo periodo (en este estudio fue de 30.12%). La disminución de la incidencia de SIDA en el año 1995 es similar a la encontrada en diferentes estudios en países Europeos utilizando otras metodologías (Wortley 1997, Mocroft 2003, Egger 1997, Castelnuovo 2003). Sin embargo el decremento en la tasa de incidencia de SIDA en Estados Unidos empieza en el año 1994 (Baez-Feliciano 2004). La disminución concuerda temporalmente en ambos casos con la aparición de los fármacos antiretrovirales (En Europa se incorporan en 1995 y en Estados Unidos en 1994).

La incidencia de VIH/SIDA ajustada por edad en las mujeres ha sido menor para todos los años estudiados que la incidencia de los hombres, lo cual coincide con otros estudios efectuados en países de la OCDE (Giovanetti 2004, Fox 2000, CDC 2000, Del Amo 2002). Este patrón se mantenía a nivel global en las primeras etapas de la enfermedad, pero ha ido cambiando en países del tercer mundo, tal como lo ha puesto de manifiesto ONUSIDA en su último informe. En dicho informe se habla de una feminización del VIH/SIDA (ONUSIDA 2006), fundamentalmente en el continente africano y específicamente en la región subsahariana, en donde 57% de los adultos infectados son mujeres y el 75% de los jóvenes portadores son mujeres. En la actualidad son las mujeres quienes han visto multiplicada su cifra pasando a 12 infectadas por cada 10 varones en 2002. ONUSIDA ha explicado este hecho porque las mujeres tienen una vulnerabilidad adicional al VIH/SIDA, por la desigualdad de acceso a los servicios sanitarios y por la vulnerabilidad biológica.

La tendencia de la incidencia de SIDA de las mujeres fue similar a la de los hombres, aunque la disminución de nuevos casos de SIDA se retrasa un año. Si bien un año no parece un periodo de tiempo muy extenso, llama la atención que en Italia (Giovanetti 2004) si se encontrado coincidencia en los periodos de disminución de la incidencia de las mujeres y los hombres.

Dado que no existen diferencias de género en la respuesta al tratamiento ARV (Mrus 2005), este hallazgo podría explicarse fundamentalmente por tres causas. En primer lugar, la penetración tardía del VIH/SIDA de las mujeres con respecto a los hombres, que ocasionaría mayores tasas de VIH y por tanto mayores tasas de SIDA en periodos posteriores a las de los hombres. En segundo lugar a la posible diferencia en la progresión de la enfermedad en las mujeres, aunque este hito no esta claro (Shah 2000). Finalmente, las diferencias en las tendencias podrían explicarse por discrepancias en las prácticas de los profesionales sanitarios efectuadas para el tratamiento de los hombres y de las mujeres, dado que en diferentes contextos se ha evidenciado la disparidad de géneros en cuanto a la prescripción del TARGA (Carten 2001). En este caso las mujeres no se beneficiarían de igual manera de las TARGA y se pospondría el impacto de las mismas.

### **5.2.2 Tasa de mortalidad**

En cuanto a la mortalidad, la magnitud es similar a la encontrada para la totalidad de España en los periodos estudiados (Centro Nacional de Epidemiología 2007). El patrón de la tendencia de la mortalidad en las mujeres fue similar a la de los hombres, coincidiendo con la aparición de los antiretrovirales.

Sin embargo, al igual que la incidencia, el inicio de la disminución la mortalidad por SIDA se retrasa un año para las mujeres. Asimismo las diferencias se podrían atribuir a la posible diferencia en la progresión de la enfermedad en las mujeres (que no está clara que lo sea) o a un posible sesgo de género en el esfuerzo terapéutico, que en este caso podría corresponder a un comportamiento mas conservador de la práctica de los profesionales en pacientes mujeres frente a los pacientes hombres, en la prescripción de una tecnología emergente como eran los ARV en el año 1995.

La difusión e incorporación a los sistemas sanitarios de las nuevas tecnologías de comprobada efectividad, como lo han sido los ARV y las TARGA, no solo debe ser apoyada por los resultados de la evaluación de la misma, sino que su implantación debe monitorizarse para que todos los grupos sociales se favorezcan por igual de sus beneficios. Si bien, en este estudio no puede afirmarse de manera concluyente que exista una infrautilización de los ARV por la utilización tardía por parte de las mujeres, si que es una hipótesis plausible derivada de los resultados y que ha sido evidenciada en otros trabajos (Carten 2001).

### **5.2.3 Los años de vida perdidos y los años de vida con discapacidad.**

#### **▪ Los AVD y los AVP**

Para los hombres los AVP a causa del VIH/SIDA son detectables a partir del año 1983 y para las mujeres a partir del año 1986, encontrándose una desaceleración del crecimiento a partir del año 1991 y una disminución a partir del año 1996. En un estudio de de la ciudad de Copenhague (Johansen 2005) se encontró también un aumento de un 21% de los años

potenciales de vida perdidos desde 1983 hasta el año 1991 en hombres y una disminución de un 5% en el periodo 1991-1998.

- **Los AVAD**

Para los hombres la carga de enfermedad o AVAD de esta población es detectable a partir del año 1983, en este año los AVAD 206.30. Durante los años siguientes los AVAD continuaron en aumento hasta alcanzar su valor más alto en el año 1996 (34796.23). En los años 1997 y 1998 hubo disminuciones notables en la carga de enfermedad, sin embargo a partir del año 1999 y hasta el año 2003 se ha mantenido cierta estabilidad.

La carga de enfermedad de las mujeres con VIH/SIDA es detectable a partir del año 1986. (72.99), aumentando hasta alcanzar su valor más alto en el año 1997 (34796.23). En el año 1996 hubo una leve disminución y es en el año 1997 donde se encuentra la primera disminución importante en la carga de enfermedad. A partir del año 1999 y hasta el año 2003 se ha mantenido cierta estabilidad en los AVAD de las mujeres.

Al igual que en los hombres, la composición de los AVAD de las mujeres ha variado en el periodo de estudio. En los primeros años el componente más influyente eran los AVP, a partir del año 2002, los AVD representan un porcentaje mayor. Esto significa que se desplaza la carga de enfermedad de la muerte prematura a la discapacidad.

Aunque esta tendencia a la disminución de los AVAD atribuibles al VIH/SIDA es alentadora, esta enfermedad continua representando un problema de salud pública importante. Los años de vida perdidos por muerte prematura disminuyen, pero hay un gran grupo de personas que continúan con la enfermedad toda su vida. En el año 2004 el VIH/SIDA ocupó el cuarto lugar en la lista de enfermedades más mortales a nivel mundial y el tercer lugar considerando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (Foro mundial para la investigación en salud 2005).

#### **5.2.4 Variabilidad en las tasas de mortalidad**

Diferentes trabajos a nivel nacional e internacional han estudiado las tasas de mortalidad por SIDA como parte de la MIPSE (Bares 2005, Manuel 1996, Humblet, 2000, Gaizauskiene 1995, Treurniet 1998, Obiri 2004), sin embargo no se ha encontrado ningún trabajo que analice un periodo de tiempo tan amplio como el que se ha utilizado en este estudio (21 años). Otra aportación a destacar es el hecho de que el análisis de la variabilidad en las tasas de mortalidad ajustadas por edad del SIDA entre regiones se ha efectuado en 3 periodos temporales diferentes, que se corresponden con la disponibilidad del tratamiento ARV. De esta manera, se está controlando por este factor, aislando el efecto que éste pueda tener en la disminución de la mortalidad, lo cual nos ha permitido estudiar las mayores tasas e intuir su relación con acciones prevenibles, ligadas a los comportamientos y hábitos de vida, en los que la vía principal de intervención pasa por el desarrollo de políticas de salud.

Este estudio está sujeto a varias limitaciones. Se trata de un estudio ecológico, con lo cual, no es posible realizar imputaciones causales a nivel individual, dado que se han utilizado datos agregados. Por otra parte, una objeción habitual a la relevancia de las discrepancias observadas entre áreas en los patrones de enfermedad y de práctica clínica, se funda en asumir que las diferencias responden a factores exógenos al sistema sanitario, tales como características culturales y propias de cada región (Márquez-Calderón 2003). La búsqueda y el acceso a la atención sanitaria es una dinámica social compleja, que incluye muchos determinantes, así que es posible que el estudio se confunda por el efecto de otros factores (no incluidos) de la oferta y la demanda (Folland 1990).

Al igual que para otras patologías, se ha encontrado variabilidad en las tasas entre las provincias. Además entre hombres y mujeres.

En las mujeres, Málaga y Almería aparecen de manera consistente en el periodo pre-TARGA, uso limitado de TARGA y TARGA, como las provincias con mayores tasas de mortalidad a las esperadas, Almería destacándose además por tener gran variabilidad dentro de su misma área (intervalo de confianza amplio). En Málaga y en Almería la

transmisión del SIDA por ser UDVP es baja con respecto a las demás, con lo cual parece que en las mujeres, el área de mejora en cuanto al establecimiento de políticas sanitarias para disminuir la mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable por el SIDA se dirige a la prevención de la transmisión sexual de la enfermedad. Sevilla destaca por presentar menores tasas a las esperadas para las mujeres en los 3 periodos, con lo cual se intuye la acción efectiva en la prevención de la enfermedad de esta provincia con respecto a las demás.

Córdoba, por su parte, se distingue por ser la provincia con una mayor mejora en sus tasas con respecto a las demás provincias. Es posible que las políticas sanitarias con respecto a la prevención de la enfermedad sean ahora más efectivas que las campañas efectuadas en otras provincias.

La variabilidad de los hombres es diferente a la de las mujeres, encontrándose únicamente Málaga, con tasas menores a las esperadas para los 3 periodos. Esto señala también como área de mejora, la necesidad del establecimiento de políticas sanitarias efectivas para disminuir la mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable por el SIDA, esto es, la prevención de la transmisión sexual de la enfermedad para los hombres.

No se han encontrado estudios que analicen la variabilidad entre provincias con la misma metodología, de manera separada para hombres y mujeres y para esta patología, con lo cual no se han podido hacer comparativos.

No es posible concluir categóricamente acerca de cuales provincias subutilizan el sistema sanitario (en este caso la prevención), para esto sería necesario identificar en cuales casos no se prestó una asistencia sanitaria adecuada u oportuna a los pacientes, frente a aquellos en los que no se realizó. Esta dificultad está presente en muchos estudios de variabilidad (Marion 1998), los resultados obtenidos son útiles únicamente como indicador grueso para hacer seguimiento a través del tiempo y encontrar patrones consistentes en áreas específicas, las cuales podrían investigarse posteriormente con estudios de base individual para determinar las causas por las cuales hubo subutilización y sobreutilización.

### **5.2.5 Factores asociados a la mejora del nivel de salud**

Se han abordado los modelos de manera independiente para cada sexo, ya que hay debate sobre la existencia de diferencias en los factores que explican los resultados en salud entre los hombres y las mujeres con VIH/SIDA. Basados en factores biológicos, en los primeros estudios sobre las diferencias en el pronóstico de VIH entre los hombres y las mujeres, se afirmó que las mujeres tenían una progresión a SIDA y muerte más lenta que los hombres, no obstante estudios posteriores divergen en sus resultados, y atribuyen las diferencias en el pronóstico a otros factores (Shah 2000). En este estudio, se encontró que los factores que se encontraron relacionados con el nivel de salud en este estudio fueron los mismos para ambos sexos, si bien los riesgos relativos fueron diferentes.

La prevalencia de SIDA en Andalucía se encuentra por debajo de la media española, con 1.23 casos por 1000 habitantes (Bermúdez 2004) y es la CCAA con menor porcentaje de mujeres con VIH/SIDA.

En este estudio ser usuario u usuaria de drogas vía parenteral se encontró relacionada con un peor nivel de salud, siendo esta la categoría de transmisión del VIH/SIDA más común en España (Centro Nacional de Epidemiología 2007). Esta asociación varía según diferentes ámbitos, según se constata en la literatura. Algunos estudios si que han encontrado diferencias entre los UDVP y otras formas de contagio, en la mortalidad y la supervivencia en diferentes periodos, tanto en España como en otros países Europeos (Pérez-Hoyos 2003, García 1999 Porter 2003, Van Astern 2005). Sin embargo también hay otros estudios que no han hallado tales diferencias (Mocroft 2002).

La falta de información, la exclusión y la discriminación que sufren UDVP seropositivos (ONUSIDA 2006), conlleva a que la adherencia a la terapia antirretroviral algunas veces sea "inaceptablemente baja" entre los consumidores de drogas. El especial entorno sociocultural y la coexistencia con toxicomanías con infección por VIH dificultan los seguimientos y su correcta adherencia, lo que compromete la eficacia y genera resistencias (Tornero 2004) y por tanto la calidad de vida y el nivel de salud.

Las diferencias entre el nivel de salud explicado por la provincia de residencia en la que se haya diagnosticado el caso podría explicarse por las diferencias en la práctica clínica de los

diferentes centros, si bien no puede descartarse patrones culturales de acceso a los servicios sanitarios.

Estar diagnosticado en periodos con disponibilidad de TARGA (1997 y 1998, 1999 y mas) ha supuesto un mejor nivel de salud en las personas con VIH/SIDA. Lo cual representa la efectividad del tratamiento. En la literatura se ha constatado que las TARGA son más efectivas que las tecnologías anteriores en la mayoría de los estudios (Messori 1997, Anis 2000, Miners 2001, Freedberg 2001).

El estudio tiene como limitación que no se han incluido datos clínicos como los niveles de CD4, de Carga Viral o de severidad de la enfermedad, adherencia al tratamiento o coinfecciones para ajustar la mortalidad por estos parámetros. Para futuras investigaciones, se recomienda incluir estos datos para constatar los resultados de este estudio.

Los avances del tratamiento para el VIH/SIDA han supuesto para los pacientes, una mayor supervivencia y una calidad de vida limitada, con una carga de enfermedad considerable. Los sistemas sanitarios tienen el reto de proveer la atención sanitaria necesaria para las personas con VIH/SIDA, proporcionando el tratamiento disponible y facilitando el acceso a toda la población. De esta manera se lograría que los factores extrínsecos a la situación clínica del paciente, tales como la provincia de diagnóstico o ser UDVP no se encuentren como factores relacionados con la carga de enfermedad.

### **5.2.6 Coste-utilidad de las TARGA**

Las TARGA resultó una tecnología eficiente en Andalucía, con un coste/utilidad incremental por AVAD de € 16500.96 con respecto al pre-TARGA. Este valor es mayor al encontrado por Beck en Canadá (€12974.92), pero menor al encontrado por Duggan (€ 18715.89) en Estados Unidos.

En España se considera una tecnología eficiente cuando está por debajo de los € 30.000 (Sacristán 2004).

### **5.3 Recomendaciones para futuras investigaciones.**

#### **5.3.1 En cuanto a la temática abordada y la metodología utilizada**

Como se ha mencionado, el cambio tecnológico es la variable de mayor impacto en el aumento del gasto sanitario y su estudio es importante porque es el más controlable con una incorporación adecuada de las nuevas tecnologías de comprobada efectividad al sistema sanitario. Este trabajo proporciona un ejemplo de cómo los datos administrativos se pueden utilizar para estimar heterogeneidad en la utilización y en los efectos del de un tratamiento. Pocos esperarían que cualquier tratamiento tuviera efectos uniformes en todas las poblaciones, sin embargo es difícil hacer predicciones sobre cómo se incorpora, se difunde y se actúa frente a un problema de salud y una tecnología sanitaria en una un grupo de población determinado.

#### **5.3.2 En cuanto a la utilización de antiretrovirales**

Los beneficios de las TARGA son indudables, como lo son los elevados gastos que generan en la farmacia hospitalaria suponiendo en el ámbito hospitalario el 21,5% del total. El especial entorno sociocultural y la coexistencia con toxicomanías de muchos pacientes con infección por VIH dificultan los seguimientos y su correcta adherencia, lo que compromete la eficacia y genera resistencias (Tornero 2004).

El entusiasmo los indudables beneficios de la TARGA que sin duda resultan costo-efectivos, debe dejar paso a la reflexión sobre los medios para racionalizar el coste, también en el tratamiento antirretroviral. El abordaje de estrategias para evaluar y mejorar la adherencia al tratamiento y para llegar a las poblaciones con un peor acceso a los servicios sanitarios, entre otras medidas, podría reducir el porcentaje de gasto económico poco eficaz. Se requerirían estudios específicos que exploraran en detalle estos grupos más vulnerables que no se benefician adecuadamente de las nuevas tecnologías. Asimismo como estudiar la sobreutilización por la no adecuación a las guías terapéuticas, Por ejemplo, Tornero (2004) ha encontrado que en un centro de Madrid, solo un 60 % del gasto económico en antirretrovirales se administra a pacientes en los que la indicación es incuestionable y alcanzan el objetivo terapéutico de suprimir la carga viral.

## 5.4 Conclusiones

1. La incidencia de VIH/SIDA de las mujeres aumentó en el período 1983-1996 con un PCA estimado de 26,4% y para el período 1996-2003 se encontró una disminución de un 37.04% ( $p < 0.001$ ). Por su parte, la incidencia de VIH/SIDA para los hombres aumentó en el período 1983-1995 con un PCA estimado de 40,6% y para el período 1995-2003 se encontró una disminución de un 30.12%.
2. La tasa de mortalidad por VIH/SIDA de las mujeres presentó un aumento de un 70,4% en el periodo 1983-1991, seguido por una desaceleración en el aumento del 24,4% en 1991-1996% y una disminución del 38,1% en el periodo 1996-2003. Para los hombres, se encontró un aumento de un 60,2% en el periodo 1983-1991, seguido por una desaceleración en el aumento del 17,3% en 1991-1995% y una disminución del 24,0% en el periodo 1995-2003.
3. Los AVAD por VIH/SIDA en las mujeres aumentaron un 66% en el periodo 1983-1994 y una disminución de los mismos en el periodo 1994-1997 de un 2%. Los AVAD en los hombres aumentaron un 100.22% en el periodo 1983-1992 y disminuyeron en el periodo 1992-1997 de un 9%.
4. Se ha encontrado variabilidad en las tasas entre las provincias, entre los periodos estudiados (antes de las TARGA, uso limitado de TARGA y TARGA) y entre los hombres y las mujeres, con menos provincias que presentan tasas menores a las esperadas para los 3 periodos .
5. Un mejor nivel de salud (carga de enfermedad), se explicó por no ser usuario de drogas vía parenteral, la provincia de residencia (Granada), estar diagnosticado en el periodo TARGA, tener más edad en el momento del diagnóstico y tener unos mayores costes de tratamiento.
6. Las TARGA resultó una tecnología eficiente en Andalucía, con un coste/utilidad incremental por AVAD de € 16500.96 con respecto al pre-TARGA

## **6 BIBLIOGRAFIA**

- Aalen OO, Farewell VT, De Angelis D, Day NE, Gill ON. (1997). A Markov model for HIV disease progression including the effect of HIV diagnosis and treatment. application to AIDS prediction in England and Wales. *Stat Med*, 16 (19). 2191-2210.
- Alioum A, Leroy V, Commenges D, Dabis F, Salamon R. Effect of gender, age, transmission category, and antiretroviral therapy on the progression of human immunodeficiency virus infection using multistate Markov models. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. (1998). *Epidemiology*. 9 (6). 605-612.
- Alves MT, Silva AA, Nemes MI, Brito LG. (2003). Trends in AIDS incidence and mortality in Brazil, 1985 to 1998. *Rev Saude Publica*. 37(2). 177-182.
- Amundsen EJ, Aalen OO, Stigum H, Eskild A, Smith E, Arneborn M et al. (2000). Back-calculation based on HIV and AIDS registers in Denmark, Norway and Sweden 1977-95 among homosexual men. estimation of absolute rates, incidence rates and prevalence of HIV. *J Epidemiol Biostat*. 5 (4). 233-243.
- Anand D, Hanson K (1997). Disability-adjusted life years: a critical review. *J Health econ*. 16 (6). 685-702.
- Anderson G, Hussey PS. (2001). Comparing health system performance in OECD countries. Organization for Economic Cooperation and Development. *Health Aff (Millwood)*. 20(3). 219-232
- Anis AH, Hogg RS, Wang XH, Yip B, Palepu A, Montaner JS et al. (1998). Modelling the potential economic impact of viral load-driven triple drug combination antiretroviral therapy. *Pharmacoeconomics*. 13(6). 697-705.
- Antoñanzas F en Sacristán J A, Badía X y Rovira J (1995). Farmacoeconomía: Evaluación Económica de Medicamentos. Madrid: Editores Médicos.
- Badfa X, Rovira J. (1994). Evaluación Económica de Medicamentos: un instrumento para la toma de decisión en la practica clínica y política sanitaria. Madrid: Du Pont Pharma.
- Baez-Feliciano DV, Thomas JC, Gomez MA, Miranda S, Fernandez DM, Velazquez M et al. (2005). Changes in the AIDS epidemiologic situation in Puerto Rico following health care reform and the introduction of HAART. *Rev Panam Salud Publica*. 17(2).92-101.
- Bastos FI, Barcellos C. (1995). The social geography of AIDS in Brazil. *Rev Saude Publica*. 29(1).52-62.

- Beck EJ, Mandalia S, Gaudreault M, Brewer C, Zowall H, Gilmore N et al. (2004). The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991-2001. *AIDS*. 18(18). 2411-2418.
- Beck EJ, Whitaker L, Kennelly J, McKeivitt C, Wadsworth J, Miller DL, Easmon C, Pinching AJ, Harris JR. (1994). Changing presentation and survival, service utilization and costs for AIDS patients. insights from a London referral centre. *AIDS*. 8(3).379-84.
- Bermúdez-Tamayo C, Marquez-Calderon S, Rodriguez del Aguila MM, Perea-Milla Lopez E, Ortiz Espinosa J. (2004). Organizational characteristics of primary care and hospitalization for to the main ambulatory care sensitive conditions. *Aten Primaria*..33(6).305-11.
- Bermúdez MP, Teva I. (2004). Situación Actual del SIDA en España: Análisis de las diferencias entre comunidades Autónomas. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 4 (3). 553-570.
- Bernal, E. (2005). El atlas VPM. *Atlas VPM* . 1(1).3-4.
- Betz ME, Gebo KA, Barber E, Sklar P, Fleishman JA, Reilly ED, Christopher MW. (2005). HIV Research Network. Patterns of diagnoses in hospital admissions in a multistate cohort of HIV-positive adults in 2001. *Med Care*..43(9 Suppl).III3-14.
- Blacker J. (2004). The impact of AIDS on adult mortality. evidence from national and regional statistics. *AIDS*. 18 Suppl 2.S19-S26.
- Bowie C. (1998). *The south and west DALYs project: Developing a powerful tool for health care planning*. Somerset health authority.
- Bowling A. (1997). *Research methods in health: investing health and health services*. Open University press.
- Bozzette SA, Joyce G, McCaffrey DF, Leibowitz AA, Morton SC, Berry SH et al. (2001). Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 344(11).817-823.
- Briggs. 1995Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health economics*. 4. 355-371.
- Brito AM, Castilho EA, Szwarcwald CL. (2005). Regional patterns of the temporal evolution of the AIDS epidemic in Brazil following the introduction of antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis*. 2005 Feb.9(1).9-19.

- Carten M, Puvirenti J, Sarazine J, y cols. Gender differentials in hospitalized patients with HIV. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 309.
- Castelnovo B, Chiesa E, Rusconi S, Adorni F, Bongiovanni M, Melzi S, Cicconi P, Tordato F, Meroni L, Bini T, d'Arminio Monforte A. (2003). Declining incidence of AIDS and increasing prevalence of AIDS presenters among AIDS patients in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*22(11).663-9.
- Castilla J, de la Fuente L. (2000). [trends in the number of human immunodeficiency virus infected persons and AIDS cases in Spain. 1980-1998. *Med Clin (Barc).* 115(3).85-9.
- Castilla J, Garcia-Puente E. (1995). The AIDS epidemic among Spanish women. *Int J Epidemiol.*24(3).619-24.
- Castilla J, Gutierrez Rodriguez A, Sendra Gutierrez JM, Garcia Puente E. (1994). Estimation of AIDS morbidity and mortality in Spain. *Rev Sanid Hig Publica (Madr).* 68(1).179-85.
- CDC. (1998). Years of healthy life—selected states, United States, 1993–1995. *The Journal of the American Medical Association.* 279(9). 649.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2000). HIV/AIDS among men who have sex with men and inject drugs--United States, 1985-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 49(21).465-70.
- CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA (2007) Consultado 29-09-2007 de [http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS\\_Informe\\_junio\\_2007.pdf](http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/pdf/SPNS_Informe_junio_2007.pdf)
- Chan KC, Wong KH, Lee SS. (2006). Universal decline in mortality in patients with advanced HIV-1 disease in various demographic subpopulations after the introduction of HAART in Hong Kong, from 1993 to 2002. *HIV Med.* 7(3).186-92.
- Collier A.C., et al. (1996). “Treatment of Human Immunodeficiency Virus Infection with Saquinavir, Zidovudine, and Zalcitabine,” *The New England Journal of Medicine.* 334(16). 1011-7.
- Cook JA, Cohen MH, Grey D, Kirstein L, Burke J, Anastos K, Palacio H, Richardson J, Wilson TE, Young M. (2002). Use of highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV-seropositive women. *Am J Public Health.* 92(1).82-7.

- Crum NF, Riffenburgh RH, Wegner S, Agan BK, Tasker SA, Spooner KM, Armstrong AW, Fraser S, Wallace MR. (2006). On Behalf of the Triservice AIDS Clinical Consortium. Comparisons of Causes of Death and Mortality Rates Among HIV-Infected Persons. Analysis of the Pre-, Early, and Late TARGA (Highly Active Antiretroviral Therapy) Eras. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 41(2).194-200.
- Cutler D, McClellan M, Newhouse JP. (2000). How Does Managed Care Do It?. *The RAND Journal of Economics*. 31 (3). 526-548
- Cutler D, Meara E. (1999). The Concentration of Medical Spending. An Update. *NBER Working Paper*. 7279.
- Cutler D, Richardson E, Keeler TE, Staiger D. (1997). Measuring the Health of the U.S. Population. Brookings Papers on Economic Activity. *Microeconomics*. 217-282
- Cutler D, Richardson E. (1998). The Value of Health. 1970-1990. *The American Economic Review*. 88 (2). 97-100.
- Danner, S.A. , et al. (1995). A Short-Term Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Ritonavir, an Inhibitor of HIV-1 Protease. European-Australian Collaborative Ritonavir Study Group. *The New England Journal of Medicine*. 333(23). 1528-33.
- Darbyshire J, Foulkes M, Peto R, Duncan W, Babiker A, Collins R, Hughes M, Peto T, Walker A. (2000). Zidovudine (AZT) versus AZT plus didanosine (ddI) versus AZT plus zalcitabine (ddC) in HIV infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*.(3).CD002038.
- D'Arminio MA, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A et al. (2005). The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 165(4).416-423.
- De Assis Acurcio F, Puig-Junoy J, Bonolo P, Graças M, Crosland M. (2006). Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Rev Esp Salud Pública*. 80. 41-54.
- Decock RC, Depoorter AM, De Graeve D, Colebunders R. (2001). Direct costs of health care for HIV/AIDS patients in Belgium. *AIDS Care*. 13(6).721-731.
- Del Amo J, del Romero J, Barrasa A, Perez-Hoyos S, Rodriguez C, Diez M et al. (2002). Factors influencing HIV progression in a seroconverter cohort in Madrid from 1985 to 1999. *Sex Transm Infect*. 78(4).255-260.

- Del Rio-Zolezzi A, Liguori AL, Magis-Rodriguez C, Valdespino-Gomez JL, Garcia-Garcia Mde L, Sepulveda-Amor J. (1995). [The HIV/AIDS epidemic and women in Mexico] *Salud Publica Mex.* 37(6).581-91.
- Detels, R., et al., Effectiveness of Potent Antiretroviral Therapy on Time to AIDS and Death in Men With Known HIV Infection Duration. (1998). *Journal of the American Medical Association.* 280(17).1497-1503.
- Di Matteo, 2005. (2005). The macro determinants of health expenditure in the United States and Canada. assessing the impact of income, age distribution and time. *Health Policy.*71(1).23-42.
- Downs AM, Heisterkamp SH, Brunet JB, Hamers FF. (1997). Reconstruction and prediction of the HIV/AIDS epidemic among adults in the European Union and in the low prevalence countries of central and eastern Europe. *AIDS.* 11(5).649-62.
- Drummond M, Stoddart G y Torrance G. (2005). Methods for economic evaluation of health care programmes. Oxford Medical Publications.
- Drummond M. (2004) .Economic Evaluation in Health Care: Is It Really Useful or Are We Just Kidding Ourselves? *The Australian Economic Review.* 37 (1). 3–11.
- Duggan M, Evans WN. (2005). Estimating the impact of medical innovation. the case of hiv antiretroviral treatments. *NBER Working Paper.* 11109.
- Egger M, Hirschel B, Francioli P, Sudre P, Wirz M, Flepp M et al. (1997). Impact of new antiretroviral combination therapies in HIV infected patients in Switzerland. prospective multicentre study. Swiss HIV Cohort Study. *BMJ.* 315(7117).1194-1199.
- Feldman, R. y Dowd, B. (2003). A New Estimate of the Welfare Loss of Excess Health Insurance. *American Economic Review,* 81, 297-301.
- Fleishman JA, Gebo KA, Reilly ED, Conviser R, Christopher Mathews W, Todd Korthuis P, Hellinger J, Rutstein R, Keiser P, Rubin H, Moore RD. (2005). HIV Research Network. Hospital and outpatient health services utilization among HIV-infected adults in care 2000-2002. *Med Care.* 43(9 Suppl).III40-52.
- Florida, M., et al.. (2005). HIV-Related Morbidity and Mortality in Patients Starting Protease Inhibitors in Very Advanced HIV Disease (CD4 count of < 50 cells/microL). An Analysis of 338 Clinical Events from a Randomized Clinical Trial,” *HIV Medicine.* 3(2). 75-84.

- Folland S, Stano M. (1990). Small area variations. A critical review of propositions, methods, and evidence. *Med Care Review*.47.419-465.
- Fonseca MG, Szwarcwald CL, Bastos FI. (2002). A sociodemographic analysis of the AIDS epidemic in Brazil, 1989-1997. *Rev Saude Publica*.36(6).678-85.
- Fonseca MG, Travassos C, Bastos FI, Silva Ndo V, Szwarcwald CL. (2003). [Social distribution of AIDS in Brazil, according to labor market participation, occupation and socioeconomic status of cases from 1987 to 1998]. *Cad Saude Publica*. 19(5).1351-63.
- Fordyce EJ, Blum S, Shum R, Singh TP, Chiasson MA, Thomas P. (1995). The changing AIDS epidemic in New York City. a descriptive birth cohort analysis of AIDS incidence and age at diagnosis. *AIDS*. 9(6).605-10.
- Foro Mundial para la investigación en Salud. . Consultado el 3-4-2006, de [http://www.globalforumhealth.org/Site/000\\_Home.php](http://www.globalforumhealth.org/Site/000_Home.php)
- Foucault M. (1966). EI nacimiento de la clínica. una arqueología de la mirada médica. México: Editorial Siglo XXI,
- Fox R, Gourlay Y. (2000). The impact of highly active antiretroviral combination therapy in HIV infected patients in Glasgow. *Health Bull (Edinb)*. 58(4).309-315.
- Fox-Rushby JA. (2003). *Disability Adjusted Life years (DALYS) for decision-making, an overview of the literature*. London: Office of health economics.
- Freedberg KA, Losina E, Weinstein MC, Paltiel AD, Cohen CJ, Seage GR et al. (2001). The cost effectiveness of combination antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med*. 344(11).824-831.
- Gálvez AM. (2004). “La evaluación económica en salud en cuba. instrumento para la toma de decisiones”. Tesis doctoral. Escuela nacional de salud pública de la Habana.
- Gange SJ, Barron Y, Greenblatt RM, Anastos K, Minkoff H, Young M, Kovacs A, Cohen M, Meyer WA, Munoz A. (2002). Women's Interagency HIV Study Collaborative Study. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected women. *J Epidemiol Community Health*. 56(2).153-9.
- Garcia dLH M, Ruiz I, Perez-Hoyos S, Hernandez I (2003). Health services utilization according to gender in a cohort of intravenous drug users infected with HIV. *Med Clin (Barc)*. 120(13).489-93.

- Garcia dIH, Ferreros I, del Amo J, Garcia dO, Perez HS, Muga R et al. (2004). Gender differences in progression to AIDS and death from HIV seroconversion in a cohort of injecting drug users from 1986 to 2001. *J Epidemiol Community Health*. 58(11).944-950.
- Garcia dO, Cayla JA, Brugal MT, Galdos H, Jansa JM, Clos R. (1999). [The evolution of AIDS mortality and survival in Barcelona (1981-1997)]. *Med Clin (Barc)* 113(5).169-170.
- Gardner LI, Holmberg SD, Moore J, Arnsten JH, Mayer KH, Rompalo A, Schuman P, Smith DK. (2002). HIV Epidemiology Research Study Group. Use of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected women. impact of HIV specialist care. 8. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1.29(1).69-75.
- Gebo KA, Chaisson RE, Folkemer JG, Bartlett JG, Moore RD. (1999). Costs of HIV medical care in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 13(8).963-969.
- Gebo KA, Diener-West M, Moore RD. (2001). Hospitalization rates in an urban cohort after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 27(2).143-152.
- Gelijns A, Rosenberg N. (1994). The dynamics of technological change in medicine. *Health Aff (Millwood)*.13(3).28-46.
- Génova R, Pereira J. (2002). *Estudio monográfico: las expectativas de salud*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad Y Consumo.
- GESIDA 2003. *Mejora de la adherencia al tratamiento antirretroviral*. Consultado el 3-4-2006, de [http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc\\_Adherencia%20al%20tratamiento.pdf](http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Adherencia%20al%20tratamiento.pdf)
- GESIDA 2005. *Recomendaciones de GESIDA/plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana* Consultado el 3-4-2006, de <http://www.gesidaseimc.com/documentos/pdf/Recomendaciones-TAR-GESIDA-PNS.pdf>.
- Giovannetti L, Crocetti E, Chellini E, Martini A, Balocchini E, Costantini AS. (2004). Temporal trends in AIDS incidence and mortality in Tuscany (1987-2000)]. *Epidemiol Prev*. 28(2).100-106.

- Gold MR, Stevenson D, Fryback DG. (2002). HALYS and QALYS and DALYS, Oh My: similarities and differences in summary measures of population *Health. Annu Rev Public Health.* 23. 115-134.
- Guihenneuc-Jouyaux C, Richardson S, Longini IM, Jr (2000). Modeling markers of disease progression by a hidden Markov process. application to characterizing CD4 cell decline. *Biometrics.* 56(3).733-741.
- Hall et al. Determinants of Progression to AIDS or Death After HIV Diagnosis, United States, 1996 to 2001. *AEP* Vol. 16, No. 11 November 2006. 824–833.
- Hamers FF, Batter V, Downs AM, Alix J, Cazein F, Brunet JB. (1997). The HIV epidemic associated with injecting drug use in Europe. geographic and time trends. *AIDS.*11(11).1365-74.
- HIV Research Network. Hospital and outpatient health services utilization among HIV-infected patients in care in 1999. (2002). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 30(1).21-6.
- HIV Surrogate Marker Collaborative Group. (2000). Human immunodeficiency virus type 1 RNA level and CD4 count as prognostic markers and surrogate end points. a meta-analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 16(12).1123-33.
- Hogg, R.S., et al. (2001). Rates of Disease Progression by Baseline CD4 Cell Count and Viral Load After Initiating 'Triple-Drug' Therapy *The Journal of the American Medical Association.* 286(20). 2597-9.
- Holtgrave DR. (2005). Causes of the decline in AIDS deaths, United States, 1995-2002. prevention, treatment or both? *Int J STD AIDS* 16(12).777-781.
- Instituto Nacional de Estadística (2006). Encuesta de morbilidad hospitalaria. Consultado 5-04-2006, de <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>.
- Johansen JD, Smith E, Juel K, Rosdahl N. (2005). The AIDS epidemic in the city of Copenhagen, Denmark. potential years of life lost and impact on life expectancy. *Scand J Public Health.* 33(3).222-7.
- Johnston (1999) . The economic impact of diabetes. *Diabetes care.* 21 (3). C7-10.
- Katz S, Branch LG, Branson MH. (1983). Active life expectancy. *New England Journal of Medicine.* 309(20). 1218–1224.
- Keiser P, Nassar N, Kvanli MB, Turner D, Smith JW, Skiest D. (2001). Long-term impact of highly active antiretroviral therapy on HIV-related health care costs. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 27(1).14-19.

- Klein MB, Willemot P, Murphy T, Lalonde RG. (2004). The impact of initial highly active antiretroviral therapy on future treatment sequences in HIV infection. *AIDS*. 18(14).1895-1904.
- Kohli R, Lo Y, Howard A, Buono D, Floris-Moore M, Klein R et al. (2005). Mortality in an Urban Cohort of HIV-Infected and At-Risk Drug Users in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis*. 41(6).864-72.
- Krentz HB, Auld MC, Gill MJ. HIV Economic Study Group. (2003). The changing direct costs of medical care for patients with HIV/AIDS, 1995-2001. *CMAJ*. 169(2).106-10.
- Lauer JA, Knox Lovell CA, Murray CJ, Evans DB. (2004). World health system performance revisited: the impact of varying the relative importance of health system goals. *BMC Health Serv Res*. 4(1).19.
- Le Pen C, Rozenbaum W, Downs A, Maurel F, Lilliu H, Brun C. (2001). Effect of TARGA on health status and hospital costs of severe HIV-infected patients. a modeling approach. *HIV Clin Trials*. 2(2).136-145.
- Lee LM, Fleming PL. (2001). Trends in human immunodeficiency virus diagnoses among women in the United States, 1994-1998. *J Am Med Womens Assoc*. 56(3).94-9.
- Levy A, James D, Johnston KM, Hogg R, Harrigan R, Harrigan BP, Sobolev B, Montaner JS. (2006). The direct costs of HIV/AIDS care. *Lancet Infect Dis*. 6. 171-77.
- Lewden, C., et al., (2001). "Mortality in a Cohort of HIV-Infected Adults Started on a Protease Inhibitor-Containing Therapy. Standardization to the General Population," *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 26(5). 480-2.
- Lohse N, Ladefoged K, Pedersen L, Jensen-Fangel S, Sorensen HT, Obel N. (2004). Low effectiveness of highly active antiretroviral therapy and high mortality in the Greenland HIV-infected population. *Scand J Infect Dis*. 36(10).738-42.
- López Bastida J. Oliva J (2007). Propuesta de estandarización de métodos para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Documento sin publicar*.
- López-Valcárcel B, Pinilla J (2006). The impact of medical technology on health. A longitudinal analysis of ischemic hearth disease. Manuscrito no publicado.
- Lowndes CM, Bastos FI, Giffin KM, Vaz dos Reis AC, d'Orsi E, Alary M. (2000). Differential trends in mortality from AIDS in men and women in Brazil (1984-1995). *AIDS*.14(9).1269-73.

- Magis-Rodríguez C, Rivera-Reyes Mdel P, Gasca-Pineda R, Gutiérrez JP. (2002). HIV/AIDS care and prevention expenditures in Mexico. trends and estimations 1997-2002. *Salud Publica Mex.* 47(5).361-8.
- Marión J. Peiró S, Márquez S, Meneu R. (1998). Variaciones en la práctica médica. Importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc).* 110 (10). 382-390
- Markowitz, M., et al. (1995). A Preliminary Study of Ritonavir, an Inhibitor of HIV-1 Protease, to Treat HIV-1 Infection," *The New England Journal of Medicine.* 333(23). 1534-9.
- Márquez S, Meneu R.. (2003). La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gestión clínica y sanitaria.*, 5 (2). 47-53.
- Márquez-Calderón S, Rodríguez del Águila MM, Perea-Milla E, Ortiz J, Bermúdez-Tamayo C. Factores asociados a la hospitalización por procesos sensibles a cuidados ambulatorios en los municipios. *Gac Sanit* 2003; 17: 360 – 367
- Mathers CD, Murray CJL, Ezzati M, Gakidou E, Salomon JA, Stein C. (2000). Population health metrics: crucial inputs to the development of evidence for health policy. *Population Health Metrics.* 1. 6-12.
- Maynard, A & Panos, K. (2000). Health Economics. An Evolving Paradigm. *Health Economics.* 9. 183-190.
- McNaghten AD, Hanson DL, Dworkin MS, Jones JL. (2003). Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Group. Differences in prescription of antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 32(5).499-505.
- Meara E, White CH, Cutler D. Trends In Medical Spending By Age, 1963–2000. *Health Affairs*, 23, no. 4 (2004). 176-183
- Meneu R. Peiró S. (2004). Eficiencia y despilfarro en la atención sanitaria. A propósito del infarto de miocardio. *Cuad. Econ. Inform. Comercial Esp.* 67. 9-26.
- Meneu, R. (2002). Variabilidad de las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson.
- Messori A, Trippoli S, Vaiani M. (2001). The cost effectiveness of antiretroviral therapy for HIV disease. *N Engl J Med.* 5. 345(1).68.
- Messeri, P., et al., (2003). Antiretroviral Therapy and Declining AIDS Mortality in New York City," *Medical Care.* 41(4). 512-21.

- Miguel L. (2001). Evolución de la calidad de vida en personas infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona.
- Miners AH, Sabin CA, Trueman P, Youle M, Mocroft A, Johnson M et al. (2001). Assessing the cost-effectiveness of HAART for adults with HIV in England. *HIV Med.* 2(1).52-58.
- Mocroft A, Gill MJ, Davidson W, Phillips AN. (2000). Are there gender differences in starting protease inhibitors, HAART, and disease progression despite equal access to care? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 24(5).475-82.
- Mole L, Ockrim K, Holodniy M. (1999). Decreased medical expenditures for care of HIV-seropositive patients. The impact of highly active antiretroviral therapy at a US Veterans Affairs Medical Center. *Pharmacoeconomics.* 16(3).307-315.
- Moore AL, Kirk O, Johnson AM, Katlama C, Blaxhult A, Dietrich M, Colebunders R, Chiesi A, Lungren JD, Phillips AN. EuroSIDA group. (2003). Virologic, immunologic, and clinical response to highly active antiretroviral therapy. the gender issue revisited. *J Acquir Immune Defic Syndr.* .32(4).452-61.
- Moore AL, Sabin CA, Johnson MA, Phillips AN. (2002). Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment. a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* .29(2).197-202.
- Mrus JM, Williams PL, Tsevat J, Cohn SE, Wu AW. Gender differences in health-related quality of life in patients with HIV/AIDS. *Qual Life Res.* 2005; Mar 14(2):479-91
- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, Kumar PN, Mintz L, Wallach FR, Nemo GJ. (2001). Viral Activation Transfusion Study Investigators. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med.*135(1).17-26.
- Murray C, Evans D. (2003). Health Systems Performance Assessment. Debates, Methods and Empiricism. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Consultado el 3-4-2006, de <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562455.pdf>.
- Murray C, Evans D. (2003). Health Systems Performance Assessment. Debates, Methods and Empiricism. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Consultado el 3-4-2006, de <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562455.pdf>.

- Murray C, Salomon JA, Mathers CD, Lopez AD. (2002) *Summary Measures of Population Health Concepts, Ethics, Measurement and Applications*. Ginebra: WHO.
- Murray CJ, Frenk J. (2000). A framework for assessing the performance of health systems. *Bull World Health Organ*. 78(6). 717-731.
- Murray CJL, Lopez AD. (1996). *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press.
- Neumann PJ, Goldie SJ, Weinstein MC. (2000). Preference-based measures in economic evaluation in health care. *Annu Rev Public Health*. 21. 587-611.
- Newhouse J. (1992). Medical Care Costs. How Much Welfare Loss? *The Journal of Economic Perspectives*. 6 (3). 3-21
- Nord E. (2002). Measures of goal attainment and performance in the World Health Report 2000: a brief, critical consumer guide. *Health Policy*. 59(3). 183-191.
- OCDE. (2002) Measuring Up. IMPROVING HEALTH SYSTEM PERFORMANCE IN OECD COUNTRIES. OCDE. Consultado el 12-12-2005 de <http://www.ocde.com>.
- Oliva J, Zozaya, N, Osuna R. (2005). *Measuring Changes in Health Capital*. Barcelona. *Fundació de Estudios de Economía Aplicada (FEDEA)*. Consultado el 4-3-2006, de <ftp://printed.fedea.es/pub/Papers/2005/dt2005-15.pdf>
- Oly de Labry A. (2006). Estado clínico y psicosocial de reclusos VIH positivos en tratamiento con antiretrovirales. Tesis doctoral. Universidad de Granada.
- ONUSIDA. (2006). Informe sobre la epidemia mundial de SIDA. Consultado 7-07-2006 de [http://www.unaids.org/en/HIV\\_data/2006GlobalReport/2006-GR\\_es.asp](http://www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/2006-GR_es.asp).
- Organización Mundial de la Salud. (2001). Rapport sur la Santé en Europe. Dinamarca : OMS.
- Oxford health alliance. (2006). Chronic disease. an economic perspective. Consultado 7-07-2006, de <http://www.oxha.org/initiatives/economics/chronic-disease-an-economic-perspective>.
- Palella, F.J. Jr., et al. (2003)., “Survival Benefit of Initiating Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Persons in Different CD4+ Cell Strata,” *Annals of Internal Medicine*. 138(8). 620–6.

- Paul S, Gilbert HM, Lande L, Vaamonde CM, Jacobs J, Malak S, Sepkowitz KA. (2002). Impact of antiretroviral therapy on decreasing hospitalization rates of HIV-infected patients in 2001. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 18(7).501-6.
- Pauly, MV. (1974). Overinsurance and Public Provision of Insurance. The Roles of Moral Hazard and Adverse Selection. *Quarterly Journal of Economics*. 88. 44-62.
- Perez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, del Romero J, Garcia de Olalla P, Guerrero R, Hernandez-Aguado I. GEMES (Spanish Multicenter Study Group of Seroconverters). (2003). Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters. differences by transmission category. *AIDS*.17(3).353-9.
- Perez-Hoyos S, del Amo J, Muga R, del Romero J, Garcia dO, Guerrero R et al. (2003). Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters. differences by transmission category. *AIDS*. 17(3).353-359.
- Perez-Hoyos, S. Ferreros, I. Amo, J. Muga, R. Romero, J. Garcia de Olalla, P. Hernandez-Aguado I. (2006). Survival and progression to AIDS in a seroconverter cohort in the post-highly active antiretroviral therapy era. effectiveness goes on. *AIDS*. 20(2).289-291.
- Philipson TJ, Jena AB. (2005). Who benefits from new medical technologies? Estimates of consumer and producer surpluses For hiv/aids drugs. *NBER Working Paper*. 11810
- Pinilla J. (2006). Comparación entre costes y beneficios a largo plazo en el progreso tecnológico en sanidad. caso de las afecciones con origen en el periodo perinatal. Capitulo de Gonzalez B. *Difusión de nuevas tecnologías sanitarias*. Barcelona: Ed Masson.
- Poppa A, Davidson O, Deutsch J, Godfrey D, Fisher M, Head S et al. (2004). British HIV Association (BHIVA)/ British Association for Sexual Health and HIV (BASHH) guidelines on provision of adherence support to individuals receiving antiretroviral therapy (2003). *HIV Med.* 5(2).46-60.
- Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, Walker AS. CASCADE Collaboration. (2003). Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet*. 362. 1267-74
- Puig-Junoy J, Ortún V, Pinto JL. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Atención Primaria*. 27 (3). 186-189.

- Puig-Junoy, J. (2002). Variaciones en la evolución de la productividad de cinco tratamientos médicos» *Gestión Clínica y Sanitaria*. 4(2). 44.
- Purdum AG, Johnson KA, Globe DR. (2004). Comparing total health care costs and treatment patterns of HIV patients in a managed care setting. *AIDS Care*. 16(6).767-780.
- Raffi, F., et al., APROCO Study Group. (2001). Anti-protease cohort. "Progression to AIDS or Death as Endpoints in HIV Clinical Trials," *HIV Clinical Trials*. 2(4). 330-5.
- Rovira, J. (2000). Desarrollos Recientes de la Evaluación Económica en Salud. *Medicina Clínica*. 114(3). 8-14.
- Rue M., Borrell C. (1993). Los métodos de estandarización de tasas. *Revisiones en Salud Pública*. 3. 263-295.
- Ruiz-Cantero MT, Verdú-Delgado M. (2004). Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac Sanit*. 18(Supl 1). 118-25
- Rutherford GW, Sangani PR, Kennedy GE. (2003). Three- or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 4.CD00203.
- Sacristán J.A., Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?. *Gac Sanit*. 16(4). 334-43
- Schackman BR, Freedberg KA, Weinstein MC, Sax PE, Losina E, Zhang H et al. (2002). Cost-effectiveness implications of the timing of antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Arch Intern Med*. 162(21).2478-2486.
- Schackman BR, Gebo KA, Walensky RP, Losina E, Muccio T, Sax PE, Weinstein MC, Seage GR 3rd, Moore RD, Freedberg KA. The lifetime cost of current human immunodeficiency virus care in the United States. *Med Care*. 2006 Nov;44(11):990-7.
- Schechter, M. (2004). Therapy for Early HIV Infection. How Far Should the Pendulum Swing?" *Journal of Infectious Diseases*. 190(6). 1043-1045.
- Schwarcz SK, Hsu LC, Vittinghoff E, Katz MH. (2000). Impact of protease inhibitors and other antiretroviral treatments on acquired immunodeficiency syndrome survival in San Francisco, California, 1987-1996. *Am J Epidemiol*. 152(2).178-185.

- Schwarzingler M, Stouthard M, Burström K, Nord E and the European Disability Weights Group. (2003). Cross-national agreement on disability weights. the European Disability Weights Project. *Population Health Metrics*. 1 (9).
- Sendi P, Palmer AJ, Gafni A, Battegay M. (2001). Highly active antiretroviral therapy. pharmacoeconomic issues in the management of HIV infection. *Pharmacoeconomics*. 19(7).709-713.
- Shah R, Bradbeer C. Women and HIV--revisited ten years on. *Int J STD AIDS*. 2000 May;11(5):277-83.
- Sherer R, Pulvirenti J, Stieglitz K, Narra J, Jasek J, Green L et al. (2002). Hospitalization in HIV in Chicago. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 1(1).26-33.
- Skinner JS, Staiger DO, Fisher ES. (2006). Is technological change in medicine always worth it? The case of acute myocardial infarction. *Health Aff (Millwood)*. 25(2).w34-47.
- Solomon L, Flynn C, Lavetsky G. (2005). Managed care for AIDS patients. is bigger better? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 38(3).342-347.
- Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, Rickenbach M, Robins JM, Egger M. Swiss HIV Cohort Study. (2005). Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death. a prospective cohort study. *Lancet*. 366(9483).378-84.
- Stoll M, Claes C, Schulte E, Graf von der Schulenburg JM, Schmidt RE. (2002). Direct costs for the treatment of HIV-infection in a German cohort after the introduction of TARGA. *Eur J Med Res*. 7(11).463-471.
- Sullivan PS, Chu SY, Fleming PL, Ward JW. (1997). Changes in AIDS incidence for men who have sex with men, United States 1990-1995. *AIDS*. 11(13).1641-6.
- Sullivan, DF. (1971) Single index of mortality and morbidity". *HSMHA Health Reports*. 86. 347-354.
- Szwarcwald CL, Bastos FI, Barcellos C, Esteves MA, Castilho EA. (2001). AIDS epidemic dynamics in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil, 1988-1996. Spatial-temporal statistic modeling] *Cad Saude Publica*. 17(5).1123-40.
- Tebas P, Henry K, Nease R, Murphy R, Phair J, Powderly WG. (2001). Timing of antiretroviral therapy. Use of Markov modeling and decision analysis to evaluate the long-term implications of therapy. *AIDS*. 15(5).591-599.

- Thompson BL, Harris JR. (2001). Performance measures: are we measuring what matters? *Am J Prev Med.* 20(4). 291-293.
- Tornero C, Santamaria S, Gil E (2004). Distribución del gasto farmacéutico en medicación antirretroviral. *An Med Interna.* Jun;21(6):269-71.
- Torti C, Casari S, Palvarini L, Quiros-Roldan E, Moretti F, Leone L et al. (2003). Modifications of health resource-use in Italy after the introduction of highly active antiretroviral therapy (TARGA) for human immunodeficiency virus (HIV) infection. Pharmacoeconomic implications in a population-based setting. *Health Policy.* 65(3).261-267.
- Tramarin A, Campostrini S, Postma MJ, Calleri G, Tolley K, Parise N et al. (2004). A multicentre study of patient survival, disability, quality of life and cost of care. among patients with AIDS in northern Italy. *Pharmacoeconomics.* 22(1).43-53.
- Tsuchiya A. (1999). Age-related preferences and age weighting health benefits. *Soc Sci Med.* 48(2). 267-76.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2000). *Healthy people 2010. With understanding and improving health and objectives for improving health, 2nd ed.* Washington, DC: U.S. Government Printing Office.
- Van Asten L, Zangerle R, Hernandez Aguado I, Boufassa F, Broers B, Brettle RP, Roy Robertson J, McMenamin J, Coutinho RA, Prins M. (2005). Do HIV disease progression and HAART response vary among injecting drug users in Europe? *Eur J Epidemiol.* 20(9).795-804.
- Vella, S. (1004). HIV Therapy Advances. Update On A Protease Inhibitor,” *AIDS*, 3. S25-9.
- Viard JP, Burgard M, Hubert JB, Aaron L, Rabian C, Pertuiset N et al. (2004). Impact of 5 years of maximally successful highly active antiretroviral therapy on CD4 cell count and HIV-1 DNA level. *AIDS.* 18(1).45-49.
- Vincent B, Timsit JF, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M et al. (2004). Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU. impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med.* 30(5).859-866.
- Vittinghoff, E., et al., (1999). Combination Antiretroviral Therapy and Recent Declines in AIDS Incidence and Mortality,” *The Journal Of Infectious Disease.* 179(3). 717-20.

- Wang, C., et al., (2004). Mortality in HIV-Seropositive Versus Seronegative Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Implications for When to Initiate Therapy," *Journal of Infectious Diseases*. 190(6). 1046-1054.
- Webster. 2006 . *New Technologies in health care. New Technologies in Health Care. Challenge, Change, and Innovation*. London: Ed. Palgrave Macmillan
- Weisbrod B, 1991. The Health Care Quadrilemma. (1991). An Essay on Technological Change, Insurance, Quality of Care, and Cost Containment. *Journal of Economic Literature*. 29 (2). 523-552
- Wilkins R, Adams OB. Health expectancy in Canada, late 1970's: demographic, regional and social dimensions. (1983). *American Journal of Public Health*. 73(9). 1073–1080.
- Wolff M, Bustamante C, Bidart T, Dabanch J, Diomedi A, Northland R. (2000). Impact of antiretroviral therapy in mortality of Chilean HIV (+) patients. a case control study. *Rev Med Chil* 2000. 128(8).839-845.
- Wolff M, Diomedi A, Morales O, Bidart T, Dabanch J, Bustamante C et al. (2001). Prospective follow-up of a HIV infected population with and without access to antiretroviral therapy. impact of survival and complications]. *Rev Med Chil* . 129(8).886-894.
- World Bank. (1993). *Investing in Health: World Development Report*. Washington, DC: The World Bank.
- Wortley PM, Fleming PL. (1997). AIDS in women in the United States. Recent trends. *JAMA*. 278(11).911-6.
- Yazdanpanah Y, Goldie SJ, Losina E, Weinstein MC, Lebrun T, Paltiel AD et al. (2002). Lifetime cost of HIV care in France during the era of highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 7(4).257-266.
- Yeni, P.G., et al. (2002). Antiretroviral Treatment for Adult HIV Infection In 2002. Updated Recommendations Of The International AIDS Society–USA Panel. *Journal of the American Medical Association*. 288(2). 222–35.
- Zellweger U, Wang J, Heusser R, Somaini B. (1996). Trends in age at AIDS diagnosis in Europe and the United States. evidence of pronounced "ageing" among injecting drug users. *AIDS*. 10(9).1001-7.
- Zulaika D. (2006). Plan Nacional sobre Drogas. Consultado 3-04-2006, de <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/maedsan.pdf>.

- Charlton J, Hartley RM, Silver R, Holland WW. Geographical variation in mortality from conditions amenable to medical intervention in England and Wales. *Lancet*. 1983;i: 691-6.
- Barés MA., Gispert R, Puig X, Puigdefàbregas A, Tresserras R. Distribución geográfica y evolución temporal de la mortalidad evitable en Cataluña (1986-2001). *Gac Sanit*. 2005;19(4):307-15.

**7 ANEXO 1. TABLA DE VIDA ESTANDAR DE BAJA MORTALIDAD**

Grupo de edad	(años)	Hombres	Mujeres
1.	0	80.00	82.50
2.	1	79.36	81.84
3.	5	75.38	77.95
4.	10	70.40	72.99
5.	15	65.41	68.02
6.	20	60.44	63.08
7.	25	55.47	58.17
8.	30	50.51	53.27
9.	35	45.56	48.38
10.	40	40.64	43.53
11.	45	35.77	38.72
12.	50	30.99	33.99
13.	55	26.32	29.37
14.	60	21.81	24.83
15.	65	17.50	20.44
16.	70	13.58	16.20
17.	75	10.17	12.28
18.	80	7.45	8.90