

ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España

Analysis of the costs associated with the follow-up of HIV patients discontinuing antiretroviral treatment due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity in Spain

Ángeles Castro¹, Pilar Díaz², Pere Domingo³, Cristina García-Yubero⁴, Juan E. Losa-García⁵, Antonio Castro⁶, Neus Vidal-Vilar⁷, Susana Aceituno⁷

¹Hospital Universitario A Coruña, A Coruña. España. ²Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. España. ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ⁴Hospital Infanta Sofía, Madrid. España. ⁵Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). España. ⁶Gilead Sciences, Madrid. España. ⁷Outcomes¹⁰, S. L., Castellón de la Plana. España.

Autor para correspondencia

Neus Vidal Vilar
Outcomes¹⁰. Universitat Jaume I
Parque Tecnológico y Empresarial
ESPAITEC
Ed. Espaitec 2, 3.ª planta
Avda. Sos Baynat, s/n
12071 Castellón de la Plana (Castellón).
España.

Correo electrónico:
nvidal@outcomes10.com

Recibido el 8 de marzo de 2022;
aceptado el 27 de junio de 2022.
Early Access date (09/30/2022).
DOI: 10.7399/fh.13038

Resumen

Objetivo: Estimar el uso de recursos y costes asociados al seguimiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tras discontinuación del tratamiento antirretroviral actual debido a falta de efectividad o toxicidad inaceptable y cambio a un nuevo tratamiento antirretroviral, comparado con el seguimiento habitual de los pacientes con tratamiento antirretroviral, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Método: Se identificó el uso de recursos (pruebas clínicas, visitas médicas, visitas a la farmacia hospitalaria) asociado al seguimiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tres perfiles de pacientes (estable, discontinuación y cambio por falta de efectividad, discontinuación y cambio por toxicidad inaceptable), a partir de las guías de práctica clínica y un panel de expertos multidisciplinar ($n = 5$). Los expertos consensuaron los principales eventos adversos que conducían a la discontinuación, agrupándolos en: alteraciones gastrointestinales, renales, óseas, musculoesqueléticas, dermatológicas, hepáticas y del perfil lipídico, trastornos neuropsiquiátricos y sexuales. Los costes unitarios se identificaron a partir de bases de datos oficiales

Abstract

Objective: To assess the use of resources and the costs associated with following up patients infected with the human immunodeficiency virus after discontinuation of an antiretroviral treatment and initiation of a new one due to a lack of effectiveness or unacceptable toxicity, as compared to the costs involved in the routine follow-up of patients on antiretroviral treatment, from the Spanish National Health System perspective.

Method: The use of resources (clinical tests, medical visits, and hospital pharmacy visits) associated with following three profiles of patients infected with the human immunodeficiency virus (stable ones, those discontinuing an existing antiretroviral treatment and being switched to a new one due to a lack of effectiveness, and those discontinuing an existing antiretroviral treatment and being switched to a new one due to unacceptable toxicity) was identified, based on clinical practice guidelines and the findings of a multidisciplinary expert panel ($n = 5$). The experts agreed on the main adverse events leading to discontinuation, classifying them into gastrointestinal, renal, osseous, musculoskeletal, dermatological, hepatic, lipid profile-related, neuropsychiatric and sexual alterations. Unit costs were identified from official healthcare costs databases. The cost

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Seguimiento;
Servicio de Farmacia Hospital; Toxicidad; Coste sanitario.

KEYWORDS

HIV; Antiretroviral therapy; Follow-Up Studies;
Pharmacy Service, Hospital; Toxicity; Health Care Costs.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

de costes sanitarios y de la literatura. Se estimó el coste (€, 2020) del seguimiento en cada perfil de paciente, sin incluir el coste derivado del tratamiento antirretroviral, en un horizonte temporal de dos años.

Resultados: El coste por paciente a dos años se estimó en 4.148 € (pruebas: 2.293 €; visitas: 1.855 €) para el seguimiento del paciente estable. El seguimiento del paciente tras discontinuación por falta de efectividad y cambio de tratamiento antirretroviral se estimó en 5.434 € (pruebas: 2.777 €; visitas: 2.657 €). El coste del seguimiento tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y cambio de tratamiento antirretroviral varió en función del evento adverso que motivó el cambio, oscilando entre 4.690 € para las alteraciones del perfil lipídico, y 5.304 € para las alteraciones musculoesqueléticas. En este perfil de pacientes, las pruebas variaron entre 2.403 € y 3.017 € y las visitas entre 2.287 € y 2.842 €.

Conclusiones: El coste asociado al seguimiento del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tras discontinuación y cambio a un nuevo tratamiento antirretroviral es mayor comparado con el seguimiento habitual, sin tener en cuenta el coste farmacológico. La tasa de discontinuación del tratamiento antirretroviral es un factor relevante a la hora de seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente.

Introducción

En España, desde el año 2003, se han notificado un total de 56.748 nuevos casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las tasas anuales de nuevos diagnósticos por 100.000 habitantes oscilaron entre 12,81 en 2008 y 5,94 en 2019, asociándose este descenso con el tratamiento antirretroviral (TAR)¹. En un estudio publicado recientemente se ha calculado que el TAR en España ha requerido una inversión desde su introducción en 1987 hasta 2018 de 6.185 millones de euros, además el gasto en 2019 del tratamiento TAR se estimó en 677 millones de euros, lo que supone un 2,86% del gasto total del Sistema Nacional de Salud (SNS) en productos farmacéuticos y sanitarios². El coste anual de los TAR teniendo en cuenta el coste farmacológico, los eventos adversos derivados del tratamiento, así como los estudios de resistencia y las pruebas HLA B*5710 necesarias, puede oscilar entre 6.788 € y 10.649 € por paciente³.

El TAR ha disminuido la morbilidad, además de la transmisión de la infección, y ha hecho posible que estos pacientes tengan una esperanza de vida similar a la de la población general³. Según las recomendaciones del Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS)⁴, el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH. En el momento de iniciar el TAR, es importante valorar de forma individual los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, debido a sus diferencias en eficacia, toxicidad, resistencias, tropismo, interacciones, etc., además de seleccionarse el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida y comorbilidades, valorando el riesgo de mala adherencia⁴. Las pautas de inicio recomendadas en la actualidad consisten en una combinación de tres (terapia triple) o dos fármacos (terapia doble), siendo el objetivo del tratamiento reducir la carga viral plasmática a menos de 50 copias/ml. Las terapias triples de inicio recomendadas como preferentes en el tratamiento de los pacientes con VIH son bicitgravir/emtricitabina (FTC)/tenofovir alafenamida (TAF); dolutegravir (DTG)/abacavir/lamivudina (3TC); DTG + FTC/TAF; y raltegravir (400 mg dos veces al día o 1.200 mg una vez al día) + FTC/TAF. La única pauta doble recomendada actualmente consiste en la combinación DTG/3TC (un inhibidor de la integrasa [INI]) y un inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido/tido [ITIAN]). No obstante, esta terapia presenta una serie de restricciones respecto a su uso, ya que no está recomendada en pacientes con una cifra basal de CD4+ menor de 200/μl, y no debe utilizarse en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)⁴.

Una vez el paciente recibe TAR, existen diferentes motivos para cambiarlo, incluyendo falta de eficacia, mala tolerabilidad, toxicidad, comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o de dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del propio TAR⁵. Pese a que la simplificación del TAR supone la mayor parte de los cambios, le siguen la toxicidad y el fracaso terapéutico entre las causas más frecuentes de cambio del TAR en España^{6,7}.

En este sentido, con el objetivo de comparar los resultados en vida real en relación con la interrupción del tratamiento con triple terapia con

(€, 2020) of following up each patient profile was estimated, excluding the cost of the antiretroviral treatment itself, with a time horizon of two years.

Results: The per-patient cost of following up stable patients over two years was estimated at €4,148 (tests: €2,293; visits: €1,855). Patient follow-up after discontinuation of an existing antiretroviral treatment and initiation of a different one due to a lack of effectiveness was estimated at €5,434 (tests: €2,777; visits: €2,657). The cost of follow-up after discontinuation of an existing regimen and initiation of a new one due to unacceptable toxicity varied according to the adverse event prompting the switch, ranging from €4,690 for lipid profile dysregulation, to €5,304, for musculoskeletal alterations. In this patient profile, the cost of tests ranged from €2,403 to €3,017, and that of visits from €2,287 to €2,842.

Conclusions: The cost associated with following up of patients infected with the human immunodeficiency virus after discontinuation of an existing antiretroviral regimen and initiation of a new one is higher than that of routine follow-up, without taking the cost of drugs into account. The treatment discontinuation rate is a relevant factor when selecting the most appropriate therapy for each patient.

INI frente a la terapia doble basada en DTG y/o inhibidores de la proteasa potenciados (IP/p) en nuestro entorno, se llevó a cabo un análisis de los pacientes pertenecientes a la cohorte VACH (cohorte prospectiva integrada por más de 14.833 pacientes con VIH confirmado en seguimiento en 23 hospitales españoles)⁸. Los resultados mostraron un mayor riesgo de discontinuación por cualquier causa, así como un mayor riesgo de discontinuación por fracaso virológico de los pacientes en tratamiento con terapia doble. En esta línea, otro subanálisis de esta cohorte que incluía a pacientes que cambiaron su tratamiento a terapia doble con DTG o que cambiaron a terapia triple con INI, concluyó que el riesgo de discontinuación por fracaso del tratamiento en una terapia doble fue 2,3 veces mayor que en una terapia triple⁹.

En un entorno con recursos limitados, se hace necesario gestionar adecuadamente el presupuesto destinado al TAR⁴. Algunos análisis farmacoeconómicos^{3,10} realizados en España han evaluado la relación coste-efectividad de las distintas terapias o el impacto económico de la optimización del TAR recomendado por GeSIDA; sin embargo, desde nuestro conocimiento, no se ha analizado el uso de recursos y costes sanitarios que implica el proceso de discontinuación y cambio de TAR, siendo relevante también para la toma de decisiones.

El objetivo principal del estudio fue la estimación del uso de recursos y costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH tras la discontinuación y cambio de TAR debido a falta de efectividad o toxicidad inaceptable (evento adverso cuya gravedad supera el beneficio del tratamiento), comparado con el seguimiento habitual de los pacientes con TAR, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

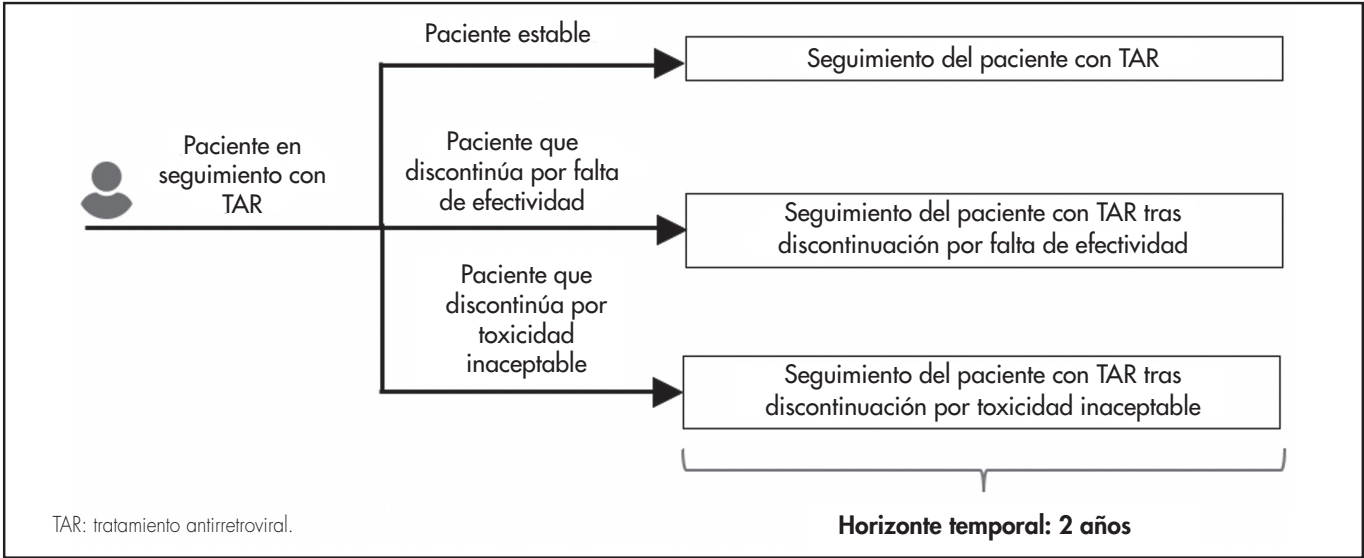
Métodos

A partir de una revisión de la literatura y un panel de expertos multidisciplinar formado por tres clínicos especializados en enfermedades infecciosas y dos farmacéuticas hospitalarias, se realizó una estimación del uso de recursos asociado al seguimiento de un paciente estable y al cambio de TAR debido a una discontinuación. El análisis se basó en tres perfiles hipotéticos de pacientes con VIH en seguimiento con TAR (Figura 1): paciente estable, paciente que discontinúa por falta de efectividad y cambia a un nuevo TAR y paciente que discontinúa por toxicidad inaceptable y cambia a un nuevo TAR. El horizonte temporal considerado para la estimación del uso de recursos fue hasta los dos años desde la discontinuación.

Uso de recursos y costes

Se consideraron únicamente los costes directos sanitarios, incluyendo costes relativos a las pruebas clínicas, visitas médicas y visitas a la farmacia hospitalaria relacionadas con el manejo del paciente con TAR y con el seguimiento de los eventos adversos (no se ha tenido en cuenta el coste del propio evento ni el coste del TAR). Para ello, se revisaron las recomendaciones para el manejo del paciente establecidas por GeSIDA^{4,5}, identificando los principales recursos sanitarios asociados al seguimiento (pruebas clí-

Figura 1. Esquema del análisis.



cas y visitas médicas) en los tres perfiles de pacientes planteados. El uso de estos recursos (cantidad y frecuencia), así como la frecuencia de las visitas a la farmacia hospitalaria en un periodo de dos años, fue estimado por el panel de expertos (Tabla 1).

Adicionalmente, para aquellos pacientes que discontinúan por toxicidad inaceptable, el panel de expertos identificó los eventos adversos más comunes por categorías según su tipología: alteraciones gastrointestinales, alteraciones renales, alteraciones óseas, trastornos neuropsiquiátricos, alteraciones musculoesqueléticas, trastornos sexuales, alteraciones dermatológicas, alteraciones del perfil lipídico y alteraciones hepáticas, así como el uso de recursos asociado a las pruebas clínicas y visitas médicas necesarias (Tabla 2). Los costes unitarios se extrajeron de la base de datos de costes sanitarios eSalud¹¹. En el caso de los costes derivados de una visita a la farmacia hospitalaria, fueron extraídos de la literatura¹² (Tabla 1).

Análisis de costes

Se calculó y comparó el coste asociado al seguimiento del paciente con TAR estable con el coste del seguimiento del paciente tras discontinuación y cambio de TAR por falta de efectividad y el coste del seguimiento de un paciente tras discontinuación y cambio de TAR por toxicidad inaceptable

para cada evento adverso considerado, distinguiendo el coste derivado de pruebas clínicas y el coste derivado de visitas médicas.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar cómo afectaría la modificación de los valores de uso de recursos (que podrían presentar diferencias entre hospitales, en función del manejo de los pacientes) y costes incluidos en el análisis, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad en el cual se ha hecho variar en un 25% el coste total de seguimiento del paciente con TAR estable y del paciente que discontinúa (por falta de efectividad o por toxicidad inaceptable).

Resultados

Paciente estable

El coste total del seguimiento de un paciente estable con TAR hasta los dos años de seguimiento se estimó en 4.148 €, de los cuales 2.293 € correspondían a pruebas clínicas y 1.481 € a visitas médicas y 374 € a visitas a la farmacia hospitalaria (Figura 2).

Figura 2. Coste asociado al seguimiento de un paciente estable comparado con el coste asociado al seguimiento de un paciente tras discontinuación por falta de efectividad o por toxicidad inaceptable.

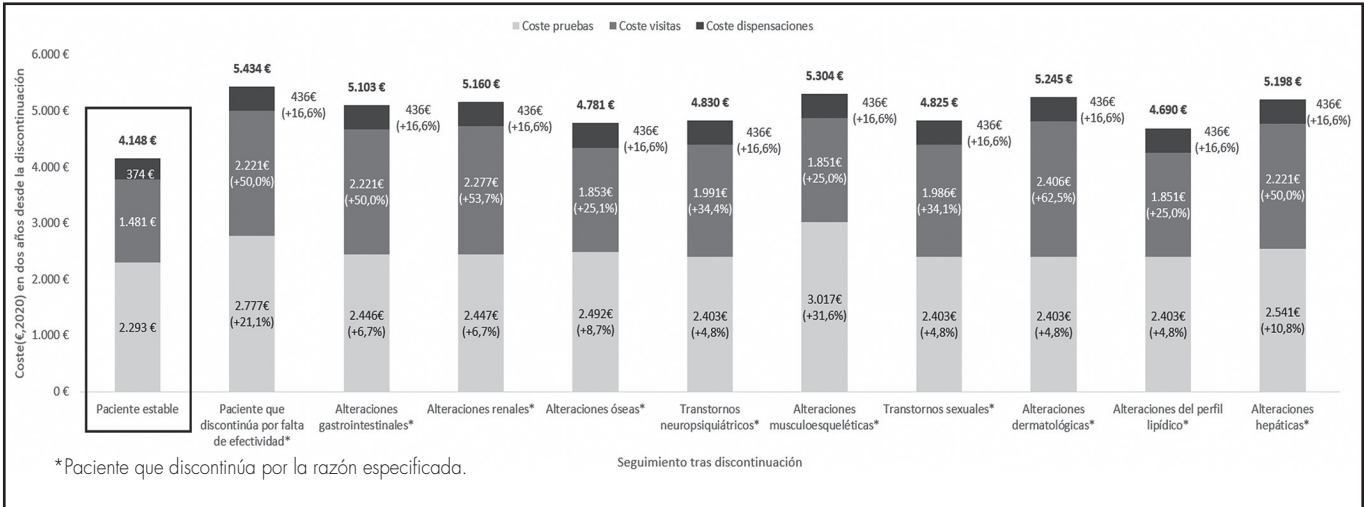


Tabla 1. Uso de recursos asociado al seguimiento del paciente

Prueba	Coste unitario ^{11,12} (€, 2020)	Porcentaje de pacientes	Frecuencia para un paciente con TAR estable	Frecuencia para un paciente con TAR tras discontinuación por falta de efectividad	Frecuencia para un paciente con TAR tras discontinuación por toxicidad inaceptable
Determinación de linfocitos T CD4+ (número total y porcentaje)	17,80 €	100%	Cada 6 meses	A los 3 meses y cada 6 meses posteriormente	Cada 6 meses
Carga viral del VIH	110,90 €	100%	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente	Cada 6 meses
Hemograma	6,55 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
Bioquímica sanguínea que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y lipídico	61,86 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
Glucemia	1,29 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Perfil metabólico óseo (Ca, P y Vitamina D)	–		Cada 6 meses, excepto la vitamina D, que se realiza de forma anual	Cada 6 meses, excepto la vitamina D, que se realiza de forma anual	Cada 6 meses, excepto la vitamina D, que se realiza de forma anual
P y Ca	4,42 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Vitamina D	44,99 €	100%	Anual	Anual	Anual
Análisis elemental de orina y sedimento y bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina	41,86 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
Cribado de ETS (Incluye VHA, VHC)	163,12 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Citología anal	62,40 €	100%	Anual	Anual	Anual
Citología vaginal en mujeres	42,39 €	24%* (mujeres con VIH)	Anual	Anual	Anual
Ecografía hepática en coinfectados VHC	67,76 €	29,9%* (coinfectados con VHC) 17,1%* (coinfectados con VHC y cirróticos)	Anual para los coinfectados con VHC (2 pruebas) Cada 6 meses para los coinfectados con VHC y cirróticos (4 pruebas)	Anual para los coinfectados con VHC Cada 6 meses para los coinfectados con VHC y cirróticos	Anual para los coinfectados con VHC Cada 6 meses para los coinfectados con VHC y cirróticos
Ecografía abdominal	69,59 €	100%	Cada 2 años	Cada 2 años	Cada 2 años
Densitometría	68,49 €	55%* (pacientes > 50 años)	Cada 2 años	Cada 2 años	Cada 2 años
Determinación de linfocitos T CD8+ y cociente CD4+/CD8+	66,11 €	100%	Cada 6 meses	A los 3 meses y cada 6 meses posteriormente	Cada 6 meses
Estudio genotípico de resistencia	173,11 €	100%	No se realiza	Una única vez (cuando se detecta el fracaso)	No se realiza
HLA B*5701	116,02 €	100%	No se realiza	Solo se realizaría en el caso de no tenerla hecha previamente	No se realiza
Evaluación clínica	370,13 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Visita al especialista VIH	370,13 €	100%	No se realiza	Al mes y a los 3 meses	Dependerá del EA
Visita a la farmacia hospitalaria	31,17 €	100%	Cada 2 meses	Al cambio, al mes, a los 2 meses, y cada 2 meses posteriormente	Al cambio, al mes, a los 2 meses, y cada 2 meses posteriormente

Ca: calcio; P: fósforo; EA: evento adverso; ETS: enfermedades de transmisión sexual; FGe: filtrado glomerular estimado; TAR: tratamiento antirretroviral; VHA: virus de la hepatitis A; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*El porcentaje de pacientes ha sido extraído de la encuesta hospitalaria de pacientes con infección por el VIH¹⁸.

Tabla 2. Uso de recursos asociado al seguimiento de los eventos adversos

Evento adverso	Frecuencia del evento adverso	Prueba para su seguimiento	Coste unitario ^{II} (€, 2020)	Frecuencia
Alteraciones gastrointestinales				
Diarrea	15%	Coprocultivo	34,38 €	Una única vez
Dispepsia	60%	Test <i>Helicobacter pylori</i>	34,01 €	Una única vez
Náuseas	15%	Test <i>Helicobacter pylori</i>	34,01 €	Una única vez
Vómitos	5%	Test <i>Helicobacter pylori</i>	34,01 €	Una única vez
Dolor epigástrico persistente	5%	Endoscopia	218,05 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones gastrointestinales)			370,13 €	Anualmente
Alteraciones renales				
Disminución filtrado glomerular	60%	Ecografía renal	59,69 €	Una única vez
Tubulopatías	25%	Aclaramiento en orina 24 horas	0,14 €	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
		Interconsulta nefrología	186,93 €	
Litiasis	5%	Determinación de ácido úrico en sangre	1,17 €	Una única vez
		Interconsulta a nefrología	186,93 €	Una única vez
Proteinuria	5%	Análisis orina 24 horas	26,07 €	Una única vez
Fosfaturia	5%	Reabsorción tubular de fosfato y vitamina D	70,49 €	Anualmente
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones renales)			370,13 €	Anualmente
Alteraciones óseas				
Osteopenia	10%	Densitometría	68,49 €	1 vez
Osteoporosis	4%	Densitometría	68,49 €	Anualmente
Déficit vitamina D	85%	Niveles de vitamina D	44,99 €	Cada 6 meses, niveles vitamina D
Fractura	1%	Radiografía	23,59 €	Una única vez
		Derivación a traumatología	151,20 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones óseas)			370,13 €	Una única vez
Trastornos neuropsiquiátricos				
Insomnio	35%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Cefaleas	20%	Interconsulta a neurología	148,44 €	Una única vez
Ansiedad	25%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Depresión	10%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Irritabilidad	10%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos)			370,13 €	Una única vez
Alteraciones musculoesqueléticas				
Calambres musculares	100%	Estudio electrofisiología	613,97 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones musculoesqueléticas)			370,13 €	Una única vez
Trastornos sexuales				
Disfunciones sexuales	100%	Interconsulta a urología	135,48 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con trastornos sexuales)			370,13 €	Una única vez
Alteraciones dermatológicas				
Exantema	40%	Interconsulta a dermatología	92,69 €	Anualmente
Prurito	60%	Interconsulta a dermatología	92,69 €	Anualmente
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones dermatológicas)			370,13 €	Anualmente
Alteraciones del perfil lipídico				
Dislipemia	100%	Visitas adicionales especialista VIH	370,13 €	Una única vez
Alteraciones hepáticas				
Hipertransaminasemia	75%	Ecografía hepática	67,76 €	Una única vez
		Serología VHB y VHC	94,08 €	Una única vez
Esteatosis hepática	25%	Ecografía hepática	67,76 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones hepáticas)			370,13 €	Anualmente

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Paciente que discontinúa por falta de efectividad

El coste total del seguimiento de un paciente con TAR hasta los dos años de seguimiento tras la discontinuación por falta de efectividad y el cambio a un nuevo TAR se incrementó en un 31,0% respecto al coste total del seguimiento habitual del paciente con TAR. Se calculó en 5.434 €, de los cuales 2.777 € correspondían a pruebas clínicas (incremento del 21,1% respecto al paciente estable), 2.221 € a visitas médicas (incremento del 50,0% respecto al paciente estable) y 436 € a visitas a la farmacia hospitalaria (incremento del 16,6% respecto al paciente estable) (Figura 2).

Paciente que discontinúa por toxicidad inaceptable

El coste total del seguimiento hasta los dos años de seguimiento tras la discontinuación por toxicidad y el cambio a un nuevo TAR varió en función de la naturaleza del evento adverso (Figura 2).

El incremento en el coste total del seguimiento de un paciente con TAR tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y el cambio a un nuevo TAR comparado con el coste total del seguimiento habitual del paciente estable osciló entre un 13,1% asociado a las alteraciones del perfil lipídico y un 27,9% asociado a las alteraciones musculoesqueléticas.

El coste total del seguimiento de un paciente con TAR tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y el cambio a un nuevo TAR se estimó entre 4.690 € correspondientes a las alteraciones del perfil lipídico, de los cuales 2.403 € correspondían a pruebas clínicas (incremento del 4,8% respecto al paciente estable), 1.851 € correspondían a visitas médicas (incremento del 25,0% respecto al paciente estable) y 436 € a visitas a la farmacia hospitalaria (incremento del 16,6% respecto al paciente estable) y 5.304 € asociados a las alteraciones musculoesqueléticas, de los cuales 3.017 € correspondían a pruebas clínicas (incremento del 31,6%), 1.851 € correspondían a visitas médicas (incremento del 25,0%) y 436 € a visitas a la farmacia hospitalaria (incremento del 16,6% respecto al paciente estable) (Figura 2). En la tabla suplementaria 1 se presentan los costes adicionales para cada uno de los eventos adversos considerados, distinguiendo si se debía al seguimiento de la discontinuación o al propio evento adverso.

Análisis de sensibilidad

Tras la variación del 25% en los costes totales de seguimiento de los pacientes, con el fin de evaluar posibles diferencias en el manejo de los pacientes entre distintos hospitales, se observó que el coste total del seguimiento de un paciente estable con TAR hasta los dos años de seguimiento podría variar entre 3.111 € y 5.185 €. En el caso de un paciente que cambia de tratamiento por falta de efectividad, este coste variaría entre 4.076 € y 6.793 €. Entre los pacientes que discontinúan por toxicidad inaceptable, el coste variaría entre 3.518 €, correspondiente a las alteraciones del perfil lipídico, y 6.630 €, correspondiente a las alteraciones musculoesqueléticas.

Discusión

Los resultados obtenidos en este análisis muestran que el uso de recursos y los costes asociados al seguimiento de los pacientes con VIH tras la discontinuación y el cambio a un nuevo TAR son mayores que los del seguimiento habitual, debido principalmente al incremento de las visitas médicas. En el caso de un paciente que discontinúa por falta de efectividad, el gasto asociado a las visitas médicas ascendió en un 50% respecto al paciente estable, mientras que en un paciente que discontinúa por toxicidad inaceptable el incremento en el coste asociado a las visitas médicas osciló entre un 25% asociado a alteraciones musculoesqueléticas y alteraciones del perfil lipídico y un 63% asociado a alteraciones dermatológicas. En el caso de las visitas a la farmacia hospitalaria, se observó un incremento de cerca del 17% en todos los perfiles de pacientes, al considerarse dos visitas adicionales a este servicio como consecuencia del cambio de tratamiento.

A través del análisis de sensibilidad llevado a cabo se observa que los costes totales derivados del manejo de un paciente con VIH que cambia de tratamiento por falta de efectividad o toxicidad inaceptable podrían llegar a ser más del doble en relación con los de un paciente estable (teniendo en cuenta un manejo conservador en el caso del paciente estable, y el

seguimiento más exhaustivo en el escenario del paciente que cambia de tratamiento).

Las nuevas pautas de TAR han supuesto mejoras en eficacia y tolerabilidad; sin embargo, los cambios de TAR, sobre todo durante el primer año, son frecuentes (alrededor del 30% de los pacientes)^{13,14}, siendo las principales causas la mala tolerabilidad, las interacciones farmacológicas, la aparición de nuevas comorbilidades, los requerimientos dietéticos, el deseo del paciente, decisiones no especificadas del médico, los costes del propio tratamiento y el fracaso virológico¹⁵. Debido al impacto negativo en la adherencia al tratamiento y en la eficacia virológica, el TAR inicial debería durar un periodo prolongado sin cambios¹⁵. No obstante, cuando se hace un cambio de TAR, se debe realizar un seguimiento del paciente más exhaustivo⁴.

Los cambios actuales de tratamiento recomendados para aquellos pacientes con supresión virológica tienen en cuenta los fármacos antirretrovirales (FAR) que contiene el tratamiento del paciente y se agrupan en cambio a terapias triples que incluyen: cambio de ITIAN, cambio a regímenes basados en inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) y cambio a regímenes basados en INI; y cambios de tratamiento a terapias con menos de tres FAR que pueden ser terapias duales con IP/p + 3TC, terapia dual con DGT + rilpivirina (RPV) y terapia dual con DGT + (3TC)⁴. Para aquellos pacientes con fracaso virológico se recomienda instaurar un TAR con tres o al menos dos FAR activos, incluyendo, si es posible, al menos un fármaco de nueva familia⁴.

En línea con estas recomendaciones, dos análisis realizados a partir de datos de vida real, extraídos de una cohorte de pacientes españoles, han mostrado un mayor riesgo de discontinuación por fracaso virológico cuando el paciente es tratado con terapia doble frente a terapia triple (análisis 1: *hazard ratio* [HR] = 2,06 [1,54; 2,77] para toda la población, HR = 2,78 [1,71; 4,51] para pacientes con terapias dobles o triples que contienen DTG, y HR = 1,86 [1,15; 3,02] para pacientes en supresión virológica al inicio [ARN del VIH < 50 copias/ml]⁸; análisis 2: pacientes que cambian su tratamiento a terapia doble con DTG o terapia triple con INI: HR = 2,3 [1,3; 4,1]⁹). Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados a nivel internacional, entre los que encontramos el estudio OPERA, estudio observacional de la base de datos OPERA (que contiene datos de 79.803 pacientes con VIH en Estados Unidos recogidos entre 2010 y 2016), donde también se observa un riesgo de discontinuación significativamente superior en terapia doble frente a terapia triple (HR = 1,51 [1,41; 1,61])¹⁶.

Aunque el coste farmacológico supone el mayor desembolso en el tratamiento de pacientes con VIH^{3,17}, es relevante tener en cuenta si otros recursos asociados al seguimiento del paciente pueden evitarse. Teniendo en cuenta que los pacientes que realizan el cambio a terapia doble tienen un riesgo de fracaso virológico casi dos veces superior al de los pacientes que realizan un cambio a terapia triple (entre HR = 1,86 y HR = 2,78), este estudio puede ayudar en la toma de decisiones en cuanto a la elección del TAR, puesto que el coste de seguimiento tras interrupción y cambio a un nuevo TAR, ya sea por falta de efectividad o por toxicidad inaceptable, supone un incremento respecto al seguimiento habitual, por lo que resulta relevante tener este incremento de recursos en consideración.

Este trabajo presenta limitaciones, principalmente debidas al propio diseño del estudio, al tratarse de una estimación de costes basada en la revisión de la literatura y consulta a expertos. Por una parte, existe un cierto grado de simplificación del análisis, ya que no se tiene en cuenta diferentes perfiles de pacientes con VIH en TAR que requieran un manejo y seguimiento diferencial en función de sus necesidades. No obstante, el análisis se ha basado en el uso de recursos para un paciente estándar con VIH tratado con TAR siguiendo las recomendaciones de las guías^{4,5}. Por otra parte, no se ha tenido en cuenta el coste farmacológico del TAR, puesto que se asumió que el manejo del paciente estable o tras una discontinuación no difiere en función del tipo de tratamiento, sirviendo el análisis para cualquiera de las combinaciones disponibles. Del mismo modo, no se han considerado los costes asociados a la medicación concomitante de las toxicidades para centrar el análisis en los costes derivados de pruebas y visitas. Finalmente, respecto a los costes, no se han tenido en cuenta costes indirectos asociados a pérdidas de productividad del paciente, debido a que la perspectiva analizada ha sido la del SNS español.

A pesar de las limitaciones indicadas, el análisis realizado proporciona una aproximación al coste asociado a la discontinuación del TAR que puede contribuir a la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

En conclusión, este análisis pone de manifiesto la importancia de tener en cuenta las tasas de discontinuación del TAR a la hora de elegir la terapia más adecuada en los pacientes con VIH, ya que además de las consecuencias clínicas, es un factor influyente en el uso de recursos y costes sanitarios.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Gilead Sciences.

Conflictos de interés

Ángeles Castro declara no tener ningún conflicto de intereses. Pilar Díaz declara haber recibido apoyo de Gilead Sciences por su participación en el presente manuscrito, y honorarios de consultoría o pagos por conferencias, presentaciones, oradores, burós, redacción de manuscritos o eventos educativos de Gilead Sciences y MSD, así como pagos por participar como experta y apoyo para asistir a reuniones y/o viajes de Gilead Sciences anteriores a la realización del estudio. Pere Domingo ha recibido subvenciones de Gilead Sciences, Janssen & Cilag, y ViiV

Healthcare, y honorarios de consultoría o pagos por conferencias, presentaciones, oradores, burós, redacción de manuscritos o eventos educativos de Gilead Sciences, Janssen & Cilag, y ViiV Healthcare, MSD, Theratechnologies y Roche anteriores a la realización del estudio. Juan E. Losa-García declara no tener ningún conflicto de intereses. Antonio Castro es empleado de Gilead Sciences. Neus Vidal-Vilar y Susana Aceituno trabajan para Outcomes¹⁰, una entidad de investigación independiente, y han recibido honorarios por su contribución al desarrollo del proyecto y la redacción del manuscrito.

Presentación en congresos

- Organización: International Health Economics Association Congress.
- Lugar: Organización online.
- Fecha: 12-15 julio 2021.

Aportación a la literatura científica

La discontinuación y cambio del tratamiento antirretroviral aumenta el consumo de recursos y costes para el Sistema Nacional de Salud. Este factor se debería de tener en cuenta en la elección de dicho tratamiento.

Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019 [internet] [consultado 03/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
2. Pérez-Ellías MJ, Podzamczar Palter D, Ventayol Bosch P, Jarrin I, Castro A, Rubio-Rodríguez D, *et al.* Clinical and economic benefit of 32 years of antiretroviral treatment for people living with HIV in Spain: Has it been an efficient intervention? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;S0213-005X(21)00190-7. DOI: 10.1016/j.eimc.2021.05.011
3. Pérez-Molina JA, Martínez E, Blasco AJ, Arribas JR, Domingo P, Iribarren JA, *et al.* Analysis of the costs and cost-effectiveness of the guidelines recommended by the 2018 GESIDA/Spanish National AIDS Plan for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(3):151-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.04.010
4. Gesida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [internet] [consultado 06/2020]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>
5. Gesida. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH (2018) [internet] [consultado 06/2020]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_DC_Control_y_Monitorizacion_b23_01_18.pdf
6. Pedrol E, Viciano P, Arranz J, Tassas M, Deig E, Pasquau J, *et al.* Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011). Estudio SWITCH AUDIT. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27(2):93-7.
7. Martin MT, Rovira M, Massanes M, Del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, *et al.* Analysis of the duration of and reasons for changing the first combination of antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2010;34(5):224-30. DOI: 10.1016/S2173-5085(10)70016-2
8. Teixeira R, Díaz-Cuervo H, Aragão F, Marguet S, De la Fuente B, Muñoz MJ, *et al.* Real world effectiveness of standard of care triple therapy versus two-drug combinations for treatment of people living with HIV. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249515-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0249515
9. Teixeira R, Díaz Cuervo H, Aragao F, Castañón M, Romero A, Roca B, *et al.* Shorter time to treatment failure in PLHIV switched to dolutegravir plus either rilpivirine or lamivudine compared to integrase inhibitor-based triple therapy in a large Spanish cohort - VACH. Presentado en: 17th European AIDS Conference, 6-9 noviembre 2019, Basel.
10. Ribera E, Martínez-Sesmero JM, Sánchez-Rubio J, Rubio R, Pasquau J, Poveda JL, *et al.* Economic impact of optimising antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected adults with suppressed viral load in Spain, by implementing the grade A-I evidence recommendations of the 2015 GESIDA/National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):157-64. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.02.006
11. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [internet]. Barcelona: Oblikue Consulting [consultado 18/06/2020]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
12. Caro González L, Herranz Alonso A, Pernia S, Mur Mur A, Sánchez Fresneda MN, Sarobe González C, *et al.* Facturación interna de los productos finales elaborados por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2002;26(7):266-74.
13. De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R, *et al.* First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):416-22. DOI: 10.1157/13125638
14. Gómez-Lobón A, Delgado Sánchez O, Peñaranda Vera M, Ventayol Bosch P, Martín Peña ML, Riera Jaume M. Seguimiento del primer año de tratamiento antirretroviral en pacientes naive en un hospital de tercer nivel. *Infectio*. 2017;21(3):168-75. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.674>
15. Riera M, Von Wichmann MA, Álvarez-Cascos A, Blanco JR, Camino X, Delgado E. Indicadores de calidad asistencial de Gesida para la atención de personas que viven con el VIH [internet]. Madrid: GeSIDA. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/11/indice_calidad_Guia_GeSIDA.pdf
16. Pierone G, Henegar C, Fusco J, Vannappagari V, Aboud M, Ragone L, *et al.* Two-drug antiretroviral regimens: an assessment of virologic response and durability among treatment-experienced persons living with HIV in the OPERA® Observational Database. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(12):e25418. DOI: 10.1002/jia2.25418
17. Rivero A, Pérez-Molina JA, Blasco AJ, Arribas JR, Crespo M, Domingo P, *et al.* Costs and cost-efficacy analysis of the 2016 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(2):88-99. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.06.013
18. Dirección General de salud pública, calidad e innovación. Ministerio de Sanidad. Encuesta hospitalaria de pacientes con VIH. Resultados 2019 [internet]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/Informe%20Encuesta%20hospitalaria%202004_2019_def%20\(2\).pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/Informe%20Encuesta%20hospitalaria%202004_2019_def%20(2).pdf)

Tabla suplementaria 1. Costes adicionales (€, 2020) asociados a la discontinuación por toxicidad inaceptable según tipo de evento adverso en 2 años desde el cambio

Costes	Alteraciones gastrointestinales	Alteraciones renales	Alteraciones óseas	Trastornos neuropsiquiátricos	Alteraciones musculoesqueléticas	Trastornos sexuales	Alteraciones dermatológicas	Alteraciones perfil lipídico	Alteraciones hepáticas
Pruebas adicionales debidas a la discontinuación	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €
Pruebas adicionales debidas al evento adverso	43 €	44 €	89 €	0 €	614 €	0 €	0 €	0 €	138 €
Visitas adicionales al especialista de VIH	740 €	740 €	370 €	370 €	370 €	370 €	740 €	370 €	740 €
Visitas adicionales otros a especialistas	0 €	56 €	2 €	140 €	0 €	135 €	185 €	0 €	0 €
Visitas adicionales a la farmacia hospitalaria	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €
Total	955 €	1.012 €	633 €	682 €	1.156 €	677 €	1.097 €	542 €	1.050 €

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.