

REPÚBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE LA PROTECCION SOCIAL

IMPACTO FINANCIERO EN LA UNIDAD DE PAGO POR CAPITACIÓN 2006, DE CADA INCLUSIÓN DE TECNOLOGÍA SUGERIDA POR LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE VIH – SIDA, A LOS PLANES OBLIGATORIOS DE SALUD

Documento preparado en su
versión preliminar para el:

CONSEJO NACIONAL DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD

Preparado por:

Leonardo Cubillos Turriago, MD MPH^{1 2}

Asesor de la Dirección de Gestión de la Demanda

Miembro del Comité Técnico de Medicamentos y Evaluación de Tecnologías

Bogotá, D.C. Mayo 5 de 2006

¹ El autor manifiesta no tener ningún tipo de afiliación o interés financiero (p.ej. empleo, consultorias, honorarios, acciones, utilidades o patentes en curso o actuales) que creen conflicto con el material presentado en este documento. Así mismo, el autor asume plena responsabilidad por los errores e inconsistencias que se encuentren en este documento,

² Correo electrónico: leocubillos@post.harvard.edu

PARTE I OBJETIVOS, PERSPECTIVA Y SUPUESTOS

1) OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar el impacto financiero en la Unidad de Pago por Capitación 2006, de cada inclusión de tecnología sugerida por la Guía de Práctica Clínica de VIH – SIDA, a los Planes Obligatorios de Salud.

Objetivos específicos

Estimar el impacto financiero en la Unidad de Pago por Capitación 2006, del grupo de medicamentos antirretrovirales sugeridos por la Guía de Práctica Clínica de VIH – SIDA, los Planes Obligatorios de Salud.

Realizar un ejercicio de modelación de progresión terapéutica del VIH-SIDA y de probabilidad de uso de las diferentes tecnologías sanitarias.³

Estimar una razón de costo-efectividad para cada inclusión de tecnología sugerida por la Guía de Práctica Clínica de VIH – SIDA, los Planes Obligatorios de Salud.

Estimar una razón de costo-efectividad para la inclusión del grupo de medicamentos antirretrovirales sugeridos por la Guía de Práctica Clínica de VIH – SIDA, los Planes Obligatorios de Salud.

Documentar el método seguido para la realización de este ejercicio

³ En una segunda fase se validará el modelo.

2) EQUIPO DE TRABAJO

Leonardo Cubillos Turriago, MD MPH

- Responsable del proyecto
- Construcción del modelo general
- Construcción de los árboles de decisiones y de los modelos de progresión terapéutica y de probabilidad de formulación de medicamentos
- Búsqueda de literatura y combinación de datos
- Análisis estadístico
- Redacción y presentación de resultados

Elkin Vladimir Lemus, MD PhD (Cand)

- Apoyo permanente en la construcción conceptual del modelo general
- Apoyo permanente en la construcción conceptual de los modelos de progresión terapéutica y de probabilidad de formulación de medicamentos
- Búsqueda de literatura para la fórmula láctea

Guillermo Córdoba Ordoñez, MD

- Apoyo en inquietudes sobre planes de beneficio
- Apoyo en la presentación de la información

Adriana Cristina Pulido, MD MPH

- Búsqueda de literatura para una parte del árbol de decisiones sobre Genotipificación.

3) MODELO TEÓRICO (Fuentes de información y perspectiva de análisis)

Tanto el análisis económico como el financiero de la **Guía para el Manejo de VIH/SIDA – Basada en la Evidencia (GPC VIH-SIDA)** necesitan dos ramas de análisis:

- 1) Los cambios en frecuencia de uso, sugeridos por la GPC VIH-SIDA, de las tecnologías en salud ya presentes en los Planes de Beneficio y,
- 2) El uso de tecnologías en salud que en el momento del análisis no se encuentran en los Planes de Beneficio.

La primera rama del análisis requiere contar con información suficiente y adecuada sobre las características actuales de uso de las tecnologías sanitarias. Desafortunadamente, el Sistema aún no cuenta con un grado de evolución tal que permita el monitoreo permanente de este tipo de actividades. Es deseable que iniciativas tendientes a llenar el vacío en información en salud puedan reducir esta limitante.

Por este motivo, no se ha planeado un análisis completo financiero o económico de la GPC VIH-SIDA. La ausencia de datos confiables sigue impactando negativamente la naturaleza de los análisis técnicos que se puedan realizar.

3.1 Análisis financiero vs. Análisis económico

El análisis económico por definición involucra la comparación tanto de los costos (medidos en unidades monetarias) como de los desenlaces (medidos en unidades clínicas o monetarias, según sea el caso). Intervienen métodos estadísticos como la prueba de hipótesis de una o dos vías y el riguroso escrutinio epidemiológico de las diferencias en los desenlaces clínicos o sus equivalentes monetarios.

El análisis financiero o de costos omite el análisis de los desenlaces para centrarse únicamente en las fuentes y magnitud de diferencia de los costos entre dos o más intervenciones alternativas. Para este ejercicio, se usa una versión modificada del análisis de costos en la que se incorporan la totalidad de los costos y algunos desenlaces clínicos expresados en términos monetarios.⁴ No sería correcto denominar a esta versión modificada de análisis financiero como una versión modificada de análisis económico dado que la incorporación de desenlaces clínicos y el descuento de su valor en el tiempo es aún muy limitado.

⁴ Indicación de genotipificación y necesidad de hospitalización

3.2 Modelo de análisis general

Dado que en este momento la unidad de análisis para las actualizaciones y demás estudios sobre el Plan Obligatorio de Salud (POS) es la tecnología sanitaria, se ha desarrollado un modelo que permita la estimación del impacto financiero que sobre la UPC tendría una potencial exclusión o inclusión de una tecnología en el POS.

Se asume que la Unidad de Pago por Capitación es el valor que se le reconoce a un asegurador por la gestión anual del riesgo en salud de cada uno de sus afiliados y beneficiarios. En este momento, existen unos ponderadores que modifican el valor del riesgo en función de los cambios de edad, género y localización geográfica del afiliado.

Dado que la unidad de análisis es la tecnología sanitaria misma, el impacto financiero en la UPC debe medirse tanto en los costos como en los desenlaces con referencia a otras tecnologías comparables. El modelo fue construido teniendo en cuenta la variable dependiente (ΔUPC) desde el punto de vista del tercer pagador. Por tal motivo, no se incluyen desenlaces importantes como productividad laboral que solo importan desde el punto de vista de la sociedad.

Entonces el impacto financiero sobre la UPC de una modificación en el POS se vería reflejada así:

$$\Delta UPC = C_{TS1} - A_{TS1}$$

donde,

C_{TS1} son los costos para el asegurador derivados de la inclusión de la Tecnología Sanitaria evaluada (TS_1)

A_{TS1} son los ahorros para el asegurador derivados de la inclusión de la Tecnología Sanitaria evaluada (TS_1)

ΔUPC es el valor neto a incluir y corresponde a la diferencia entre los costos y los ahorros generados por la inclusión de la TS_1 . Es técnicamente válido generar una disminución en el valor de la UPC en caso de que el valor neto a incluir por determinada tecnología sea negativo.

Ahora bien:

$$C_{TS1} = (P)(Q)$$

donde,

P es el precio medio de mercado para compra por volumen de una dosis unitaria de la TS_1 .

Q es la demanda potencial actual de la TS_1 que se expresa en la siguiente ecuación,

$$Q = \text{Prev} * \text{Prob Uso} * \text{Posología}$$

donde,

Prev es la prevalencia de la(s) patología(s) susceptible(s) de ser intervenida(s) mediante la TS_1

Prob Uso hace referencia a la probabilidad de uso de esa TS_1 en el tratamiento de la(s) patología(s) que fue referenciada en *Prev.* Por ejemplo, de cada 10 pacientes con Hipertensión Arterial, 4 requieren terapia medicamentosa y de estos tan solo 1 requiere el medicamento analizado.

Posología hace referencia al número anual probable de dosis unitarias de la TS_1

A su turno:

A_{TS_1} está en función de:

- 1) La diferencia en la probabilidad de ocurrencia de complicaciones cuando se usa TS_1 en lugar de una alternativa. La alternativa a TS_1 puede no existir en el POS en cuyo caso se analizaría la probabilidad de una complicación de acuerdo con la historia natural de dicha patología.

Esta diferencia es multiplicada por el costo promedio⁵ estimado de su manejo clínico.

- 2) La diferencia en la probabilidad de uso (pueden ser bienes sustitutos o complementarios) de las TS ya existentes en el POS antes y después de la inclusión de la TS_1

Esta diferencia es multiplicada por el costo promedio de las TS ya incluidas en el POS.

- 3) La diferencia en la probabilidad de ocurrencia de los efectos secundarios condicionados por las probabilidades de uso de la TS_1 frente a las alternativas ya existentes en el POS.

Esta diferencia es multiplicada por el costo promedio estimado

Este modelo aún no incorpora variables fundamentales dentro de un modelo dinámico de aseguramiento como el que opera en el SGSSS:

- 1) Precios cambiantes en las TS_1 . Es probable que el precio con el que se realizan las estimaciones iniciales sobre estimen el gasto dado que la tendencia general es a la disminución de los precios, por la aparición de competidores similares o por el lanzamiento de tecnologías de nuevas generaciones.
- 2) El modelo no incorpora los cambios que siguen a la elasticidad precio que sigue a su incorporación en el POS. Es probable que esto acarree una subestimación de la demanda por el aumento en la probabilidad de uso (*Prob Uso*).

Tres consideraciones adicionales sobre este modelo son:

- 1) Requiere de un monitoreo epidemiológico para conocer la prevalencia de ciertas enfermedades y para conocer el comportamiento en el uso de las tecnologías sanitarias.

⁵ En caso de que la distribución normal en los costos de atención de las complicaciones y los efectos secundarios se sugiere el uso de la mediana

- 2) Requiere de un sistema de monitoreo permanente para conocer los precios de mercado de las tecnologías sanitarias.
- 3) Es aplicable en el contexto de una Guía de Práctica Clínica por cuanto esta especifica las indicaciones (*Prob Uso*) de las tecnologías sanitarias así como presenta su uso de manera que minimice la ocurrencia de complicaciones clínicas.

actual el enfoque de análisis y actualización de los Planes Obligatorios de Salud (POS) tiene como unidad de análisis a la tecnología sanitaria. Entonces es desde esta unidad que se deben estimar sus potenciales costo y su potencial efectividad dentro del sistema y su potencial impacto en los costos y en su utilidad clínica.

Entonces la ecuación general de trabajo presenta esta forma:

$$\Delta UPC_1 = \frac{[CU_1 * Prev - Pr(U_1) * Poso_1] - [\sum CU_{i,0} * (Pr(U_{i,0}) - Pr(U_1)) + \sum CC * (Pr(C_{i,0}) - Pr(C_1)) + \sum CE_s * (Pr(ES_{i,0}) - Pr(ES_1))]}{PA}$$

Donde:

ΔUPC_1 = Es la variación en la UPC por concepto de la inclusión de la TS_1

Prev = Prevalencia de la enfermedad(es) que se trata(n) con TS_1

$Pr(U_1)$ = Probabilidad de uso de TS_1 dentro de un determinado esquema terapéutico

Poso₁ = Posología de la TS_1

$CU_{i,0}$ = Costo unitario de la tecnología a reemplazar (TS_0)

$Pr(U_{i,0})$ = Probabilidad de uso de TS_0 dentro de un determinado esquema terapéutico

CC = Costo de las complicaciones

$Pr(C_{i,0})$ = Probabilidad de ocurrencia de complicaciones cuando se usa TS_0

$Pr(C_1)$ = Probabilidad de ocurrencia de complicaciones cuando se usa TS_1

Ces = Costo del manejo de los efectos secundarios

$Pr(ES_{i,0})$ = Probabilidad de ocurrencia de los efectos secundarios cuando se usa TS_0

$Pr(ES_1)$ = Probabilidad de ocurrencia de los efectos secundarios cuando se usa TS_1

3.3 Perspectiva de análisis

Se escogió la perspectiva del tercer pagador. Esta escogencia se sustenta en el objetivo general del presente ejercicio que ha sido el de estimar el impacto financiero en la UPC de una serie de inclusiones al POS.

Puesto de otra forma, en la formula de modelo general un ΔUPC corresponde a un valor monetario que la sociedad le reconoce a un asegurador por internalizar el riesgo de la formulación y uso de la TS_1 ⁶ que de otra manera no sería cubierta o sería cubierta por el gasto de bolsillo.

De manera contraria, un ΔUPC neutro corresponde a un escenario en el que una nueva inclusión de TS_1 al POS se compensa completamente (desde la perspectiva del tercer pagador) con los ahorros expresados en la ecuación del modelo general.

⁶ Dado que en el modelo actual la gestión del riesgo por parte de los aseguradores se hace centrado en la entrega de tecnologías en salud y que, además, la presencia de barreras deliberadas de acceso a esta tecnología no necesariamente implica un aumento en el gasto por disminución de la eficiencia y de la eficacia de la gestión clínica o mucho menos una sanción social, se puede concluir que el modelo actual incentiva la presencia de barreras de acceso para las tecnologías incluidas en el POS.

Surge entonces la pregunta ¿Por qué la sociedad quisiera pagar por la internalización de ese riesgo? o ¿Por qué intentar disminuir un pago que de otra manera sería mayoritariamente de bolsillo? En primera instancia quizás la TS_1 que, desde la perspectiva del tercer pagador, tiene ΔUPC positivo o neutro puede generar ahorros neutros desde la perspectiva de sociedad por aumento en la calidad de vida de la población o aumento en la productividad laboral.

En segunda instancia, no es únicamente el punto de vista de la maximización de la utilidad de la sociedad el que debe ser tenido en cuenta. La protección financiera contra las calamidades que siguen a un cambio en el estado de salud también son sujeto de pago por parte de la sociedad y son incluidas en las estimaciones del valor de la UPC.

3.4 Horizonte temporal de análisis

Se escogió un año como el horizonte temporal de análisis. Esto quiere decir que se compararan los costos y los desenlaces que se causen anualmente como consecuencia de la inclusión al POS de las tecnologías sujeto de evaluación y los cambios. En esta misma línea, no se tendrán en cuenta aquellos valores que ocurran más allá de los doce meses.

La justificación de esta decisión se basa en el hecho de que la UPC es valor que se estima como compensación a la gestión anual del riesgo. Cualquier incorporación de un horizonte temporal diferente al de un año estaría fuera de las reglas preestablecidas, explícitas y tácitas, para la estimación del valor de la UPC.⁷

3.5 Tecnologías en salud sujeto de análisis

Cuatro diferentes investigadores⁸ revisaron la Versión Completa de la ***Guía para el Manejo de VIH/SIDA – Basada en la Evidencia*** y obtuvieron la siguiente lista de tecnologías sugeridas en el manejo del VIH-SIDA:

- a) **Fosamprenavir, tableta por 700 mg.** Medicamento antirretroviral de la familia de los inhibidores de proteasa. La GPC VIH-SIDA lo recomienda como segunda línea terapéutica.
- b) **Saquinavir, tableta por 200 mg.** Medicamento antirretroviral de la familia de los inhibidores de proteasa. La GPC VIH-SIDA lo recomienda como segunda línea terapéutica.

⁷ Sería deseable contar con dos tipos de ajustes de la UPC. Uno anual que incorpore la inflación y otro que se realice con menor regularidad. Este último permitiría ampliar el horizonte temporal de análisis de las inclusiones al POS e internalizaría la gestión del riesgo de las enfermedades crónicas al incentivar directamente la gestión de mejores modelos de atención para estas patologías.

⁸ Adriana Cristina Pulido Álvarez, Consultora PARS; Guillermo Córdoba Ordoñez, Coordinador del Grupo de Plan de Beneficios de la Dirección de Gestión de la Demanda e Inés Elvira Ordoñez y Leonardo Cubillos Turriago, Asesores de la Dirección General de Gestión de la Demanda.

- c) **Atazanavir, tableta por 150 mg.** Medicamento antirretroviral de la familia de los inhibidores de proteasa. La GPC VIH-SIDA lo recomienda como segunda línea terapéutica.
- d) **Atazanavir, tableta por 200 mg.** Medicamento antirretroviral de la familia de los inhibidores de proteasa. La GPC VIH-SIDA lo recomienda como segunda línea terapéutica.
- e) **Efavirenz, tableta por 600 mg.** Medicamento antirretroviral de la familia de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. La GPC VIH-SIDA lo recomienda tanto en primera como en segunda línea terapéutica.
- f) **Didanosina tableta por 400 mg.** Medicamento antirretroviral de la familia de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. La GPC VIH-SIDA lo recomienda tanto en primera como en segunda línea terapéutica.
- g) **Prueba de genotipificación.** Uso de la prueba de genotipificación solo tras segunda falla terapéutica y una vez se ha comprobado buena adherencia al tratamiento. Su interpretación y la conducta que de ella se derive debe ser liderada por un médico infectólogo o un médico experto en VIH-SIDA
- h) **Fórmula láctea.** Uso de la fórmula láctea, durante 6 meses, en todo recién nacido hijo de madre VIH+.

3.6 Desenlaces clínicos primarios

- a) Necesidad de hospitalización: Se considera una buena aproximación para determinar la mejor efectividad clínica la disminución de la necesidad de hospitalización en una población con VIH-SIDA. A su turno, la misma GPC VIH-Sida ha estimado que en promedio cada episodio de hospitalización cuesta cerca de \$3,000,000
- b) Uso de genotipificación. La genotipificación se indica tras la segunda falla terapéutica. Cualquier aumento en la efectividad disminuye directamente el uso de genotipificación

3.7 Desenlaces financieros:

- a) Primarios: Valor neto de cada inclusión de tecnología sanitaria al POS
- b) Secundarios:
 - a. Costo de la inclusión de cada tecnología sanitaria al POS-C
 - b. Ahorro por reemplazo en el uso de otras TS en el evento de inclusión de cada tecnología sanitaria al POS
 - c. Ahorro por disminución en la probabilidad de ocurrencia del outcome clínico primario en el evento de inclusión de cada tecnología sanitaria al POS-C
 - d. Ahorro por disminución en la probabilidad de ocurrencia del outcome clínico secundario en el evento de inclusión de cada tecnología sanitaria al POS-C
 - e. Ahorro por disminución en la necesidad de uso de medicamentos antirretrovirales en el evento de inclusión de cada tecnología sanitaria al POS-C

3.8 Razón de costo-efectividad

Una razón de costo-efectividad compara los costos y las efectividades relativas así:

$$\text{Costo efectividad TS}_1 = \frac{\text{Costo TS}_1 - \text{Costo TS}_0}{\text{Efectividad TS}_1 - \text{Efectividad TS}_0}$$

Esto implicaría hacer una prueba de hipótesis donde el denominador se halle normalizado y las hipótesis se puedan expresar así:

H_0 : No existe diferencia en el costo necesario para alcanzar una unidad de efectividad entre las dos tecnologías analizadas.

H_A : Existe diferencia en el costo necesario para alcanzar una unidad de efectividad entre las dos tecnologías analizadas.

$\alpha = 0.05$

La rigurosidad de una prueba de hipótesis exigen una calidad mínima de los datos y un escrutinio severo en su manipulación. Es probable que la información no soporte el ejercicio de una prueba de hipótesis tendiente a estimar una razón de costo-efectividad

3.9 Análisis de sensibilidad.

Dada la naturaleza del ejercicio, no se prevee hacer ningún tipo de análisis de sensibilidad.

3.10 Software de análisis

Se ha escogido como software de trabajo Microsoft Excel®. Se reconoce las limitaciones que este presenta pero su gran fortaleza es la probabilidad de compartir los modelos y los árboles con los destinatarios potenciales de este ejercicio.

Se considera que el software ideal es el Data Treeage® y aunque estimativos más robustos la difusión de los modelos y resultados se ve limitada a aquellas personas que tengan este software y sepan usarlo.

4) SUPUESTOS

Para efectos de este ejercicio se han realizado tres macro supuestos⁹:

a. Uso adecuado de tecnologías sanitarias.¹⁰

Para efectos de este ejercicio se asume la no existencia de variación en la demanda por errores de medicación, automedicación o prescripción no autorizada. El uso de las tecnologías sanitarias se asume de acuerdo con los lineamientos de la *GPC VIH-SIDA*.

b. No existencia de barreras de acceso y consumo.

Para efectos de este ejercicio se asume la no existencia de barreras de acceso para las tecnologías sanitarias presentes en el POS. Es decir, se asume un suministro continuo y permanente de los medicamentos ARV y de la Fórmula Láctea y además, el uso de la genotipificación en los casos indicados en la *GPC VIH-SIDA*.¹¹

Además, se asume el consumo adecuado y adherente de estas mismas tecnologías. Es decir, que una vez se ha suministrado la fórmula láctea el neonato va a recibir las dosis necesarias para su adecuado crecimiento y desarrollo y que éste bien no será sujeto de venta o de mala utilización.¹²

c. Las tecnologías no POS no son entregadas y no son consumidas.

Para efectos de este ejercicio, se asume que las tecnología sanitarias no incluidas en el POS no son sujeto de uso entrega por parte del asegurador. Este supuesto contempla el hecho que el asegurador se adhiere estrictamente a los listados que el regulador a emitido.

⁹ Estos tres macro supuestos han sido asumidos por todos los ejercicios técnicos que han actualizado el POS. Es probable que no se hayan hecho explícitos pero siempre han estado presentes.

¹⁰ Este es uno de los fundamentos de la Política Farmacéutica Nacional emitida por el Ministerio de la Protección Social

¹¹ Es deseable que ejercicios posteriores estimen un margen de error para este supuesto. En un escenario en donde las consecuencias de una mala gestión clínica sean completamente internalizadas por el asegurador es probable que las barreras de acceso sean menores. Actualmente, la realidad dista mucho de este supuesto.

¹² La realidad muestra como algunas tecnologías sanitarias son sujeto de transacciones comerciales, especialmente por los pacientes de enfermedades crónicas. Esto quizás es motivado por la precariedad de su situación económica que es a su vez secundaria, en parte, a su misma enfermedad crónica. Actualmente, esta ineficiencia en la gestión clínica no impacta mayoritariamente a los aseguradores; sin embargo, en un escenario de mayor internalización del riesgo, la no adherencia atribuible a los pacientes castigaría injustamente la buena gestión del asegurador.

Además, se asume que las tecnologías no POS no son compradas, vía gasto de bolsillo, y consumidas por los pacientes o sus familias.¹³

PARTE II METODOLOGÍA Y SU APLICACIÓN

En esta sección se presenta el método aplicado para la evaluación de cada uno de los tres grupos de *tecnologías sanitarias sujeto de evaluación (TSSE)*: Medicamentos Antirretrovirales, Genotipificación y Fórmula Láctea.

Dado que no se dispone de información sobre las condiciones actuales de uso de las TSSE se asumen dos escenarios de comparación basados en la *GPC VIH-SIDA*. El primero es un escenario con todas las características de manejo incluyendo aquellos pasos que incluyen las *Tecnologías Sanitarias incluidas en el POS (TS POS)* y las *TSSE* (en totalidad o a través de permutaciones y/o combinaciones). Un segundo escenario, que también se basa en la *GPC VIH-SIDA*, incluye únicamente los pasos de manejo que usan las *TS POS*.

La presentación de la metodología y de los resultados de su aplicación para cada grupo de *TSSE* tiene cuatro partes: (1) Las recomendaciones de manejo clínico expuestas por la *GPC VIH-SIDA*. Sobre estas recomendaciones se fundamentan los ejercicios de modelación del costeo asumiendo en todos los casos la pertinencia de las recomendaciones clínicas para el SGSSS. (2) Se describen los supuestos y pasos que llevaron a la modelación de los costos. (3) Presentación de resultados y (4) Se presentan las limitaciones encontradas al modelo de cada *TSSE*.

5) MEDICAMENTOS ARV

5.1. ¿Qué dice la *GPC VIH-SIDA*?

El capítulo 5 de la *GPC VIH-SIDA* está dedicado al tema de la Terapia Antirretroviral (TARV). Cada subtítulo presenta recomendaciones así:

- Momento de Iniciación de la TARV
 - a. La decisión de iniciar TARV está en función del estado clínico del paciente, de su recuento de linfocitos CD4 y de su carga viral.
 - b. Cualquier paciente sintomático o con recuento de linfocitos CD4 menor a 200 debe recibir TARV
 - c. Los pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 entre 200 y 250 pueden recibir TARV de acuerdo con el juicio del médico tratante

¹³ Este es un supuesto bastante interesante. Si la realidad se comporta diferente a este supuesto, esto implicaría que la sociedad, o al menos un subgrupo, ya internalizó un riesgo. La no validez de este supuesto es un tema interesante de investigación en la literatura y de discusión técnica.

- d. Los pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 entre 250 y 350 y una carga viral con mas de 100,000 copias pueden recibir TARV de acuerdo con el juicio del médico tratante
- e. Los pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 entre 250 y 350 y una carga viral con menos de 100,000 copias no deben TARV pero deben ser monitorizados.
- f. Los pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 mayores a 350 y con cualquier carga viral no deben TARV pero deben ser monitorizados.
- Selección Inicial de ARV
 - g. Se define la combinación de AZT – 3TC – Efavirenz como el régimen inicial de elección.
 - h. Se establecen algunas excepciones para el anterior regimen de elección
 - i. Se presentan algunas indicaciones para ciertos regimenes iniciales de elección.
- Modificación de la TARV
 - j. Se presentan algunas recomendaciones e indicaciones específicas para la modificación de la TARV.
 - k. Algunas recomendaciones generales tambien son enunciadas. A continuación se transcriben dos de ellas:
 - i. "Cuando la reacción no pone en peligro inmediato al paciente, el médico debe optimizar la ayuda farmacológica y no farmacológica para controlar el signo o síntoma, continuando la misma terapia antirretroviral" (IIIA)
 - ii. "Cuando esté manejando hiperlipidemias en pacientes con inhibidores de proteasa, NO utilice lovastatina ni simvastatina" (IIE)
 - l. Ninguno de los medicamentos que se están evaluando en este ejercicio son recomendados en la primera línea terapéutica.
- Fracaso terapéutico
 - m. Están expuestas algunas recomendaciones específicas de modificación de TARV a pacientes con primer fracaso terapéutico. Tabla No 26
 - n. "Del segundo fracasao terapéutico en adelante, la modificación de la terapia debe realizarse con asesoría directa de un experto en enfermedades infecciosas o en VIH" (IA)
 - o. "Cuando un régimen esté fallando, cambie el régimen en su totalidad de ser posible, y de lo contrario procure añadir 2 o más medicamentos a los que el paciente no haya tenido exposición" (IA)
 - p. "Procure iniciar el nuevo régimen antes de que la carga viral del paciente alcance más de 10,000 copias" (IB)
 - q. "Si el paciente no puede iniciar el nuevo régimen inmediatamente se diagnostica el fracaso terapéutico, continúe el régimen que está fracasando si el paciente lo tolera en lugar de suspender los medicamentos" (IIB)
 - r. En una tabla se muestra la dosificación de los regímenes de segunda línea. Tabla No. 27
- Uso de pruebas de genotipificación
 - s. Ver título 8.1

- Optimización del cumplimiento
 - t. Se formulan unas recomendaciones generales en torno a la educación, información y modificación del estilo de vida de los pacientes que reciben TARV.

5.2. Un método de estimación y su aplicación

5.2.1 Consideraciones Iniciales

El grupo de medicamentos antirretrovirales sujeto de evaluación se puede subdividir en dos grupos:

- 1) Moléculas nuevas
 - a) Saquinavir, tabletas por 200 mg
 - b) Fosamprenavir, tabletas por 700 mg
 - c) Atazanavir, tabletas por 150 mg
 - d) Atazanavir, tabletas por 200 mg
- 2) Moléculas ya existentes en POS. La novedad consiste en la evaluación de la inclusión de una nueva presentación.
 - a) Efavirenz, tableta por 600 mg. Actualmente existe el efavirenz, tableta por 200 mg
 - b) Didanosina, tableta por 400 mg. Actualmente existe la Didanosina, tableta por 100 mg.

MOLECULAS YA EXISTENTES EN EL POS.

- A) Efavirenz, tableta por 600 mg

El Efavirenz, tableta por 200 mg se encuentra incluido en el POS mediante Acuerdo 282 de 2004. Ahora bien, la presentación de 200 mg es absolutamente sustituta de la de 600 mg; no ocurre lo mismo al contrario en donde la tableta de 600 mg no es absolutamente sustituta de la tableta por 200 mg. Esa es la razón por la que la inclusión al POS de la presentación de 600 mg no promueve la exclusión al POS de Efavirenz de 600 mg.

El análisis debe centrarse entonces en los casos en que la presentación por 600 mg sustituye a la de 200 mg. En estos casos en que se puede dar tanto la presentación por 600 mg como la de 200 mg se debe analizar la diferencia en los costos y en la efectividad entre las dos presentaciones.

La efectividad de un medicamento está condicionada por varios factores. Se destacan tres:

- a) Prescripción pertinente. Ver **Título 6 "Supuestos"**. Bajo este supuesto la efectividad diferencial es 0.

- b) Suministro adecuado. Ver **Título 6 "Supuestos"**. Bajo este supuesto la efectividad diferencial también es 0.
- c) Adherencia al medicamento. Ver **Título 6 "Supuestos"**. Bajo este supuesto la efectividad diferencial también es 0.¹⁴

Lo anterior implica necesariamente que para este ejercicio no se encuentra efectividad diferencial entre el uso de 3 tabletas de Efavirenz por 200 mg y una tableta de Efavirenz por 600 mg. Tras este resultado, se evalúan los costos diferenciales (incrementales) de migrar en el uso de la presentación existente en el POS a la que se encuentra sugerida.

El análisis de costos presenta los siguientes resultados:

Tabla No. 1

Molécula	Concentración	Costo	Número de tabletas	Costo de cada tableta	Costo ajustado por cantidad de miligramos
Efavirenz	Tableta por 200 mg	\$ 258,500.00	90	\$ 2,872.22	\$ 8,616.67
Efavirenz	Tableta por 600 mg	\$ 202,138.00	30	\$ 6,737.93	\$ 6,737.93

(1) El Efavirenz es un medicamento oligopólico producido por Frosst Laboratories Inc. con Stocrin® como su nombre comercial y por Biotoscana S.A. con Ciplaefavir® como su nombre comercial.

(2) Dado que se intentó hacer una comparación de costos lo más exacta posible y que actualmente solo Frosst Laboratories Inc. produce ambas presentaciones, los datos que se presentan en la anterior tabla corresponden a Stocrin®

(3) La fuente de precios es la Liga Colombiana de Lucha contra el Cáncer¹⁵

Cómo se observa en la Tabla No. 1, resulta más barata la adquisición de una dosis-equivalente de Efavirenz de 600 mg que una de Efavirenz de 200 mg. Si a esto se añade la potencial mayor efectividad de la tableta de 600 mg, es factible la existencia de un escenario de sustitución con dominancia económica. No obstante lo anterior, la naturaleza de los datos de frecuencia de uso no permite estimar el ahorro neto que se genera por este concepto.¹⁶

Mientras los estudios técnicos no estimen un dato robusto sobre la magnitud de esta potencial dominancia económica, se opta por recomendar una relación de sustitución entre las dos presentaciones de Efavirenz con efecto neutro para la UPC.¹⁷

B) Didanosina, tableta por 400 mg

¹⁴ Existe suficiente base documental que apoya el argumento de que en la cotidianidad de la toma continua de medicamentos antirretrovirales, el reemplazo de tres tabletas (Efavirenz 200 mg) por una tableta (Efavirenz 600 mg) produzca un incremento en la adherencia y un aumento en la efectividad del medicamento. No obstante, esta diferencia no se incorpora en las estimaciones del presente ejercicio. Es deseable que futuras estimaciones mejoren el modelo en este sentido.

¹⁵ Estos precios de venta son asimilables a un costo medio de adquisición para los aseguradores ya que la Liga de Lucha contra el Cáncer provee medicamentos a algunos aseguradores. Es probable que los grandes compradores obtengan precios más bajos y que los compradores más pequeños obtengan precios más altos.

¹⁶ Es importante profundizar en la estimación financiera y económica de esta diferencia.

¹⁷ *Primum Non Nocere*

La Didanosina, tableta por 400 mg se encuentra incluido en el POS mediante Acuerdo 228. Ahora bien, la presentación de 100 mg es absolutamente sustituta de la de 400 mg; no ocurre lo mismo al contrario en donde la tableta de 400 mg no es absolutamente sustituta de la tableta por 100 mg. Esa es la razón por la que la inclusión al POS de la presentación de 400 mg no promueve la exclusión al POS de Efavirenz de 100 mg.

La lógica de análisis para la efectividad diferencial de las dos presentaciones de Didanosina es la misma que para las dos de Efavirenz.

A continuación se presenta el análisis de costos diferenciales:

Tabla No. 2

Molécula	Concentración	Costo	Número de tabletas	Costo de cada tableta	Costo ajustado por cantidad de miligramos
Didanosina	Tableta por 100 mg	\$ 248,400.00	60	\$ 4,160.00	\$ 16,560.00
Didanosina	Tableta por 400 mg	\$ 427,980.00	30	\$ 14,266.00	\$ 14,266,00

(1) La Didanosina es un medicamento oligopólico producido por Bristol Myers Squibb de Colombia Ltda. con Videx® como su nombre comercial, por Biotoscana S.A. con Cipladinex® como su nombre comercial y por Biogen con Viden® como su nombre comercial.

(2) Dado que se intentó hacer una comparación de costos lo más exacta posible y que actualmente solo Bristol Myers Squibb de Colombia Ltda. produce ambas presentaciones, los datos que se presentan en la anterior tabla corresponden a Videx®

(3) La fuente de precios es la Liga Colombiana de Lucha contra el Cáncer¹⁸

Como se observa en la Tabla No. 2, resulta más barata la adquisición de una dosis-equivalente de Didanosina de 400 mg que una de Didanosina de 100 mg. Si a esto se añade la potencial mayor efectividad de la tableta de 400 mg, es factible la existencia de un escenario de sustitución con dominancia económica. No obstante lo anterior, la naturaleza de los datos de frecuencia de uso no permite estimar el ahorro neto que se genera por este concepto.¹⁹

Mientras los estudios técnicos no estimen un dato robusto sobre la magnitud de esta potencial dominancia económica, se opta por recomendar una relación de sustitución entre las dos presentaciones de Efavirenz con efecto neutro para la UPC.²⁰

MOLECULAS NUEVAS

El análisis de moléculas nuevas parte de la lectura profunda del título 5.2 "Selección Inicial de Antirretrovirales" de la *GPC VIH-SIDA*.

¹⁸ Estos precios de venta son asimilables a un costo medio de adquisición para los aseguradores ya que la Liga de Lucha contra el Cáncer provee medicamentos a algunos aseguradores. Es probable que los grandes compradores obtengan precios más bajos y que los compradores más pequeños obtengan precios más altos.

¹⁹ Es importante profundizar en la estimación financiera y económica de esta diferencia.

²⁰ *Primum Non Nocere*

Inicialmente este título presenta un método y sus criterios de selección para definir los regímenes preferenciales teniendo en cuenta las variables de eficacia, toxicidad, tolerancia, perfil de resistencia, conveniencia y costo. Acto seguido presenta evidencia que recomienda el no uso de Indinavir en terapia triconjugada y termina esa discusión con la tabla No. 16 que presenta a 11 regímenes que tras la revisión de literatura aprobaron los criterios de inclusión dispuesto *ex-ante*.

Todos los 11 regímenes son triconjugados y contienen dos inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósido (ITRNN) mas un inhibidor de proteasa (IP) o un inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa (ITRN). Diez regímenes contienen 3TC mientras que cuatro de los regímenes usan Efavirenz (ITRN). Seis regímenes recomiendan un IP que es diferente en cada recomendación: Lopinavir-Ritonavir, Nelfinavir, Fosamprenavir, Saquinavir-Ritonavir, y Fosamprenavir-Ritonavir. Sorprendentemente, no se incluye en esta lista al Atazanavir.

Posteriormente, se realizan comparaciones de efectividad entre medicamentos y se afirma que: "El Atazanavir mostró equivalencia a Efavirenz en un ensayo clínico controlado" o "El lopinavir-ritonavir ha mostrado superioridad a nelfinavir". No se mencionan comparaciones directas entre el lopinavir-ritonavir y las TSSE.

Los siguientes dos párrafos son fundamentales dado que se presentan tres conceptos fundamentales: (1) Las contraindicaciones para el uso de Efavirenz y Nevirapina. (2) El hecho de que "la duración promedio de un régimen antirretroviral es de dos años"²¹ ya sea por fracaso terapéutico o por intolerancia a los medicamentos y, (3) El éxito de los regímenes ARV subsiguientes es menor.

La tabla No. 17 presenta la frecuencia de fracaso virológico y resistencia a ocho de los once regímenes de inicio. Esta tabla presenta entre otros, un dato útil para modelos que se presentan más adelante: La frecuencia de fracaso virológico para el régimen AZT-3TC-EFA está entre 9 y 10%.²²

La tabla No. 18 titulada "Análisis de conveniencia de regímenes antirretroviral" presenta un listado de las interacciones con otros medicamentos, con las comidas así como el número de tomas por día y el número de unidades por día de 29 regímenes antiretrovirales. Algunos de estos regímenes incorporan las TSSE.

En este punto de la Guía y cuando aparecen 18 nuevos regímenes, no queda claro cual es la fuente de literatura que justifica su mención. Aparecen como regímenes principales algunos "Medicamentos Nuevos"

La tabla No. 19 presenta la posología de los mismos 29 regímenes "principales" y el subtítulo concluye con las siguientes recomendaciones:

²¹ La importancia de este concepto radica en el hecho de que adoptando un horizonte temporal de análisis de 1 año, la variación en la generación de cepas virales resistentes como resultado de la incorporación de nuevas alternativas terapéuticas no se puede incorporar en los cálculos.

²² No dice en cuanto tiempo

- a. Se define la combinación de AZT – 3TC – Efavirenz como el régimen inicial de elección.
- b. Se establecen algunas excepciones para el anterior régimen de elección.
- c. Se presentan algunas indicaciones para ciertos regímenes iniciales de elección.

El siguiente título **5.3 Modificación de la Terapia Antiretroviral** incorpora los análisis clínicos de toxicidad y tolerancia para los medicamentos ARV presentando varios niveles de evidencia en torno a este tema y definiciones clínicas de varios síndromes.

La tabla No. 20, 21 y 22 presenta los efectos adversos, su manejo y la indicación de suspensión de los ITRN, los ITRNN y los IP, respectivamente.

Prosigue la guía con algunas recomendaciones para el manejo de las complicaciones y se presenta la tabla No. 23 titulada “Recomendaciones de modificación de la terapia” en donde se presentan las indicaciones de suspensión, las recomendaciones de modificación y el grado de recomendación de los medicamentos ARV que se presentaron en el título 5.2.

El análisis de la tabla No. 23 permitiría una construcción de probabilidades condicionales teóricas para cada uno de los regímenes pero la complejidad de este ejercicio escapa la capacidad técnica de los autores de este ejercicio. Por otro lado, se pueden obtener algunos indicios **generales** sobre la probabilidad de uso de los IP (que son todos los Medicamentos Nuevos sujeto de evaluación), a saber:

- a) En caso de falla de un ITRNN debe reemplazarse por un IP
- b) En caso de falla de un IP debe reemplazar por otro IP o por un ITRNN
- c) En caso de falla de un ITRN debe reemplazarse por otro ITRN

No obstante lo anterior, no se emiten recomendaciones precisas de reemplazo de medicamentos por cuanto la TARV es un ejercicio individualizado de la dupla médico-paciente.

El título **5.4 Fracaso Terapéutico** inicia con los criterios para definir el fracaso virológico y continua con los regímenes útiles tras fracaso terapéutico (Tabla No. 24). De manera interesante 12 de esos 16 regímenes contienen IP y a su turno 6 de esos 12 regímenes tienen medicamentos sujeto de evaluación (TSSE).

En un escenario más favorable la información presentada en la tabla No. 26 (Recomendaciones de modificación de TARV a pacientes con primer fracaso terapéutico) sirve para construir un modelo de progresión terapéutica siempre y cuando se cumplan dos condiciones:

- a. Uso de probabilidad condicional
- b. Participación de un panel de expertos clínicos²³

²³ Buscando la transparencia en los análisis realizados, sería ideal la participación de médicos clínicos que se hayan declarado libre de conflictos de intereses.

Más adelante se presenta la dosificación de los regímenes de segunda línea (Tabla No. 27) con 40 regímenes. Una revisión preliminar permite observar como tan solo 16 de estos son actualmente POS, 4 contienen Saquinavir o Atazanavir 150 mg o Atazanavir 200 mg y 12 contienen Fosamprenavir. De manera interesante, no todos los regímenes presentados en la tabla No. 27 aparecen en la tabla No. 26.

5.2.2 Modelación de las probabilidades de formulación de cada medicamento en la segunda línea de TARV

Cómo se puede observar, la Guía deja ver que las TSSE (Medicamentos Nuevos) no son para uso en primera línea. Surge entonces la pregunta: Una vez llegue un paciente a segunda línea, ¿Cuál es la probabilidad de formulación del Régimen X?.

Es posible abordar esta pregunta de tres formas diferentes:

- a) Conociendo la frecuencia de uso actual de estos Regímenes.
- b) Indagando con expertos clínicos
- c) Modelando a través de los datos provistos por la *GPC VIH-SIDA*

A) Conocimiento de la frecuencia de uso actual de estos Regímenes. Esta alternativa implica un acercamiento a la dinámica real del mercado de los ARV. Es decir, conocer el consumo de los hospitales o las ventas de la industria farmacéutica. Este abordaje tiene la ventaja cardinal de acercarse a la realidad actual del mercado sujeto de análisis; no obstante, presenta varias desventajas:

1. La información es de difícil consecución porque los agentes no la poseen o porque no desean compartirla. Y, aunque la compartan persisten algunas desventajas:
2. Las estimaciones pueden estar distorsionadas por la ausencia de algunos medicamentos en el POS o por las presiones que el mercado aplica sobre los decisores de formulación.
3. No incorpora el supuesto de la no-existencia de cero barreras de acceso. Es decir, legitima la existencia de las mismas.

B) Validación con expertos clínicos. Esta es, sin duda, la alternativa más acertada y consiste en usar una metodología similar a la empleada para la creación de la Guía misma. Consiste en hacer un consenso de expertos sobre las probabilidades de formulación para los regímenes de segunda línea. Es importante mencionar las siguientes reflexiones sobre esta alternativa:

1. Requiere de los medios necesarios para facilitar la presencia de expertos clínicos de varias regiones del país.
2. Es deseable que los participantes presenten una declaración sobre los potenciales conflictos de intereses que puedan tener.
3. No se recomienda el uso aislado de líderes de opinión por cuanto representan un menor nivel de evidencia que el consenso de expertos clínicos.
4. Para futuros ejercicios se recomienda la inclusión de este tipo de ejercicios y de todos aquellos tendientes a la estimación del impacto económico y/o

financiero de las Guías o de sus inclusiones al POS desde etapas iniciales del proceso.

Teniendo en cuenta las reflexiones 1, 2 y 3 no se adoptó esta alternativa, que por demás sería ideal.

C) Modelación de las probabilidades a partir de los datos provistos por la Guía. Esto implica usar primariamente la información provista por la Guía y con estos datos intentar contruir el mencionado modelo. Las limitaciones que tiene la aplicación real de la opción B influyeron en que por descarte se escogiera esta opción.

¿Qué información provee la Guía para construir el modelo? Esencialmente la descrita bajo los títulos 7.1 y 7.2.1.

Inicialmente se intentó utilizar la información contenida bajo el título 5 de la Guía y específicamente la mencionada en la tablas No. 16, 17 y 23. Al abordar la modelación a través del planteamiento de la probabilidad de formulación de una línea como factor condicionado a los medicamentos usados en líneas previas se encontraron los siguientes hechos:

a) Había una concentración progresiva sobre el uso de IP's. Es decir con cada subsecuente progresión en la línea terapéutica la probabilidad de formulación de IP's era mayor. Ahora bien, ¿Qué explica este hecho? La misma guía propone unos lineamientos generales para modificar la TARV (Tabla No. 23) que conducen al progresivo mayor uso de los IP's

b) No había suficiente capacidad técnica dentro del equipo para continuar con este tipo de modelación.

Ante esta situación, se adoptó una estrategia diferente:²⁴ Asumir que en la Tabla No. 27 cualquier regimen tiene la misma probabilidad de ser formulado. Es decir, una vez que un paciente tiene indicación de formulación de una segunda línea terapéutica cualquiera de los regímenes presentes en la Tabla No. 27 tiene la misma probabilidad de:

$$P = 1/n,$$

donde n es el número de regímenes presentes en la tabla.

Y dado que la tabla No. 27 tiene 40 regímenes entonces la probabilidad de formulación de cada uno de ellos asciende a 0.025.

Ahora bien, resulta que de estos 40 regímenes solo 16 son POS (n = 16). Es decir, en teoría la probabilidad de formulación de cada uno de los regímenes cuando solo se contemplan (tanto en el numerador como en el denominador) aquellos que son POS es de 0,0625.

²⁴ La escogencia de esta estrategia, claramente subóptima, debe remediarse en futuros ejercicios con la presencia dentro del equipo de investigación de profesionales con formación cuantitativa.

Entonces, teniendo el tercer macro-supuesto, hoy solo se usarían 16 regímenes POS. Asumiendo que en t+1 se incluye el Saquinavir al POS entonces el número de regímenes POS_{t+1} de segunda línea sería de 20 en donde cada uno tiene una probabilidad de formulación de 0,05.

Tabla No. 3

ESCENARIO	NÚMERO DE RÉGIMENES	NÚMERO DE RÉGIMENES QUE CONTIENEN ESTE MEDICAMENTO	PROBABILIDAD DE FORMULACIÓN
POS actual	16		0.0625
POS actual + Saquinavir (200 mg)	20	4	0.05
POS actual + Fosamprenavir (700 mg)	28	12	0.035714286
POS actual + Atazanavir (150 mg)	20	4	0.05
POS actual + Atazanavir (200 mg)	20	4	0.05

En la tabla No. 3 se presentan las diferentes probabilidades de formulación bajo escenarios excluyentes en los que se realizan permutaciones de los medicamentos sujeto de evaluación.

5.2.3. Conceptualización de las fuentes de diferencia clínica y económica

De acuerdo con el modelo de ecuación general sobre la que se planteó este ejercicio, es necesario buscar uno o más comparadores de las TSSE para luego dilucidar la diferencia de efectividad (expresada como complicaciones), la diferencia en probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios²⁵ y la magnitud de la relación de sustitución.²⁶

A) Comparadores de los medicamentos sujetos de evaluación. Todos los medicamentos nuevos pertenecen a la familia de los Inhibidores de Proteasa y dado que el lopinavir-ritonavir²⁷ es el IP que, estando incluido en el POS²⁸ más se comporta clínica y farmacológicamente como cada uno de estos medicamentos nuevos, entonces su elección como comparador es apenas natural.

En menor grado, medicamentos como Efavirenz, Abacavir e Indinavir puede también establecerse como comparadores. Para efectos de este ejercicio sólo se usará como comparador al lopinavir-ritonavir.

B) Diferencia en la efectividad entre los medicamentos nuevos y el medicamento comparador.

²⁵ Esta probabilidad es también una probabilidad condicional

²⁶ Pudiendo ser bienes complementarios o sustitutos.

²⁷ El lopinavir-ritonavir es un producto monopólico producido por Abbott Laboratories de Colombia S.A. Su nombre comercial es Kaletra®

²⁸ Incluido al POS mediante el acuerdo 282 de 2004

- Atazanavir vs. Lopinavir-Ritonavir

Las dos publicaciones hechas por Johnson et al^{29 30} parecen demostrar mediante un estudio no multicéntrico aleatorizado **no ciego** que el atazanavir-ritonavir y el lopinavir-ritonavir tienen la misma efectividad y seguridad clínica en pacientes con dos o más fallas terapéuticas. Los seguimientos a 48 y 96 semanas demuestran resultados en la misma línea. Es importante resaltar el hecho de que ambas publicaciones provienen del mismo estudio. El estudio BMS 045 es enteramente financiado por Bristol Myers Squibb, productor monopolístico del atazanavir.

- Saquinavir vs. Lopinavir-Ritonavir

No se encontró ninguna publicación que comparara directamente una efectividad diferencial. En estudio³¹ se concluye una potencial superior efectividad del lopinavir-ritonavir (400-100) sobre el saquinavir-ritonavir (1000-100); sin embargo, no se puede diferenciar si se debe a factores relacionados con la adherencia o a factores intrínsecos de efectividad del medicamento. Esta evidencia aún se considera insuficiente.

- Fosamprenavir vs. Lopinavir-Ritonavir

En un estudio de revisión,³² se admite la igual efectividad entre el lopinavir-ritonavir y el fosamprenavir solo o potenciado con ritonavir. No se encontró ninguna publicación que comparara directamente una efectividad diferencial. Los estudios NEAT³³ y SOLO³⁴ comparan principalmente contra Nelfinavir.

En conclusión y dado que no existen reportes de superior efectividad de ninguno de los medicamentos nuevos sobre el Lopinavir-Ritonavir, se aconseja asumir igual efectividad clínica.

C) Diferencia en la probabilidad de ocurrencia de efectos secundarios.

- Atazanavir vs. Lopinavir-Ritonavir

²⁹ Johnson M, et al *Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures*. AIDS. 2005 Jan 28;19(2):153-62.

³⁰ Johnson M, et al *96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virological failures*. AIDS. 2006 20:711-18.

³¹ Dragsted UB, *A randomized trial to evaluate lopinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir in HIV-1-infected patients: the MaxCmin2 trial*. Antivir Ther. 2005;10(6):735-43.

³² Becker S, Thornton N. Fosamprenavir: advancing HIV protease inhibitor treatment options. Expert Opin Pharmacother. 2004 Sep;5(9):1995-2005.

³³ Rodriguez-French A, et al *The Neat Study: a 48-week open label study to compare the antiviral efficacy and safety of gw433908 versus nelfinavir in atiretroviral therapy naive HIV-1 infected patients* J Acquir Immune Defic Syndr 2004;35:22-32

³⁴ Gathe JCJ, et al *SOLO: 48 week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir-ritonavir vs. Twice daily nelfinavir in naive HIV-1 infected patients*. AIDS. 2004 Jul 23;18(11):1529-37.

La literatura demuestra como el uso de IP's se asocia con un riesgo mayor de producir dislipidemia y de manera secundaria: enfermedad cardiovascular. Al respecto, un cuerpo de evidencia parece demostrar que el atazanavir presenta un riesgo menor de producir este indeseable efecto secundario.

En un estudio (Grover S. et al³⁵) en el que se investigó el efecto sobre los niveles lipídicos plasmáticos de diferentes regímenes de IP's se encontró que los pacientes que recibían Nelfinavir presentaron un incremento del colesterol total y del colesterol LDL de 24% y 28%, respectivamente mientras que aquellos pacientes que recibieron Atazanavir tan solo tuvieron un incremento de 4% y 1%, respectivamente. Esta diferencia en los niveles plasmáticos lipídicos tuvo un correspondiente impacto en la expectativa de vida de los pacientes. Infortunadamente, los resultados de este estudio no aplican al presente modelo dado que el comparador no es nelfinavir.

Las dos publicaciones hechas por Johnson et al^{36 37} parecen demostrar mediante un estudio no multicéntrico aleatorizado **no ciego** que aunque el atazanavir-ritonavir y el lopinavir-ritonavir tienen la misma efectividad y seguridad clínica en pacientes con dos o más fallas terapéuticas, los efectos secundarios dados por dislipidemia e intolerancia gastrointestinal si parecen ser mayores en el último grupo. Estas diferencias son altamente significativas ($p < 0.0001$ y $p < 0.01$). Es importante resaltar el hecho de que ambas publicaciones provienen del mismo estudio. El estudio BMS 045 es enteramente financiado por Bristol Myers Squibb, productor monopólico del atazanavir.

En otro estudio de cohorte abierto tipo antes y después (Mobius U. Et al)³⁸, se escogieron 33 pacientes en terapia HAART y con dislipidemia. Al pasarse a terapia con Atazanavir se evidenciaron reducciones clínicas y estadísticamente significativas en los perfiles lipídicos mientras que se mantuvo igual efectividad en el control de la viremia.

Finalmente, en un estudio clínico controlado, doble ciego en el que se comparan regímenes que contienen Atazanavir o Efavirenz,³⁹ se encuentra igual efectividad clínica sin un aumento significativo en los niveles séricos de lípidos. Este estudio también fue patrocinado por Bristol Myers Squibb.

En resumen, empiezan a aparecer estudios clínicos que evidencian menores tasas de dislipidemia cuando se usa Atazanavir comparado con el uso de los demás IP. No

³⁵ Grover S, et al *Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy.* Am J Cardiol. 2005 Mar 1;95(5):586-91.

³⁶ Johnson M, et al *Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures.* AIDS. 2005 Jan 28;19(2):153-62.

³⁷ Johnson M, et al *96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virological failures.* AIDS. 2006 20:711-18.

³⁸ Mobius U. Et al *Switching to atazanavir improves metabolic disorders in antiretroviral-experienced patients with severe hyperlipidemia.* Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Jun 1;39(2):174-80.

³⁹ Squires K, et al *Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV.* J Acquir Immune Defic Syndr 2004;36:1011-1019

obstante, dado el conflicto de intereses que tienen algunos estudios, la naturaleza de la cohorte de otros y la reciente aparición de estos reportes (desde el 2004), aún no se encuentra evidencia concluyente sobre esta conclusión. Por lo tanto, no se aconseja incorporar esta potencial diferencia en los cálculos de impacto financiero.

- Saquinavir vs. Lopinavir-Ritonavir

No se encontraron estudios que evidencien disminución en los efectos secundarios comparando con lopinavir-ritonavir. Es más, existe un cuerpo importante de literatura que indica el uso de lopinavir+ritonavir+saquinavir como parte de un mismo régimen.

- Fosamprenavir vs. Lopinavir-Ritonavir

Los estudios SOLO⁴⁰ y NEAT⁴¹ evidencian disminución en los niveles plasmáticos de triglicéridos acompañados de un aumento en el nivel de Colesterol HDL. Dada la naturaleza de la financiación de estos estudios y la ausencia de más literatura independiente, no se aconseja hacer uso de esta evidencia.

D) Magnitud de la relación de sustitución

Se recuerda el supuesto de igualdad en las probabilidades de formulación para cualquier régimen que se encuentre en la tabla No. 27 de la *GPC VIH-SIDA*.

- Atazanavir vs. Lopinavir-Ritonavir
- Saquinavir vs. Lopinavir-Ritonavir
- Fosamprenavir vs. Lopinavir-Ritonavir

TABLA No. 4

⁴⁰ Ibid

⁴¹ Ibid

Escenario	Total de Regímenes (n)	Pr de formulación de cada régimen	Regímenes que contienen el medicamento evaluado	Pr de formulación del med. evaluado	Regímenes que contienen LPV/RTV	Pr de formulación del LPV/RTV	Regímenes que contienen RTV	Pr de formulación de RTV
POS actual	16	0.0625		0	8	0.5	0	0
POS actual + Saquinavir (200 mg)	20	0.05	4	0.2	8	0.4	4	0.2
POS actual + Fosamprenavir (700 mg)	28	0.0357	12	0.429	8	0.286	8	0.286
POS actual + Atazanavir (150 mg)	20	0.05	4	0.2	8	0.4	4	0.2
POS actual + Atazanavir (200 mg)	20	0.05	4	0.2	8	0.4	0	0

n=denominador en la ecuación de probabilidad; pr=probabilidad; LPV/RTV=Lopinavir/Ritonavir; RTV=Ritonavir.

Fuente: Tabla No. 27 de la GPC-VIH. Cálculos hechos por el autor

En la tabla anterior, se presentan cinco escenarios donde se realizan permutaciones de las inclusiones al POS de los medicamentos evaluados. La segunda y tercera columna corresponden, respectivamente, al total de regímenes POS que existirían en cada escenario y a su probabilidad de formulación. Las columnas cuarta y quinta corresponden al número de regímenes que contienen cada medicamento sujeto de evaluación y su respectiva probabilidad de formulación (ajustando por n). La quinta y sexta columna presentan la misma lógica pero con el LPV/RTV y la séptima y octava se concentran en RTV.

Se destacan varias cosas:

1. Se observa una concentración importante en el uso de IP's. Este patrón ya se había hecho evidente cuando se intentó modelar el comportamiento de los ARV usando probabilidad condicional.
2. Los medicamentos sujeto de evaluación son, en diferente magnitud, bienes sustitutos del LPV/RTV.
3. Los medicamentos sujeto de evaluación son, en diferente magnitud, bienes complementarios del RTV.

Las magnitudes de la relaciones de sustitución o de complementariedad vienen de encontrar la diferencia en la probabilidad de formulación de LPV/RTV y RTV entre el escenario actual y el que incluye dicha tecnología. Por ejemplo, el Atazanavir de 150 mg sustituye al LPV/RTV en cuanto disminuye su probabilidad de formulación en 0.1 mientras que aumenta la probabilidad de formulación de RTV en 0.2.

La siguiente tabla presenta las magnitudes de las relaciones de sustitución y complementariedad en cada uno de los diferentes escenarios.

Tabla No. 5

ESCENARIO	MAGNITUD DE LA RELACIÓN DE SUSTITUCIÓN CON EL LPV/RTV	MAGNITUD DE LA RELACIÓN DE COMPLEMENTARIEDAD CON EL RTV
POS actual		
POS actual + Saquinavir (200 mg)	0.1	0.2
POS actual + Fosamprenavir (700 mg)	0.214285714	0.285714286
POS actual + Atazanavir (150 mg)	0.1	0.2
POS actual + Atazanavir (200 mg)	0.1	0

LPV/RTV=Lopinavir/Ritonavir; RTV=Ritonavir. Fuente: Tabla No. 27 de la GPC-VIH. Cálculos hechos por el autor

5.2.4. Modelación de las probabilidades de progresión terapéutica

¿Cuántos pacientes pasan de una primera a una segunda línea de TARV?, a una tercera? a una cuarta?

¿De que depende, entonces, la progresión terapéutica? De cuatro cosas, principalmente:

- De la probabilidad de falla terapéutica inicial de cada línea
- De la probabilidad de muerte tras falla terapéutica inicial
- De la probabilidad de resistencia tras no hacer falla terapéutica inicial
- De la probabilidad de muerte tras resistencia tras no hacer falla terapéutica inicial.

De acuerdo con los principios básicos de este ejercicio, la búsqueda de estas probabilidades debe hacerse apelando al mejor grado de evidencia científica posible.. Por tal motivo, se construyó un árbol de decisiones⁴² y de allí se extrajeron las preguntas que dirigirían la búsqueda de literatura tendientes a encontrar las anteriores probabilidades. En esta sección sólo se presentará una tabla resumen de los resultados de esta búsqueda:

TABLA No. 6

PREGUNTA	RESPUESTA DADA POR LA LITERATURA
Probabilidad de que un paciente paciente VIH+ tolere la primera línea de ARV (AZT-3TC- EFA)	0.759 ⁴³ 44

⁴² En la sección de genotipificación se verá lo referente a la creación, búsqueda de literatura y pliegue del árbol de decisiones.

⁴³ Medeiros R, Diaz RS, Filho AC. *Estimating the length of the first antiretroviral therapy regimen durability in Sao Paulo, Brazil.* Braz J Infect Dis. 2002 Dec;6(6):298-304.

⁴⁴ Mocroft. A et al., *Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre.* AIDS. 2001 Jan 26;15(2):185-94.

Probabilidad de que un paciente VIH+ haga falla terapéutica inicial tras tolerar la primera línea de ARV	0.15 ⁴⁵ 46
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga resistencia despues de tolerar la primera línea de ARV y no hacer falla terapéutica inicial	0.35 ⁴⁷ 48
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga infección tras resistencia despues de tolerar la primera línea de ARV y no hacer falla terapéutica inicial	0.18 ⁴⁹
Probabilidad de que un paciente VIH+ muera tras infección tras resistencia despues de tolerar la primera línea de ARV y no hacer falla terapéutica inicial	0.31 ⁵⁰
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga falla terapéutica inicial a la segunda línea de ARV	0.456 ⁵¹ 52
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga resistencia a la segunda línea de ARV despues de haberlos tolerado y de no hacer falla terapéutica inicial	0.33 ⁵³
Probabilidad de que un paciente VIH+ muera tras hacer infección tras resistencia a la segunda línea de ARV despues de haberlos tolerado y de no hacer falla terapéutica inicial	0.31 ⁵⁴ 55
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga infección tras hacer falla terapéutica inicial con la segunda línea de ARV	0.24 ⁵⁶

⁴⁵ Jauregui Camargo L *Evaluation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a cohort of patients with HIV infection in Mexico* Rev Invest Clin. 2003 Jan-Feb;55(1):10-7.

⁴⁶ Sabin C et al. *Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study* BMJ 2005;330:695-

⁴⁷ Jauregui Camargo L *Evaluation of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a cohort of patients with HIV infection in Mexico* Rev Invest Clin. 2003 Jan-Feb;55(1):10-7.

⁴⁸ Mocroft A et al., *Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy* AIDS 2003, 17:1741-1751

⁴⁹ Pillay D et al, *The impact of transmitted drug resistance on the natural history of HIV infection and response to first-line therapy.* AIDS. 2006 Jan 2;20(1):21-8.

⁵⁰ Grabar S et al, *Response to highly active antiretroviral therapy at 6 months and long-term disease progression in HIV-1 infection.* J Acquir Immune Defic Syndr. 2005 Jul 1;39(3):284-92.

⁵¹ Kaufmann G et al., *Long-term virological response to multiple sequential regimens of highly active antiretroviral therapy for HIV infection.* Antiviral Therapy 9:263-274

⁵² Bini T et al *Outcome of a Second-Line Protease Inhibitor-Containing Regimen in Patients Failing or Intolerant of a First Highly Active Antiretroviral Therapy* JAIDS 2000 24:115-122

⁵³ Sabin C et al. *Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study* BMJ 2005;330:695-

⁵⁴ Narasimhan M et al *Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy.* Chest. 2004 May;125(5):1800-4.

⁵⁵ Sansone GR et al *Impact of HAART on causes of death of persons with late-stage AIDS.* J Urban Health. 2000 Jun;77(2):166-75.

⁵⁶ Nunez M et al *Rate, causes, and clinical implications of presenting with low CD4+ cell counts in the era of highly active antiretroviral therapy.* AIDS Res Hum Retroviruses. 2003 May;19(5):363-8.

Probabilidad de que un paciente VIH+ muera tras hacer infección tras hacer falla terapéutica inicial a la segunda línea de ARV	0.31 ⁵⁷⁻⁵⁸
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga falla terapéutica inicial a la tercera línea de ARV	0.539 ⁵⁹
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga resistencia a la tercera línea de ARV después de haberlos tolerado y de no hacer falla terapéutica inicial	No se encontró. Se asume como si fuera de segunda línea
Probabilidad de que un paciente VIH+ muera tras hacer infección tras resistencia a la tercera línea de ARV después de haberlos tolerado y de no hacer falla terapéutica inicial	No se encontró. Se asume como si fuera de segunda línea
Probabilidad de que un paciente VIH+ haga infección tras hacer falla terapéutica inicial con la tercera línea de ARV	No se encontró. Se asume como si fuera de segunda línea
Probabilidad de que un paciente VIH+ muera tras hacer infección tras hacer falla terapéutica inicial a la tercera línea de ARV	No se encontró. Se asume como si fuera de segunda línea
Probabilidad de que la reacción de intolerancia sea mayor	0.01 ⁶⁰
Probabilidad de muerte tras reacción de intolerancia mayor	0.03 ⁶¹
Probabilidad de que el manejo médico de la intolerancia menor sea exitoso	0.8 ⁶²

¿Cómo combinar estas probabilidades en un modelo de progresión de línea terapéutica?

La progresión de línea está en función de:

- a) La probabilidad de que una línea reciba indicación (I)
- b) La probabilidad de falla terapéutica inicial (ft^+)
- c) La probabilidad de muerte tras falla terapéutica inicial (m^+ft^+)
- d) La probabilidad de resistencia a una línea terapéutica (r^+)
- e) La probabilidad de intolerancia medicamentosa a un línea terapéutica (i)
- f) La probabilidad de muerte tras resistencia (m^+r^+)
- g) La probabilidad de egreso de una línea (E)

Entonces, la probabilidad de alcanzar una línea terapéutica (ARV_x) ocurre cuando se presenta falla terapéutica (ft), resistencia (r) o intolerancia (i) de la línea inmediatamente anterior (ARV_{x-1}).

⁵⁷ Narasimhan M et al *Intensive care in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy*. Chest. 2004 May;125(5):1800-4.

⁵⁸ Sansone GR et al *Impact of HAART on causes of death of persons with late-stage AIDS*. J Urban Health. 2000 Jun;77(2):166-75.

⁵⁹ Kaufmann G et al., *Long-term virological response to multiple sequential regimens of highly active antiretroviral therapy for HIV infection*. Antiviral Therapy 9:263-274

⁶⁰ Morillo-Verdugo R et al *An analysis of causes for the discontinuation of a simplified antiretroviral regimen with abacavir, lamivudine and zidovudine* Farm Hosp. 2005 May-Jun;29(3):164-70.

⁶¹ Mocroft A et al., *Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy* AIDS 2003, 17:1741-1751

⁶² Mocroft. A et al., *Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre*. AIDS. 2001 Jan 26;15(2):185-94.

$$f I (ft, m, r, i)$$

Ahora bien, dado que no necesariamente una intolerancia genera una migración hacia la siguiente línea terapéutica sino que puede generar la prescripción de medicamentos similares entonces se ha optado por eliminar el último término de la función.

La probabilidad de indicación de ARV_x se define así:

$$\Pr(I ARV_x) = \Pr(I ARV_{x-1}) * [\Pr(ft^+ ARV_{x-1}) * \Pr(m^- ft^+ ARV_{x-1})] + [\Pr(ft^- ARV_{x-1}) * \Pr(r^+ ft^- ARV_{x-1})]$$

Ahora, defínanse los siguientes términos así:

$$A = [\Pr(ft^+ ARV_{x-1}) * \Pr(m^- ft^+ ARV_{x-1})]$$

$$B = [\Pr(ft^- ARV_{x-1}) * \Pr(r^+ ft^- ARV_{x-1})]$$

La función de egreso de ARV_x (no necesariamente ingreso a ARV_{x+1}) se aborda así:

$$f E (ft, r, m, i)$$

Para la anterior función se sugiere la misma consideración anteriormente mencionada con la intolerancia medicamentosa.

∴ Pr (E ARV_x) es:

$$\Pr (E ARV_x) = A * [[\Pr(m^+ ft^+ ARV_x) * \Pr(ft^+ ARV_x)] + [\Pr(ft^- ARV_x) * \Pr(r^+ ft^- ARV_x)] + [\Pr(m^- ft^+ ARV_x) * \Pr(ft^+ ARV_x)]] + B * [[\Pr(m^+ ft^+ ARV_x) * \Pr(ft^+ ARV_x)] + [\Pr(ft^- ARV_x) * \Pr(r^+ ft^- ARV_x)] + [\Pr(m^- ft^+ ARV_x) * \Pr(ft^+ ARV_x)]]$$

Claramente se observa como:

$$\Pr(I ARV_{x+1}) \neq \Pr(E ARV_x)$$

Cuando se introducen las probabilidades respectivas (mencionadas en la Tabla XX) y se corren los modelos, se obtienen los siguientes resultados:

Tabla No. 7

LÍNEA TARV	INGRESO	EGRESO	PERMANENCIA
ARV ₀	0.800	0.136	0.664
ARV ₁	0.200	0.039	0.161
ARV ₂	0.173	0.066	0.107
ARV ₃	0.104	0.026 ¹	0.078
	1.277	0.267	1.009

¹ Para ARV₃ se asumen egresos únicamente por muerte. Es cercano a un estado autocontenido. Por esto mismo en este cuadro Pr(E ARV₂) > Pr(i ARV₃)

ARV₀ corresponde a AZT-3TC-EFA; ARV₁ corresponde a cualquier régimen de primera línea con excepción de ARV₀

La tabla anterior presenta en la columna de **permanencia** un estimativo de la distribución de los pacientes dentro de las líneas de TARV. Es decir, en un momento X se encontrarán en recibiendo ARV₂ un promedio de 107 por cada 1000 pacientes que reciban TARV.

Ahora bien, la primera columna hace referencia a la probabilidad de ingreso a una determinada línea de TARV. La suma de esa columna es de 1.277 y eso se debe a que la probabilidad de haber ingresado a cualquiera de las líneas no es mutuamente excluyente durante el periodo de tiempo de análisis. Las probabilidades de permanencia si son mutuamente excluyentes.

Los estimativos del uso de los Medicamentos sujeto de evaluación (MSE) tendrán como valor de referencia la suma de las probabilidades de ingreso a las líneas ARV₂ y ARV₃; es decir, 0.277.

Finalmente, la suma total de la columna **permanencia** asciende a 1.009. Un indicador de validez interna del modelo de progresión es que esta columna sume 1.000. En este momento es posible afirmar un 99.1% de precisión en la validez interna del modelo de progresión terapéutica.

Esta precisión se corroborará con la tabla No. 8 en la que se evidencia que la probabilidad de egreso de una línea de TARV es mayor en la medida en que se avanza en los esquemas terapéuticos. Estas probabilidades crecientes son concordantes con los reportes de la literatura y con la opinión de los médicos clínicos.

Tabla No. 8

LÍNEA DE TARV	Pr (E)
ARV ₀	0.1699
ARV ₁	0.1965
ARV ₂	0.3823
ARV ₃	0.4499

TARV: Terapia Antirretroviral

5.2.5. Determinación de costos⁶³ medios de mercado

Hay cuatro tipo de costos de adquisición de los medicamentos antirretrovirales sujeto de análisis que se pueden estimar para efectos de este ejercicio.

- (1) Precios de venta relacionado en la base de datos del Ministerio de Comercio Exterior: Este es sin duda el precio/costo más alto que se encuentra en el mercado. Su monto, al menos en VIH-SIDA, no refleja la realidad del mercado.
- (2) Precio de compra para cliente minorista: Es el que valor que se paga en las droguerías de cadena o en las "tiendas de barrio". Aunque este es efectivamente

⁶³ Desde la perspectiva de análisis del tercer pagador, la gestión del riesgo y el pago de tecnologías sanitarias son costos operativos.

- un precio de mercado, no refleja las condiciones de adquisición de estas tecnologías sanitarias por parte de los aseguradores.
- (3) Precio de compra de gran mayorista: Es el valor que se paga cuando se realizan importantes volúmenes de compra y refleja un precio de mercado que aplica para grandes aseguradores como el Instituto de los Seguros Sociales o SaludCoop. No obstante, no todos los aseguradores tienen un poder de negociación tal, como para alcanzar estos precios. En caso de utilizarse esta fuente, se estaría subestimando el costo de las tecnologías para las aseguradoras de menor tamaño, e incentivando de manera directa la creación de barreras de acceso para sus pacientes.
- (4) Precios medios de compra. Es el valor que se paga cuando se realizan transacciones con un volumen intermedio entre la opción (3) y la opción (2). Corresponde, también, a aquellos canales de comercialización donde compran aseguradores de mediano y pequeño tamaño. La Liga de Lucha Contra el Cáncer es una fuente ideal de información sobre costos de adquisición ya que cumple con las características ya mencionadas.

Tabla No. 9

Molécula	Presentación y concentración	Costo enunciado en la GPC VIH-SIDA	Costo Unitario Medio de Mercado¹
Atazanavir	Tab. 150 mg	\$ 15,750.00	\$ 16,223.00
Atazanavir	Tab. 200 mg	\$ 15,750.00	\$ 16,285.00
Didanosina	Tab. 100 mg	N.A.	\$ 4,140.00
Didanosina	Tab. 400 mg	N.A.	\$ 14,266.00
Efavirenz	Tab. 200 mg	N.A.	\$ 2,872.22
Efavirenz	Tab. 600 mg	N.A.	\$ 6,737.93
Fosamprenavir	Tab. 700 mg	N.A.	\$ 11,666.66
Lopinavir-Ritonavir	Cap. 133 + 33 mg	N.A.	\$ 7736.33
Ritonavir	Tab. 100 mg	N.A.	\$ 3,759.52
Saquinavir	Tab. 200 mg	\$ 1,905.00	\$ 1,242.22

¹ Fuente: Liga de Lucha contra el Cáncer. N.A. No aparece

La tabla No. 9 presenta los costos unitarios medios de mercado para los medicamentos ARV sujeto de evaluación y sus comparadores. Algunos de estos datos ya habían sido presentados en las tablas No. 1 y 2. Se observa alguna similitud en los datos provistos por la GPC VIH-SIDA y los provistos por la Liga de Lucha contra el Cáncer.

Usando la misma fuente de información se costearon todos los regímenes sugeridos por la guía y, previa verificación de normalidad, se determinó la media de costo para cada línea de TARV, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla No. 10

Línea de TARV	Costo medio	Fuente en la GPC
		VIH-SIDA
ARV ₀	\$ 14,335.00	Tabla No. 16
ARV ₁	\$ 29,005.00	Tabla No. 16
ARV ₂	\$ 62,824.46	Tabla No. 27
ARV ₃	\$ 62,824.46	Tabla No. 27
ARV ₂ POS	\$ 60,200.93	Tabla No. 27
ARV ₂ No POS	\$ 64,573.48	Tabla No. 27

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer

Ahora bien, dado que todos los medicamentos sujeto de análisis (MSA) son usados mínimo como segunda línea de TARV se determinó la media de precio para los regímenes que contenían los MSA.

A continuación se presentan los costos medios por MSA de acuerdo con la información presentada en la Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Se presentan los costos diarios, ajustados por número de unidades por dosis y número de dosis por día.

Tabla No. 11

Molécula	Presentación y concentración	Costo medio diario ajustado	Número de regímenes promediados
Atazanavir	Tab. 150 mg	\$ 32,446.00	4
Atazanavir	Tab. 200 mg	\$ 32,446.00	4
Fosamprenavir	Tab. 700 mg	\$ 31,111.11	12
Lopinavir-Ritonavir	Cap. 133 + 33 mg	\$ 54,156.67	8
Ritonavir	Tab. 100 mg	\$ 13,033.02	16
Saquinavir	Tab. 200 mg	\$ 4,968.89	4

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer. Fuente de datos Clínicos: Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Cálculos propios.

5.2.6. Estimación de ahorros tras cada inclusión al POS

Bajo el título 7.2.3. C. *Magnitud de la relación de sustitución* se presentó un método para conceptualizar las fuentes de diferencia económica. En este título se presentarán su aplicación y resultados.

Tabla No. 12

Escenario	Regímenes Probabilidad			Costo medio de Lop/Rit	Costo medio ajustado de Lop/Rit
	Regímenes que tienen totales	de uso de Lop/Rit	de uso de Lop/Rit		
Pos Actual	16	8	0.5	\$ 54,156.67	\$ 27,078.33

Pos Actual + Fosamprenavir	28	8	0.286	\$ 54,156.67	\$ 15,473.33
Pos Actual + Saquinavir	20	8	0.4	\$ 54,156.67	\$ 21,662.67
Pos Actual +Atazanavir (150 mg)	20	8	0.4	\$ 54,156.67	\$ 21,662.67
Pos Actual +Atazanavir (200 mg)	20	8	0.4	\$ 54,156.67	\$ 21,662.67

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer. Fuente de datos Clínicos: Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Cálculos: Propios.

La tabla anterior presenta unos escenarios en los que las diferentes permutaciones de MSE generan cambios en la probabilidad de uso de Lopinavir/Ritonavir. Este cambio en la probabilidad de uso se utiliza para estimar el costo medio ajustado de Lopinavir/Ritonavir.

Tabla No. 13

Escenario	Costo medio ponderado de Lop/Rit	Probabilidad de alcanzar la segunda línea	Costo medio ponderado por probabilidad de línea	Ahorro diario contra Pos Actual	Ahorro anual contra Pos Actual
Pos Actual	\$ 27,078.33	0.2765	\$ 3,744.15		
Pos Actual + Fosamprenavir	\$ 15,473.33	0.2765	\$ 1,222.58	\$ 2,521.57	\$ 920,373.01
Pos Actual + Saquinavir	\$ 21,662.67	0.2765	\$ 2,396.26	\$ 1,347.89	\$ 491,981.21
Pos Actual +Atazanavir (150 mg)	\$ 21,662.67	0.2765	\$ 2,396.26	\$ 1,347.89	\$ 491,981.21
Pos Actual +Atazanavir (200 mg)	\$ 21,662.67	0.2765	\$ 2,396.26	\$ 1,347.89	\$ 491,981.21

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer. Fuente de datos Clínicos: Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Cálculos: Propios.

La anterior tabla es continuación de la tabla no. 12. La probabilidad de alcanzar, como mínimo, la segunda línea (Ver tabla No. 7 y 8) se utiliza para estimar el *costo medio estimado por probabilidad de línea*.

Conceptualmente, este costo medio corresponde a una estimación del costo que por concepto de lopinavir/ritonavir se genera diariamente cada vez que un paciente inicia o recibe TARV. Como se aprecia, la inclusión de cada uno de los MSE produce una disminución en ese costo medio estimado.

5.2.7. Estimación de costos nuevos tras cada inclusión al POS

Los costos nuevos que por conceptos de la inclusión al POS de cada uno de los MSE se generan, y que fueron incluidos en este ejercicio son:

- (1) Costo de cada uno de los MSE
- (2) Aumento en la probabilidad de formulación de Ritonavir

(1) Costo de cada uno de los Medicamentos Sujeto de Evaluación

El ejercicio que lleva a la estimación del costo individual de los MSE tiene la misma línea de análisis que el utilizado para calcular los ahorros por concepto de disminución en la probabilidad de formulación de formulación de lopinavir/ritonavir.

Tabla No. 14

ARV	Número de regímenes que usan este medicamento	Probabilidad de alcanzar segunda línea	Prob. de usar un régimen que contenga este medicamento	Costo promedio del med en el régimen de segunda línea	Costo diario medio ajustado de cada medicamento
Saquinavir	4	0.2765	0.2000	\$ 4,968.89	\$ 274.82
Fosamprenavir	12	0.2765	0.4286	\$ 31,111.11	\$ 3,687.23
Atazanavir (150 mg)	4	0.2765	0.2000	\$ 32,446.00	\$ 1,794.54
Atazanavir (300 mg)	4	0.2765	0.2000	\$ 32,446.00	\$ 1,794.54

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer. Fuente de datos Clínicos: Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Cálculos: Propios.

En la tabla anterior se observa como el costo diario ajustado de cada medicamento está altamente determinado por la *probabilidad de usar un régimen que contenga cada medicamento*. Esta probabilidad proviene directamente de la GPC VIH-SIDA. También es determinada por el *costo medio del medicamento*. Este valor lo determinan el fabricante y el mercado.

La última columna corresponde, conceptualmente, al aumento en los costos que por concepto de cada inclusión se generan cada vez que un paciente inicia o recibe TARV,

Las probabilidades expresadas en este cuadro no son aditivas, ni pretenden sumar 1.

(2) Aumento en la probabilidad de formulación de Ritonavir

Dado que en algunos regímenes, es necesario potenciar el IP con Ritonavir entonces se presenta una relación de complementariedad entre los MSE y éste ARV. El ejercicio que a continuación se presenta, sigue el mismo esquema que los dos anteriores:

Tabla No. 15

Escenario	Regímenes totales	Regímenes que tienen Rit	Probabilidad de uso de Rit	Costo medio de Rit	Costo medio ponderado de Rit
Pos Actual	16	0	0	\$ -	\$ -
Pos Actual + Fosamprenavir	28	8	0.286	\$ 13,033.02	\$ 3,723.72
Pos Actual + Saquinavir	20	4	0.2	\$ 13,033.02	\$ 2,606.60
Pos Actual +Atazanavir (150 mg)	20	4	0.2	\$ 13,033.02	\$ 2,606.60
Pos Actual +Atazanavir (200 mg)	20	0	0	\$ 13,033.02	\$ -

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer. Fuente de datos Clínicos: Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Cálculos: Propios.

En la tabla anterior sobresale el hecho que solo 8 de los 12 regímenes que usan fosamprenavir se combinan con ritonavir y ninguno de los regímenes que usa Atazanavir 200 mg se prescribe potenciado.

Tabla No. 16

Escenario	Costo medio ponderado de Rit	Probabilidad de alcanzar la segunda línea	Costo medio ponderado por probabilidad de línea	Sobrecosto diario contra Pos Actual	Sobrecosto anual contra Pos Actual
Pos Actual	\$ -	0.2765	\$ -		
Pos Actual + Fosamprenavir	\$ 3,723.72	0.2765	\$ 1,029.76	\$ 1,029.76	\$ 375,864.20
Pos Actual + Saquinavir	\$ 2,606.60	0.2765	\$ 720.84	\$ 720.84	\$ 263,104.94
Pos Actual +Atazanavir (150 mg)	\$ 2,606.60	0.2765	\$ 720.84	\$ 720.84	\$ 263,104.94
Pos Actual +Atazanavir (200 mg)	\$ -	0.2765	\$ -	\$ -	\$ -

Fuente de costos: Liga de Lucha contra el Cáncer. Fuente de datos Clínicos: Tabla No. 27 de la GPC VIH-SIDA. Cálculos: Propios.

Como es apenas obvio, el Fosamprenavir es el que más sobrecosto produce por potenciación con Ritonavir.

5.3 Resultados

La forma de convertir los anteriores datos en un Δ UPC per cápita para el sistema tiene la siguiente forma:

$$\Delta UPC = (\text{Pr}(\text{TARV})^{64} * (\text{C}-\text{A}+\text{S}))/\text{PA}$$

donde C es costo, A es ahorro, S es sobre costo y PA es población afiliada

5.3.1. Régimen Contributivo

Inicialmente, es necesario estimar la población afiliada al regimen contributivo que necesita TARV:

Tabla No. 17

MEDICAMENTO	Afiliados que son población en riesgo (entre 15 y 49 años)¹	Pr. de ser portador de VIH+ estando en población en riesgo²	Prevalencia estimada de VIH+³	Probabilidad de que un paciente VIH+ requiera TARV⁴	Estimación de población que necesita TARV⁵
SAQUINAVIR	7613796	0.007	53296.5743	0.2	10659.31487
FONSAMPRENAVIR	7613796	0.007	53296.5743	0.2	10659.31487
ATAZANAVIR 150 mg	7613796	0.007	53296.5743	0.2	10659.31487
ATAZANAVIR 200 mg	7613796	0.007	53296.5743	0.2	10659.31487
EFAVIRENZ 600 mg	7613796	0.007	53296.5743	0.2	10659.31487
DIDANOSINA 400 mg	7613796	0.007	53296.5743	0.2	10659.31487

¹ Los datos en el sistema están agrupados entre 15 y 44 años. El quinquenio entre 45 y 49 años estimación del autor con datos de afiliación de 2004

² Informe final consultoria sobre la situación de acceso a medicamentos antirretrovirales de las personas viviendo con VIH en Colombia- Elaborado para: Organización Panamericana de la Salud (Colombia).

³ Se consultó con una investigadora sobre la coherencia de este dato y opinó que se está sobreeestimando la prevalencia de VIH en el Régimen Contributivo. No obstante, no se dispone de mejor información documental.

⁴ Informe final consultoria sobre la situación de acceso a medicamentos antirretrovirales de las personas viviendo con VIH en Colombia- Elaborado para: Organización Panamericana de la Salud (Colombia).

⁵ Sel equipo de consultores que se encuentra trabajando con las bases de datos de suficiencia de la UPC opinó que este dato subestima la población que necesita y recibe TARV en el Régimen Contributivo. No obstante, no se dispone de mejor información documental.

⁶⁴ En la población afiliada a determinado régimen

Tabla No. 18

MEDICAMENTO	Costo anual medio ajustado cada medicamento por paciente que requiera terapia antirretroviral¹	COSTO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006²	Ahorro anual ponderado de cada medicamento por paciente que requiera terapia antirretroviral³	AHORRO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006	NETO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006
SAQUINAVIR	\$ 100,309.80	\$ 75.59	\$ 228,876.27	\$ 172.48	\$ (96.89)
FONSAMPRENAVIR	\$ 1,345,838.10	\$1,014.24	\$ 544,508.81	\$ 410.35	\$ 603.89
ATAZANAVIR 150 mg	\$ 655,005.94	\$ 493.62	\$ 228,876.27	\$ 172.48	\$ 321.14
ATAZANAVIR 200 mg	\$ 655,005.94	\$ 493.62	\$ 491,981.21	\$ 370.76	\$ 122.86
EFAVIRENZ 600 mg	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
DIDANOSINA 400 mg	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -	\$ -
SUBTOTAL					
MEDICAMENTOS	\$ 2,756,159.78	\$ 2,077.08	\$ 1,494,242.56	\$ 1,126.08	\$ 951.00

¹ Este dato proviene de multiplicar la columna Costo diaria medio ajustado de la tabla No. 14 por 365 días.

² El denominador es de 14,144,270. Fuente: Estudio de suficiencia UPC/POS 2005

³ Este dato proviene de restar del ahorro por sustitución de LOP/RIT (tabla No. 12 y 13) el sobre costo por aumento en el uso de RIT (tabla No. 15) y multiplicarlo por 365.

La anterior es la tabla final del ejercicio de estimación del impacto financiero de los MSE en el POS-C. Como se observa el medicamento con mayor peso es el Fosamprenavir, esto es consecuente con su gran costo unitario y como promedio en los regímenes. Además, debe recordarse que 8 de sus 12 combinaciones estimulan el uso de Ritonavir.

Ahora bien, el saquinavir produce un ahorro neto dado que es de menor costo que el Lopinavir/Ritonavir. En cierta forma es el caso opuesto al Fosamprenavir.

De manera interesante, las dos concentraciones de Atazanavir producen efectos disímiles en el POS-C y esto a pesar de tener un mismo costo para el asegurador. La razón de esta discrepancia radica en el hecho de que según la GPC VIH-SIDA el Atazanavir 200 mg nunca es prescrito junto con Ritonavir.

5.3.2. Régimen Subsidiado

Inicialmente, es necesario estimar la población afiliada al régimen subsidiado que necesita TARV:

Tabla No. 19

MEDICAMENTO	Afiliados que son población en riesgo (entre 15 y 49 años)¹	Pr. de ser portador de VIH+ estando en población en riesgo²	Prevalencia estimada de VIH+³	Probabilidad de que un paciente VIH+ requiera TARV⁴	Estimación de población que necesita TARV⁵
SAQUINAVIR	9755240	0.007	68286.6818	0.2	13657.34
FONSAMPRENAVIR	9755240	0.007	68286.6818	0.2	13657.34
ATAZANAVIR 150 mg	9755240	0.007	68286.6818	0.2	13657.34
ATAZANAVIR 200 mg	9755240	0.007	68286.6818	0.2	13657.34
EFAVIRENZ 600 mg	9755240	0.007	68286.6818	0.2	13657.34
DIDANOSINA 400 mg	9755240	0.007	68286.6818	0.2	13657.34

¹ Los datos en el sistema están agrupados entre 15 y 44 años. El quinquenio entre 45 y 49 años estimación del autor con datos de afiliación de 2004

² Informe final consultoría sobre la situación de acceso a medicamentos antirretrovirales de las personas viviendo con VIH en Colombia- Elaborado para: Organización Panamericana de la Salud (Colombia).

³ No se dispone de mejor información documental.

⁴ Informe final consultoría sobre la situación de acceso a medicamentos antirretrovirales de las personas viviendo con VIH en Colombia- Elaborado para: Organización Panamericana de la Salud (Colombia).

⁵ No se dispone de mejor información documental.

Tabla No. 20

MEDICAMENTO	Costo anual medio ajustado cada medicamento por paciente que requiera terapia antirretroviral¹	COSTO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006²	Ahorro anual ponderado de cada medicamento por paciente que requiera terapia antirretroviral³	AHORRO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006	NETO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006
SAQUINAVIR	\$ 100,309.80	\$ 73.73	\$ 228,876.27	\$168.22	\$ (94.50)
FONSAMPRENAVIR	\$ 1,345,838.10	\$ 989.19	\$ 544,508.81	\$400.21	\$ 588.98
ATAZANAVIR 150 mg	\$ 655,005.94	\$ 481.43	\$ 228,876.27	\$168.22	\$ 313.21
ATAZANAVIR 200 mg	\$ 655,005.94	\$ 481.43	\$ 491,981.21	\$361.61	\$ 119.82
EFAVIRENZ 600 mg	\$ -	\$ -	\$ -	-	\$ -
DIDANOSINA 400 mg	\$ -	\$ -	\$ -	-	\$ -
SUBTOTAL					
MEDICAMENTOS	\$ 2,756,159.78	\$ 2,025.78	\$ 1,494,242.56	\$1,098.27	\$ 927.51

¹ Este dato proviene de multiplicar la columna Costo diaria medio ajustado de la tabla No. 14 por 365 días.

² El denominador es de 18,581,410. Fuente: Estudio de suficiencia UPC/POS 2005

³ Este dato proviene de restar del ahorro por sustitución de LOP/RIT (tabla No. 12 y 13) el sobrecosto por aumento en el uso de RIT (tabla No. 15) y multiplicarlo por 365.

La anterior es la tabla final del ejercicio de estimación del impacto financiero de los MSE en el POS-C. En general los datos tienen el mismo comportamiento aunque con una magnitud algo menor, como consecuencia de un mayor denominador.

6) GENOTIPIFICACIÓN

6.1. ¿Qué dice la GPC VIH-SIDA?

- Uso de pruebas de genotipificación
 - a. "No ordene pruebas de genotipificación en pacientes con problemas activos de incumplimiento, intolerancia o inconsistencia en la toma de medicamentos" (IIIA)
 - b. "Siempre confirme fracaso virológico y carga viral mayor a 1000 copias antes de ordenar una prueba de genotipificación" (IIA)
 - c. "La prueba de genotipificación debe realizarse en pacientes que se presentan con un segundo o tercer fracaso terapéutico previa autorización de experto en enfermedades infecciosas o VIH-SIDA" (IB)
 - d. "La prueba de genotipificación debe interpretarse con la participación de un experto en enfermedades infecciosas o VIH-SIDA" (IB)
 - e. "La conducta que se derive de la información de las pruebas de genotipificación debe ser siempre supervisada por un experto en enfermedades infecciosas o VIH-SIDA" (IIIA)
 - f. "El paciente debe estar consumiendo el régimen que fracasa en el momento en que se le toma la muestra para la prueba de genotipificación o dentro de las dos a cuatro semanas posteriores a sus suspensión" (IIB)

6.2 Un método y su aplicación

6.2.1 Conceptualización de las fuentes de diferencia clínica y económica

Una vez más se apela a la ecuación general del ejercicio

- a) Relación de sustitución: No aplica
- b) Probabilidad diferencial de efectos secundarios: No aplica
- c) Efectividad diferencial: Si aplica

¿En dónde radica la fuente de efectividad (expresable da en valor monetario) diferencial?

- No es posible saber si la TARV que se usará después de la Genotipificación (GT) es más barata.
- No hay diferencia en el seguimiento de los pacientes con o sin GT
- Se encuentra reducción en el número de complicaciones

¿Qué dice la literatura en torno a la capacidad de la GT tras segunda falla terapéutica para colaborar en el ajuste de la TARV y la disminución secundaria de complicaciones?

La literatura revisada^{65 66 67 68} evidencia efectos clínicos similares con el ajuste de la TARV tras GT en segunda falla terapéutica: Hay mejores patrones virológicos sin que se

⁶⁵ Tural C et al *Clinical Utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana Trial.* AIDS 2002, 16:209-218

⁶⁶ Panidou ET et al *Limited benefit of antiretroviral resistance testing in treatment-experienced patients: a meta-analysis* AIDS 2004, 18:2153-2161

presenten mejoras en el recuento de linfocitos CD 4⁺. Esto quiere decir que aunque actualmente su recomendación clínica es ampliamente difundida en las GPC para VIH-SIDA en todo el mundo, su utilidad clínica aún no se encuentra bien evidenciada a la luz de los datos de investigación.

Aún más, en un estudio en que se evaluó la costo-efectividad de la GT⁶⁹ se estimó un aumento promedio de la expectativa de vida de 3 meses con un costo de U\$17,900 por QALY. Los resultados de los análisis de sensibilidad siempre arrojaron valores menores a U\$25,000 por QALY. Esto quiere decir dos cosas: 1. La GT tras la segunda falla terapéutica no se encuentra en un cuadrante de dominancia económica y 2. En una sociedad que tenga un criterio de priorización de costo-utilidad para la inclusión de TS dentro de los listados de planes básicos de beneficio, la GT podría llegar a ser una alternativa atractiva, dependiendo claro está de la capacidad y disposición a pagar de esa sociedad.

Teniendo en cuenta lo anterior, se diseñó un árbol de decisiones para encontrar la magnitud en la diferencia del número y valor de las complicaciones.

6.2.2 Creación del árbol de decisiones

El árbol de decisiones se creó en dos partes:

(1) Un primer árbol representa la progresión del paciente desde el inicio de la TARV hasta su segunda falla terapéutica. Es decir, se encuentran todos los eventos posibles tales como: Fallas terapéuticas iniciales, resistencia al tratamiento, infecciones o muerte. En este árbol se identificaron 64 desenlaces clínicos mediante los cuales un paciente podría, potencialmente necesitar GT; de igual manera se identificaron 40 desenlaces clínicos relacionados con hospitalización.

(2) Una segunda parte del árbol corresponde a la progresión de un paciente desde la GT hasta necesitar un potencial inicio de ARV₄. En este árbol se identificaron 6 desenlaces clínicos relacionados con hospitalización y 0 relacionados con subsiguiente GT.

La existencia o no de la GT en el POS no afecta la probabilidad de ocurrencia de ninguno de los 104 desenlaces clínicos primarios existentes en la primera parte del árbol de decisiones. Por eso mismo, es válido sumar las probabilidades individuales de ocurrencia para cada uno de los dos tipos de desenlace clínico y dejar esos dos valores como las probabilidades iniciales de ocurrencia de cada uno de los dos desenlaces. Es decir, ese valor respondería con un dato único a la pregunta: ¿Cuál es la probabilidad de segunda falla terapéutica (Necesidad de GT) en un paciente que inicia TARV? y, ¿Cuál es

⁶⁷ Baxter JD et al *A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy* AIDS 2000, 14:F83-F93

⁶⁸ Wegner SA et al *Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type-1 infected patients: Results of the Clinical Efficacy of Resistance Testing Trial* Clin Infect Dis 2004;38:723-730

⁶⁹ Weinstein W et al *Use of Genotyping resistance testing to guide HIV therapy: Clinical Impact and Cost-effectiveness.* Ann Intern Med 2001, 154:440-450

la probabilidad de hospitalización antes de la segunda falla terapéutica (Necesidad de GT) en un paciente que inicia TARV?

De manera contraria, la inclusión de GT **si** afecta la probabilidad de ocurrencia de los 6 desenlaces clínicos (Hospitalización) presentes en el segundo árbol. Ese árbol se inicia con un nodo de decisión que corresponde precisamente a la necesidad de GT. Recordando uno de los macro supuestos del ejercicio, en caso de existencia de GT en el POS esta debe ser usada y al mismo tiempo su inexistencia conduce a su no uso. Por lo tanto, de la comparación de las dos ramas de este segundo árbol se deriva la efectividad diferencial de la GT.

6.2.3 Extracción de preguntas del árbol de decisiones

Cada nodo de probabilidad del árbol se convirtió en una pregunta clínica que fue sujeto de busca en la evidencia publicada.

Dada la repetición interna de porciones del árbol tan solo se identificaron 17 preguntas diferentes. Estas preguntas se encuentran en la tabla No. 6

6.2.4 Búsqueda de literatura, combinación y aplicación de los datos

En total se revisaron 478 artículos de los cuales se seleccionaron 92 por estudiar poblaciones comparables con las que asumen las diferentes preguntas de investigación. Se incluyeron tanto estudios experimentales como observacionales.

Por efectos de tiempo y espacio, la tabla No. 6 no reseña todos los artículos y tampoco se hace reseña a los términos que se utilizaron para búsqueda. Esta información está a disposición de los lectores de este documento

Se combinaron los datos, previa verificación de comparabilidad de poblaciones, utilizando ajuste por n.

La aplicación de los datos se hizo respetando la norma básica de probabilidad mutuamente excluyente cuya suma debe ascender a 1. El valor extraído de la combinación de los datos se aplicó en el lado positivo de la rama dejando para el lado negativo, la diferencia entre 1 y el valor originalmente extraído.

6.2.5 Pliegue del árbol

El pliegue del árbol se hizo de derecha a izquierda (en sentido inverso al de su trazado) multiplicando una probabilidad por su probabilidad raíz (pliegue horizontal) y sumando probabilidades que fueran pares (pliegue vertical).

Es necesario recordar que se identificaron las probabilidades para cada una de los 64 desenlaces relaciones con genotipificación y los 40 relacionados con hospitalización en el primer árbol así como los 6 relacionados con hospitalización en el segundo árbol.

A continuación se presentan las probabilidades obtenidas:

Tabla No. 21

GRUPO MADRE	Ocurrencia de segunda falla terapéutica (necesidad de GT) dentro del grupo madre	Número de la GT	Prob de cada GT en esquema 6
1	1	1	0.000166745
	2	2	0.000765256
	3	3	0.000423551
	4	4	0.001943832
	5	5	0.001100895
	6	6	0.005052415
	7	7	0.00279639
	8	8	0.012833675
	1'	9	8.40732E-05
	2'	10	0.000385843
	3'	11	0.000213555
	4'	12	0.000980083
	5'	13	0.000555073
	6'	14	0.002547436
	7'	15	0.001409945
	8'	16	0.00647076
2	1	17	5.13571E-07
	2	18	2.35697E-06
	3	19	1.30453E-06
	4	20	5.98695E-06
	5	21	3.39073E-06
	6	22	1.55613E-05
	7	23	8.61281E-06
	8	24	3.95274E-05
	1'	25	2.58943E-07
	2'	26	1.18839E-06
	3'	27	6.57744E-07
	4'	28	3.01863E-06
	5'	29	1.70961E-06
	6'	30	7.84604E-06
	7'	31	4.34259E-06
	8'	32	1.99298E-05
3	1	33	4.19328E-05
	2	34	0.000192445
	3	35	0.000106514
	4	36	0.000488832

	5	37	0.000276851
	6	38	0.001270573
	7	39	0.000703231
	8	40	0.00322739
	1'	41	2.11426E-05
	2'	42	9.70312E-05
	3'	43	5.37044E-05
	4'	44	0.00024647
	5'	45	0.000139589
	6'	46	0.000640625
	7'	47	0.00035457
	8'	48	0.001627256
4	1	49	1.04832E-05
	2	50	4.81113E-05
	3	51	2.66285E-05
	4	52	0.000122208
	5	53	6.92128E-05
	6	54	0.000317643
	7	55	0.000175808
	8	56	0.000806848
	1'	57	5.28565E-06
	2'	58	2.42578E-05
	3'	59	1.34261E-05
	4'	60	6.16174E-05
	5'	61	3.48972E-05
	6'	62	0.000160156
	7'	63	8.86426E-05
	8'	64	0.000406814

Fuente: Cálculos propios

La tabla No. 21 presenta las probabilidades de ocurrencia, en un plazo anual, de cada uno de los 64 desenlaces relacionados con genotipificación presentes en la primera parte del árbol de decisiones. El resultado de la suma de todas estas probabilidades se presenta en la siguiente tabla.

Tabla No. 22

Probabilidad de que en un año un paciente HIV + que necesite y reciba TARV tenga necesidad de hacer uso de GT.	0.049705929
--	-------------

Cálculos: Propios

Visto de otra manera, la demanda esperada de GT (asumiendo demanda inelástica) en una población proviene de multiplicar el valor presente en la tabla No. 22 y el número total de pacientes que necesitan y reciben TARV.

Tabla No. 23

GRUPO MADRE	Necesidad de hospitalización dentro de cada grupo madre	Necesidad de hospitalización	Probabilidad de cada necesidad de hospitalización	Costo ajustado por cada necesidad de hospitalización
1	1	1	0.00024166	\$ 724.98
	2	2	0.000613842	\$ 1,841.53
	3	3	0.000350232	\$ 1,050.69
	4	4	0.000889626	\$ 2,668.88
	5	5	0.00812889	\$ 24,386.67
	1'	6	0.000121845	\$ 365.54
	2'	7	0.0003095	\$ 928.50
	3'	8	0.000176587	\$ 529.76
	4'	9	0.000448551	\$ 1,345.65
	5'	10	0.0040986	\$ 12,295.80
2	1	11	7.44306E-07	\$ 2.23
	2	12	1.89062E-06	\$ 5.67
	3	13	1.0787E-06	\$ 3.24
	4	14	2.74002E-06	\$ 8.22
	5	15	2.50368E-05	\$ 75.11
	1'	16	3.7528E-07	\$ 1.13
	2'	17	9.53252E-07	\$ 2.86
	3'	18	5.43884E-07	\$ 1.63
	4'	19	1.38152E-06	\$ 4.14
	5'	20	1.26236E-05	\$ 37.87
3	1	21	6.07722E-05	\$ 182.32
	2	22	0.000154368	\$ 463.10
	3	23	8.80756E-05	\$ 264.23
	4	24	0.000223722	\$ 671.16
	5	25	0.002044239	\$ 6,132.72
	1'	26	3.06414E-05	\$ 91.92
	2'	27	7.78325E-05	\$ 233.50
	3'	28	4.44079E-05	\$ 133.22
	4'	29	0.000112801	\$ 338.40
	5'	30	0.001030709	\$ 3,092.13
4	1	31	1.5193E-05	\$ 45.58
	2	32	3.8592E-05	\$ 115.78
	3	33	2.20189E-05	\$ 66.06
	4	34	5.59304E-05	\$ 167.79
	5	35	0.00051106	\$ 1,533.18
	1'	36	7.66036E-06	\$ 22.98
	2'	37	1.94581E-05	\$ 58.37
	3'	38	1.1102E-05	\$ 33.31
	4'	39	2.82002E-05	\$ 84.60
	5'	40	0.000257677	\$ 773.03

Fuente de costo: GPC VIH-SIDA, Cálculos: Propios

La tabla anterior presenta las probabilidades de ocurrencia de cada uno de los 40 desenlaces clínicos relacionados con hospitalización por infección oportunista que se identificaron en la primera parte del árbol. El costo estimado ajustado por probabilidad de cada desenlace proviene de multiplicar el costo promedio de hospitalización⁷⁰ por la probabilidad de cada desenlace.

Tabla No. 24

Probabilidad que un paciente HIV + que necesite y reciba la TARV requiera hospitalización por infección oportunista	Costo estimado para hospitalización ajustado por su probabilidad de ocurrencia
0.02026116	\$ 60,783.48

Fuente de costo: GPC VIH-SIDA, Cálculos: Propios

En la tabla anterior se observa un *forecasting anual* de gasto por hospitalización por cada paciente inicia TARV. Sería interesante ajustar a la realidad colombiana un modelo que permita hacer este tipo de predicciones.

Una vez se llega a la necesidad de TARV se inicia el segundo árbol de decisiones anteriormente descrito. Dado que rama del árbol presenta tres desenlaces clínicos relacionados con hospitalización se estimó la probabilidad de ocurrencia para cada una de estos desenlaces cuando se hacía y no se hacía uso de GT.

En este punto de análisis la probabilidad general de llegar a GT, que se había estimado en la primera parte del árbol, en 0,0497 pasa a ser 1. Esto tiene implicación en la probabilidad de cada desenlace y, obviamente, en su costo ajustado. Su reajuste por 0,0497 brinda probabilidades y costos adaptados por "cada paciente que inicia o recibe TARV"

Tabla No. 25

SIN GENOTIPIFICACIÓN		
DESENLACE PRIMARIO	COSTO PARA EL PAGADOR DEL DESENLACE PRIMARIO	PROBABILIDAD DEL DESENLACE PRIMARIO
1'	\$ 388,080.00	0.12936
2'	\$ 41,833.47	0.01394
3'	\$ 191,711.52	0.06390
TOTAL	\$ 621,624.99	

Fuente de costo: GPC VIH-SIDA, Cálculos: Propios

Tabla No. 26

CON GENOTIPIFICACIÓN

⁷⁰ La duración promedio de una hospitalización es de 15 días a razón de \$200,000/día. Fuente: GPC VIH SIDA.

DESENLACE PRIMARIO	COSTO PARA EL PAGADOR DEL DESENLACE PRIMARIO	PROBABILIDAD DEL DESENLACE PRIMARIO
1	\$ 360,000.00	0.12000
2	\$ 32,179.59	0.01073
3	\$ 147,470.40	0.04916
TOTAL	\$ 539,649.99	

Fuente de costo: GPC VIH-SIDA, Cálculos: Propios

Tabla No. 27

COSTO DESENLACES SIN GT	\$ 621,624.99
COSTO DESENLACES CON GT	\$ 539,649.99
UTILIDAD SIMPLE	\$ 81,975.00
COSTO DE LA GT	\$ (1,500,000.00)
UTILIDAD FINAL	\$ (1,418,025.00)

Fuente de costo: GPC VIH-SIDA, Cálculos: Propios

En las tabla No. 25, 26 y 27 se observa la probabilidad de ocurrencia de cada uno de los tres desenlaces cuando no se usa GT. Igualmente, se puede ver como su probabilidad así su costo ajustado es levemente mayor en el escenario que no usa GT comparado con aquel que si lo usa. Esta diferencia genera unos ahorros netos de \$81,975 cada vez que se una GT; sin embargo, como su costo unitario es de \$1,500,000, la "utilidad final" es de -\$1,418,025.

6.3 Resultados

6.3.1 Régimen Contributivo

Tabla No. 28

Procedimiento	Población estimada del Régimen Contributivo que necesita TARV	Pr de uso de la GT en pacientes VIH + que inicia o recibe TARV	Precio de cada GT	Costo per cápita. Inclusión 2006	Ahorro estimado cada vez que se usa la GT	Ahorro per cápita. Inclusión 2006	Neto per cápita. Inclusión 2006 ¹
Genotipificación	10659.31487	0.049705929	\$ 1,500,000.00	\$ 280.94	\$ 81,975.00	\$ 15.35	\$ 265.59

¹La población afiliada usada como denominador es de 14,144,270. Fuente: Estudio Suficiencia POS/UPC

6.3.2 Régimen Subsidiado

Tabla No. 29

Procedimiento	Población estimada del Régimen Contributivo que necesita TARV	Pr de uso de la GT en pacientes VIH + que inicia o recibe TARV	Precio de cada GT	Costo per cápita. Inclusión 2006	Ahorro estimado cada vez que se usa la GT	Ahorro per cápita. Inclusión 2006	Neto per cápita. Inclusión 2006 ¹
Genotipificación	13657.33	0.049705929	\$ 1,500,000.00	\$ 274.00	\$ 81,975.00	\$ 14.97	\$ 259.03

¹La población afiliada usada como denominador es de 18,581,410. Fuente: Estudio Suficiencia POS/UPC

7) FÓRMULA LÁCTEA

7.1. ¿Qué dice la GPC VIH-SIDA?

- Se recomiendan ARV durante el embarazo.
 - Tabla No. 39 Página 118
- Se recomiendan ARV intra parto
 - Tabla No. 40 Página 119
- Se recomiendan ARV después del parto
 - Tabla No. 41 Página 119
- NO se recomienda la lactancia materna para ninguna madre VIH+ (haya o no recibido TARV)
 - Tabla No. 43 Página 121

7.2. Un método y su aplicación

7.2.1. Conceptualización de las fuentes de diferencia clínica y económica

La prevención de la transmisión vertical (PVT) es sin duda, uno de los métodos más costo-efectivos en la lucha contra la infección por VIH-SIDA. Es comparable, quizás, al uso del preservativo en pacientes VIH⁺.

Los ahorros financieros que se logran con la PTV aumentan en la medida que se prolonga el horizonte temporal de análisis. Para ejemplificar, este hecho debe considerarse que durante los seis primeros meses de vida, los ahorros son negativos y lo continúan siendo durante los primeros doce meses de vida. Desde este punto en el tiempo, se obtiene alcanza el punto de equilibrio y a medida que se extiende el análisis en el tiempo el retorno sobre la inversión (ROI) es mayor.

Es cierto, que el ejercicio tiene un horizonte temporal de análisis de un año. No obstante, dado que la legislación impide el traslado entre aseguradores de un neonato VIH⁺ antes de cumplir 24 meses de vida, cualquier "inversión" en PVT se reflejará en los estados financieros del asegurador que la realice al menos durante este periodo de salvaguarda.

Por este motivo, el horizonte temporal de análisis para la fórmula láctea (FL) se ha extendido a dos años.

Los conceptos que hacen diferencia y que determinan el ROI son:

- (1) Ahorro en TARV
- (2) Ahorro en GT
- (3) Ahorro en hospitalizaciones
- (4) Costo de la FL

7.2.2. Creación de árbol de decisiones

Al igual que con el segundo árbol creado para GT, se concibió y desarrollo un árbol que comparara sus dos ramas separadas por un nodo de decisión: Dar o no dar FL a un neonato hijo de madre VIH⁺

Se recuerdan en este punto los tres macro supuestos del ejercicio.

7.2.3. Extracción de preguntas del árbol

Cada nodo de probabilidad del árbol se convirtió en una pregunta clínica que fue sujeto de busca en la evidencia publicada.

Dada la repetición interna de porciones del árbol tan solo se identificaron 17 preguntas diferentes. Estas preguntas se encuentran en la tabla No. 6

7.2.4. Búsqueda de literatura, combinación y aplicación de los datos

En total se revisaron 111 artículos de los cuales se seleccionaron 38 por estudiar poblaciones comparables con las que asumen las diferentes preguntas de investigación. Se incluyeron tanto estudios experimentales como observacionales.

Por efectos de tiempo y espacio, la tabla No. 6 no reseña todos los artículos y tampoco se hace reseña a los términos que se utilizaron para búsqueda.

Se combinaron los datos, previa verificación de comparabilidad de poblaciones, utilizando ajuste por n.

La aplicación de los datos se hizo respetando la norma básica de probabilidad mutuamente excluyente cuya suma debe ascender a 1. El valor extraído de la combinación de los datos se aplicó en el lado positivo de la rama dejando para el lado negativo, la diferencia entre 1 y el valor originalmente extraído.

7.2.5. Pliegue del árbol

Para el árbol de fórmula láctea se generaron, también, probabilidades y costos estimados para cada una de los 104 desenlaces clínicos primarios. Las probabilidades de ocurrencia son bastante menores comparadas con la de los pacientes adultos dado que el paciente con el que inicia el árbol de los adultos es un paciente que directamente requiere TARV, en tanto que el paciente que inicia el árbol pediátrico es un hijo de

madre VIH positiva que ha recibido TARV⁷¹ durante el embarazo. En este escenario y en ausencia de FL la probabilidad de TV es de 0,039.

7.3. Resultados

Se realizó un ejercicio de costeo del tarro de FL por 400 grs que arrojó como costo unitario medio de mercado la cifra de \$9,890.⁷² Siguiendo las indicaciones de preparación y suministro de la FL que se encuentran escritas en su exterior, se pudo determinar que es esperable un consumo de 56.115 tarros durante los seis meses en que es mandatoria su administración. Es decir, el costo de la FL durante el primer año asciende a \$554,977.35⁷³

7.3.1. Régimen Contributivo

Ahorro por genotipificación

Tabla No. 30

	UTILIDAD FINAL SIN AJUSTE DEL USO DE CADA GT ¹	EMBARAZOS PRONOSTICADOS ²	Prop de mujeres embarazadas HIV + Colombia ³	Periodos anuales	PROB USO DE GT EN TARV ⁴	AJUSTE EN LA UPC ⁵
FL +	\$ (1,418,025.00)	338526.786	0.0019	2	0.00633554	\$ 0.82
FL -	\$ (1,418,025.00)	338526.786	0.0019	2	0.013881239	\$ 1.79

¹ Utilidad neta final del uso de la GT. Su obtención ya fue explicada

² Se estimó la población en edad fértil y se aplicó la tasa general de fecundidad que se encuentra en la Encuesta Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, 2005

³ García R et al *Reducción de la transmisión madre hijo del VIH en Colombia: dos años de experiencia nacional, 2003-2005*. Biomédica 2005;25:547-64

⁴ Cálculos propios. Este valor ya incorpora la reducción de la TV secundaria al suministro de la FL

⁵ Se usó como denominador 14,144,270. Fuente: Estudio suficiencia POS/UPC

Ahorro por hospitalización

Tabla No. 31

	Costo total ajustado por probabilidad de desenlace por cada niño que nace de mujer VIH+ ¹	EMBARAZOS PRONOSTICADOS ²	Prop de mujeres embarazadas HIV + en Colombia ³	Periodos anuales	AJUSTE EN LA UPC ⁴
FL +	\$ 4,298.99	338526.786	0.0019	2	\$ 0.39
FL -	\$ 9,419.15	338526.786	0.0019	2	\$ 0.86

¹ Cálculos propios. Este valor ya incorpora la reducción de la TV secundaria al suministro de la FL

² Se estimó la población en edad fértil y se aplicó la tasa general de fecundidad que se encuentra en la Encuesta Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, 2005

³ García R et al *Reducción de la transmisión madre hijo del VIH en Colombia: dos años de*

⁷¹ Este supuesto es válido en el contexto del macro supuesto que afirma que dado que la zidovudina y la nevirapina están en el POS deben ser administradas y consumidas adecuadamente.

⁷² Según información verbal, el programa madre-hijo de OnuSida compró esta misma presentación a \$9,990.

⁷³ Este costo anual es igual al costo semestral ya que solo existe indicación de suministro durante los primeros seis meses de vida.

experiencia nacional, 2003-2005. Biomédica 2005;25:547-64

⁴ Se usó como denominador 14,144,270. Fuente: Estudio suficiencia POS/UPC

Ahorro por reducción en suministro de TARV
Tabla No. 32

	Costo anual probable en línea de TARV por paciente que requiera TARV ¹	EMBARAZOS PRONOSTICADOS ²	Prop de mujeres embarazadas HIV + en Colombia ³	Periodos anuales	Prob de transmisión vertical ³	AJUSTE EN LA UPC ⁴
FL +	\$ 14,420,431.07	338526.786	0.0019	2	0.0178	\$ 23.35
FL -	\$ 14,420,431.07	338526.786	0.0019	2	0.039	\$ 51.15

¹ Cálculos propios. Este valor ya incorpora la reducción de la TV secundaria al suministro de la FL

² Se estimó la población en edad fértil y se aplicó la tasa general de fecundidad que se encuentra en la Encuesta Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, 2005

³ García R et al *Reducción de la transmisión madre hijo del VIH en Colombia: dos años de experiencia nacional, 2003-2005*. Biomédica 2005;25:547-64

⁴ Se usó como denominador 14,144,270. Fuente: Estudio suficiencia POS/UPC

Costos del Suministro de la Fórmula Láctea
Tabla No. 33

	Costo FL anual ¹	EMBARAZOS PRONOSTICADOS ²	Prop de mujeres embarazadas HIV + en Colombia ³	Prob de transmisión vertical ³	AJUSTE EN LA UPC ⁴
FL +	\$ 554,977.35	338526.786	0.0019	0.0178	\$ 25.24
FL -	\$ -	338526.786	0.0019	0.039	\$ -

¹ Cálculos propios.

² Se estimó la población en edad fértil y se aplicó la tasa general de fecundidad que se encuentra en la Encuesta Nacional de Salud Sexual y Reproductiva, 2005

³ García R et al *Reducción de la transmisión madre hijo del VIH en Colombia: dos años de experiencia nacional, 2003-2005*. Biomédica 2005;25:547-64

⁴ Se usó como denominador 14,144,270. Fuente: Estudio suficiencia POS/UPC

Ahorros y Costos Totales per Cápita Sistema Régimen Contributivo
Tabla No. 34

	GT	HOSP	TARV	FL	TOTAL
FL+	\$ 0.82	\$ 0.39	\$ 23.35	\$ 25.24	\$ 49.79
FL-	\$ 1.79	\$ 0.86	\$ 51.15	\$ -	\$ 53.80
					\$ (4.01)

7.3.2. Régimen Subsidiado

Ahorros y Costos Totales per Cápita Sistema Régimen Subsidiado
Tabla No. 35

	GT	HOSP	TARV	FL	TOTAL
FL+	\$ 0.80	\$ 0.38	\$ 22.77	\$ 24.61	\$ 48,56
FL-	\$ 1.75	\$ 0.84	\$ 49.89	\$ -	\$ 52.48
					\$ (3.92)

**PARTE III
RESULTADOS FINALES**

8) RESULTADO GENERAL

8.1 Resultados para el Régimen Contributivo

Tabla No. 36

PRINCIPIO ACTIVO O PROCEDIMIENTO	CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA/ DESCRIPCIÓN PROCEDIMIENTO	COSTO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006	AHORRO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006	NETO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006
Saquinavir	Tableta por 200 mg	\$ 75.59	\$ 172.48	\$ (96.89)
Fonsamprenavir	Tableta por 700 mg	\$1,014.24	\$ 410.35	\$ 603.89
Atazanavir	Tableta por 150 mg	\$ 493.62	\$ 172.48	\$ 321.14
Atazanavir	Tableta por 200 mg	\$ 493.62	\$ 370.76	\$ 122.86
Efavirenz	Tableta por 600 mg	\$ -	\$ -	\$ -
Didanosina	Tableta por 400 mg	\$ -	\$ -	\$ -
SUBTOTAL MEDICAMENTOS		\$ 2,077.08	\$1,126.08	\$ 951.00
Genotipificación	Prueba Polvo para reconstituir. Tarro por 400 gms	\$ 280.94	\$ 15.35	\$ 265.59
Fórmula láctea	400 gms	\$ 25.24	\$ 29.24	\$ (4.01)
TOTAL INCLUSIONES		\$ 2,383.26	\$ 1,170.68	\$1,212.58

8.2 Resultados para el Régimen Subsidiado

Tabla No. 37

PRINCIPIO ACTIVO O PROCEDIMIENTO	CONCENTRACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA/ DESCRIPCIÓN PROCEDIMIENTO	COSTO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006	AHORRO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006	NETO PER CÁPITA INCLUSIÓN AÑO 2006
Saquinavir	Tableta por 200 mg	\$ 73.73	\$ 168.22	\$ (94.50)
Fonsamprenavir	Tableta por 700 mg	\$ 989.19	\$ 400.21	\$ 588.98
Atazanavir	Tableta por 150 mg	\$ 481.43	\$ 168.22	\$ 313.21
Atazanavir	Tableta por 200 mg	\$ 481.43	\$ 361.61	\$ 119.82
Efavirenz	Tableta por 600 mg	\$ -	\$ -	\$ -
Didanosina	Tableta por 400 mg	\$ -	\$ -	\$ -
SUBTOTAL MEDICAMENTOS		\$ 2,025.78	\$1,098.27	\$ 927.51
Genotipificación	Prueba Polvo para reconstituir. Tarro por 400 gms	\$ 274.00	\$ 14.97	\$ 259.03
Fórmula láctea	400 gms	\$ 19.21	\$ 22.26	\$ (3.05)
TOTAL INCLUSIONES		\$ 2,318.99	\$ 1,135.50	\$1,183.49