

Aspectos farmacoeconómicos de la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir

Ismael Escobar Rodríguez y Concepción Esteban Alba

Servicio de Farmacia. Hospital Infanta Leonor. Servicio Madrileño de Salud. Madrid. España.

El presente artículo revisa, de forma breve, cuáles son los principales tipos de análisis farmacoeconómico como base para reflexionar sobre el análisis de los costes asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como evaluar el grado de eficiencia del tratamiento antirretroviral en general. Asimismo, se presentan los resultados de diferentes análisis farmacoeconómicos aplicados a la selección de antirretrovirales en diferentes escenarios clínicos de tratamiento. Finalmente, se realiza un análisis de las ventajas, en términos de eficiencia, que tiene la estrategia de inducción-mantenimiento basada en lopinavir potenciado con ritonavir, tanto en el ahorro de costes directos asociados al tratamiento, como en la posible disminución de los costes derivados del tratamiento de efectos adversos de los análogos de los nucleósidos.

Palabras clave: Inducción-mantenimiento. Lopinavir potenciado con ritonavir. Eficiencia.

Pharmacoeconomic aspects of lopinavir/ritonavir monotherapy

The present article briefly reviews the main types of pharmacoeconomic analyses that evaluate the costs associated with HIV infection and the efficiency of antiretroviral therapy in general. The results of several pharmacoeconomic analyses applied to the selection of antiretroviral drugs in distinct clinical scenarios are also presented. Finally, we analyze the advantages, in terms of efficiency, of lopinavir/ritonavir as induction-maintenance therapy, both in terms of saving the direct costs of treatment and in possibly reducing the costs due to the management of the adverse effects of nucleoside analogs.

Key words: Induction-maintenance. Lopinavir/ritonavir. Efficiency.

Introducción

La tecnología sanitaria se define como el conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos usados en la atención sanitaria, así como los sistemas organizativos y de soporte en los que se propicia esta atención. La evaluación económica de las tecnologías sanitarias es un proceso analítico que ilustra la toma de decisiones, con la racionalización de los criterios de asignación y empleo de los recursos limitados, mediante el establecimiento de criterios que pueden ser útiles para elegir entre sus diferentes alternativas de empleo. En el campo de la farmacoterapia, además de considerar la eficacia y la seguridad de los medicamentos, implica considerar sus costes.

En la situación actual, de fuertes restricciones presupuestarias y de una mayor cultura económica, los análisis han de ir más allá de la simple comparación aislada de los costes y deben considerar a estos últimos en función de los resultados conseguidos por las distintas opciones existentes (eficiencia). Una intervención sanitaria que no sea eficaz, que se utilice de forma incorrecta o que pueda sustituirse por otra con resultados iguales y un coste menor, tiene unas consecuencias económicas que se valoran en términos de renuncia. En este sentido, se define como *coste de oportunidad* el valor de la mejor alternativa a la que se renuncia al tomar una decisión. En un contexto de recursos limitados, como es el sanitario, el objetivo de eficiencia supone disminuir el coste de oportunidad.

La evaluación económica de medicamentos o farmacoeconomía es una de las herramientas que pueden aplicarse para favorecer la racionalidad de la toma de decisiones. La farmacoeconomía no es otra cosa que un conjunto de técnicas de análisis que permiten comparar las opciones abiertas para el decisor, en una situación en la que debe elegir entre varias intervenciones farmacoterapéuticas, mediante la identificación, la medición y la cuantificación de los efectos en los recursos que estas opciones originan. Sin embargo, no podemos olvidar que la evaluación económica de medicamentos únicamente considera el criterio de eficiencia, el cual puede resultar insuficiente, ya que otros criterios, como el de la equidad, también deben incorporarse en el proceso de toma de decisiones.

A continuación, se detallan los diferentes tipos de análisis farmacoeconómicos según la forma de medir los resultados de una intervención (tabla 1).

Análisis de coste-eficacia o coste-efectividad

En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades clínicas habituales (parámetros objetivos). Estos datos proceden de los resultados de los en-

Correspondencia: Dr. I. Escobar Rodríguez.
Servicio de Farmacia. Hospital Infanta Leonor.
Avenida Gran Vía Del Este 80. 28032 Madrid. España.
Correo electrónico: iescobar@sefh.es

TABLA 1. Tipos de estudios farmacoeconómicos

Tipo de análisis	Medida de los efectos	Medida de los costes
Coste-efectividad	Unidades clínicas habituales	Unidades monetarias
Coste-utilidad	Unidades de calidad de vida relacionada con la salud	Unidades monetarias
Coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias

sayos clínicos (análisis coste-eficacia) o de los resultados de la práctica clínica diaria (análisis de coste-efectividad). Como en cualquier análisis farmacoeconómico, los costes se miden en unidades monetarias. Su mayor inconveniente es que sólo permite comparar entre opciones similares y que tengan unos efectos medidos en las mismas unidades.

Análisis de coste-utilidad

En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) (parámetros subjetivos). La utilidad se define como el bienestar subjetivo o la percepción individual de los valores de satisfacción (relacionados con la salud) obtenidos por los pacientes al adquirir, disfrutar o consumir determinados productos o prestaciones sanitarias. La combinación de las mediciones de la utilidad con la variable tiempo ha dado lugar a otros índices, de los cuales el más empleado es el denominado AVAC (años de vida ajustados por calidad), que no es más que una medida bidimensional del bienestar que ajusta los años de vida según la utilidad asignada a éstos, a causa de los estados imperfectos de salud, cuyo valor está comprendido entre 1 (salud perfecta) y 0 (muerte). El estudio de la CVRS ha ido en aumento durante esta última década y se han desarrollado numerosos instrumentos de medición. La clasificación más sencilla es la que distingue entre instrumentos genéricos (perfiles de salud y medidas de utilidad o preferencia) e instrumentos específicos. Los costes, como en cualquier análisis farmacoeconómico, se miden en unidades monetarias. La principal ventaja de este tipo de análisis es la posibilidad de comparar diferentes tipos de intervenciones o programas sanitarios, en los que se integran cantidad y calidad de vida de los pacientes.

Análisis de coste-beneficio

En este análisis, los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades monetarias (parámetros monetarios) y los costes, como en cualquier análisis farmacoeconómico, se miden también en unidades monetarias. Es el tipo de estudio menos utilizado, debido a la dificultad de transformar unidades de salud en términos monetarios, aunque hay algunos métodos de estimación, como son el método del capital humano, el método de las preferencias reveladas y el método de las preferencias expresadas (valoración contingente o disposición a pagar).

Eficiencia del tratamiento antirretroviral

Después de más de 20 años de estudios clínicos con antirretrovirales efectuados en todos los estadios evolutivos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y utilizando los fármacos en monoterapia o en com-

binaciones de 2, 3 o más fármacos, puede establecerse que el tratamiento antirretroviral (TAR) con combinaciones de al menos 3 fármacos, en la actualidad, es el tratamiento de elección de la infección por el VIH. Esta estrategia de tratamiento retrasa la progresión clínica, disminuye los ingresos hospitalarios y los costes asociados y aumenta de forma significativa la supervivencia¹. Es decir, hay una sólida evidencia de la capacidad del TAR de reducir episodios clínicos y epidemiológicos asociados al consumo de recursos. No obstante, está pendiente de determinar su grado de eficiencia.

Para aproximarnos a una respuesta, lo primero que debemos considerar es si hay un conocimiento adecuado de los costes asociados a esta enfermedad que permita disponer de la información necesaria para el análisis farmacoeconómico.

Algunas de las primeras revisiones sobre el tema es la de Beck et al², en la que los autores revisan varias bases de datos de publicaciones científicas correspondientes al período 1981-1999, y seleccionan los artículos sobre análisis de costes en infección por el VIH/sida que cumplan una serie de criterios metodológicos y de calidad. Al final se seleccionaron 54 estudios que incluían trabajos de estimación de costes directos, estudios de estimación de costes directos e indirectos y otros que evaluaban el impacto de la infección por el VIH en la productividad laboral. Las principales conclusiones de la revisión son que sólo parece haber una evidencia sólida de costes directos en países desarrollados (de forma parcial), por lo que se establece la necesidad de desarrollar estrategias de imputación de costes directos e indirectos.

En esta revisión, no aparece ningún trabajo español, aunque se han publicado algunos estudios interesantes. Por ejemplo, Antoñanzas et al³ desarrollan un modelo cuantitativo que integra características clínicas, epidemiológicas y de costes económicos del tratamiento de pacientes afectados de infección por el VIH/sida, con objeto de establecer escenarios de evolución de la enfermedad y predecir el coste que el TAR supuso para el sistema sanitario español en 1995.

El trabajo de Mompó et al⁴ tiene como objetivo elaborar y validar una base de datos que permita recoger información acerca de la evolución clínica y el consumo de recursos sanitarios de pacientes infectados por el VIH y obtener datos sobre costes de la utilización de recursos a partir de la información recogida durante el proceso de validación. En el mismo trabajo, los autores revisan los datos de imputación de costes obtenidos por otros estudios en nuestro medio. Todos ellos suponen una primera aproximación al análisis de costes de esta enfermedad en España^{5,6}. Estos trabajos se sitúan en un escenario anterior o inmediatamente posterior al TAR de gran actividad (TARGA) y, por tanto, la interpretación de sus resultados tuvo un valor indudable en ese momento, pero presenta una aplicabilidad

menor en el momento actual, en el que la infección por el VIH está cronicada.

De forma más reciente, se ha publicado la revisión de Levy et al⁷, en la que, después de una primera selección de 543 potenciales estudios sobre análisis de costes en pacientes con infección por el VIH, sólo 9 de ellos proporcionan datos adecuados para el análisis y sin posibilidad de comparación entre ellos por la diferencia de los tipos de costes considerados, la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes incluidas (según el estadio de la infección), las fuentes y los métodos para la imputación de costes empleados y el grado de agregación con los que los resultados se presentan en cada estudio.

Una vez establecidas las estrategias de imputación de costes, se debería poder establecer comparaciones con datos reales que permitieran analizar el grado de eficiencia del TAR. Sin embargo, los estudios son escasos y poco generalizables. Un trabajo de interés es el de Tramarin et al⁸, que realizan un estudio prospectivo, observacional, de casos y controles y multicéntrico en 345 hospitales italianos y en 2 cohortes diferentes de pacientes: una cohorte en 1994 (pre-TARGA) y otra en 1998 (post-TARGA), en las que se analizan la mortalidad, la dependencia, la CVRS, el uso de recursos sanitarios y los costes directos. En este trabajo, se pone de manifiesto (y se cuantifica) que los costes del TAR quedan compensados por el descenso de los costes derivados de los ingresos hospitalarios y de la atención ambulatoria en la era post-TARGA. Un estudio con resultados parecidos es el de Flori y Le Vaillant⁹, en el que analizan una muestra de 2.230 pacientes de 30 hospitales franceses durante el período 1995-2000. Los autores estudian variables clínicas (recuento de CD4+, evolución a sida y mortalidad) y costes asociados a hospitalización, consultas, días de estancia hospitalaria y TAR, y se observa el descenso en un 55,5% en costes hospitalarios (excluidos los costes de medicación).

También es de gran interés el estudio de Beck et al¹⁰, en el que los autores comparan el incremento en el coste por año ganado de vida en la era pre-TARGA (1991-1995) con el período de empleo del TARGA (1997-2001) en 2 hospitales canadienses, e incluyen los costes de hospitalización, los costes ambulatorios y los costes de medicación. Los autores concluyen que, a pesar de los incrementos de coste por año de vida ganado entre ambos períodos (y escenarios de tratamiento), se puede considerar el TARGA como una intervención coste-efectiva en su entorno.

El desarrollo de estudios con resultados similares a este último en España podría permitir afirmar que el TAR es eficiente, si se consideran todos los costes y los beneficios asociados a él. No obstante, es necesario mejorar la imputación de costes y sería deseable que se desarrollaran modelos cuantitativos que permitieran configurar escenarios de evolución futura de la enfermedad y de los costes asociados a ella. Es decir, la determinación de la eficiencia del TAR debe tener como objetivo planificar la asistencia sanitaria con un criterio más racional y predecir el impacto económico de la evolución del TAR (nuevos fármacos o nuevas estrategias) en la financiación de los diferentes sistemas de salud. El propio Plan multisectorial frente a la infección por el VIH y el sida (España 2008-2012) establece que no hay estudios suficientes en España sobre el coste económico de la epidemia de infección por el VIH¹¹.

Análisis farmacoeconómico en la selección del tratamiento antirretroviral

Como se sabe, las recomendaciones actuales establecen que el TAR debe hacerse con combinaciones de al menos 3 fármacos, que incluyan 2 inhibidores de transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos. La elección de un TAR determinado debe individualizarse en cada paciente a partir de sus ventajas e inconvenientes potenciales, teniendo en cuenta factores relacionados con la situación basal del paciente, adherencia, complejidad de la posología, efectos adversos a corto, medio y largo plazo, potenciales interacciones farmacológicas y futuras opciones terapéuticas que se reservan en caso de fracaso terapéutico¹. En cualquier caso y para las diferentes situaciones clínicas del paciente infectado por el VIH, hay distintas alternativas de combinación antirretroviral, cuyos criterios de selección son muy variables. Un aspecto que facilita la aplicación del análisis farmacoeconómico es la medida establecida de los resultados del TAR. Las principales variables intermedias manejadas en los ensayos clínicos son la respuesta virológica (porcentaje de pacientes con carga viral plasmática indetectable o magnitud logarítmica de la reducción de ésta) y la respuesta inmunológica (aumento del recuento de linfocitos CD4+). Hay estudios epidemiológicos sólidos que han permitido establecer el riesgo de progresión a sida y la mortalidad de los pacientes con infección por el VIH, en función de la carga viral y del número de linfocitos CD4+¹². De esta forma, se pueden obtener estimaciones de años de vida ganados (AVG) que permiten realizar análisis de coste-eficacia/efectividad y, si se incluyeran medidas de calidad de vida relacionada con la salud (AVAC), realizar análisis de coste-utilidad.

Basados en las premisas anteriores, es factible que, en el caso del paciente no tratado o en la situación de primer fracaso terapéutico, pueda incluirse el concepto de eficiencia en la toma de decisiones en la selección del esquema de TAR a emplear y, así, se pueden encontrar diferentes estudios con este objetivo^{13,14}.

Asimismo y aunque las decisiones de tratamiento en el caso de pacientes ampliamente tratados están muy condicionadas por factores como las resistencias, la adherencia o la toxicidad, hay algunos trabajos que incorporan el análisis de coste-efectividad como elemento de decisión en la selección de las diferentes alternativas en el paciente multirresistente¹⁵⁻¹⁷.

En cuanto al análisis de decisión a emplear, es probable que la modelización del pronóstico de un paciente con infección por el VIH responda mejor a un modelo de Markow. En su aplicación práctica, se considera que el paciente puede encontrarse en un número finito de estados de salud (estados de Markow), de forma que cualquier modificación significativa de éstos puede modelizarse como transiciones de un estado a otro, con sus respectivas probabilidades. El horizonte temporal del análisis se divide en períodos (ciclos de Markow) y a cada estado se le asigna una utilidad que contribuye al pronóstico general, en función de la duración de cada ciclo y de la permanencia del paciente en cada estado.

Eficiencia de la monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir

La estrategia de inducción-mantenimiento puede definirse como la utilización de medicamentos antirretrovirales en 2 esquemas distintos aplicados de forma secuencial: *a)* fase de inducción, que coincide con el inicio del TAR, y tiene como objetivo alcanzar una respuesta virológica (carga viral plasmática indetectable), minimizando el riesgo de resistencias y favoreciendo una rápida reconstitución inmunitaria, y *b)* fase de mantenimiento, en la que, al alcanzar el objetivo de la fase de inducción, se procede a modificar el TAR, y se simplifica mediante la reducción de éste a 2 o, preferiblemente, un único fármaco, pero con el objetivo de mantener la respuesta virológica, inmunológica y clínica.

El fármaco que ha acumulado una evidencia mayor para plantear esta estrategia es lopinavir potenciado con ritonavir (LPV/r), del que se han publicado los resultados de diferentes estudios (tanto trabajos iniciales de tipo piloto, como ensayos clínicos), que se han comentado de forma amplia en esta monografía y que han provocado que las recomendaciones actuales de TAR¹ consideren que en pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con carga viral plasmática indetectable y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN, sea posible la simplificación a LPV/r en monoterapia, con el nivel de evidencia máximo (nivel A, estudios aleatorizados y controlados).

De todas las ventajas de esta estrategia, hay 2 que tienen una relación indudable con la eficiencia de esta modalidad de tratamiento: *a)* la primera, disminuir el riesgo de efectos adversos a medio o largo plazo de los ITIAN, con la reducción de sus costes asociados, y *b)* la segunda, reducir los costes directos asociados al TAR.

Respecto a la primera, en el estudio de Libre Codina et al¹⁸, se ha cuantificado en nuestro medio que los costes promedio totales provocados por los acontecimientos adversos asociados a los ITIAN, durante un período de 12 meses, ascendieron a 2.223 euros/año, y los de impacto

económico más elevado son los derivados de la lipoatrofia, la lipodistrofia mixta y la neuropatía periférica. La supresión de los análogos de los nucleósidos en un esquema de TAR, con el mantenimiento del control de la replicación viral, debe contribuir a disminuir estos costes asociados a su toxicidad.

En cuanto a la reducción de costes directos totales, es evidente que la reducción del número de fármacos que forman el TAR redundará en un descenso del coste final del tratamiento; no obstante, es interesante su análisis para conocer cuál es la magnitud cuantitativa de la diferencia. Esta premisa se aplicó al estudio piloto español comparativo, aleatorizado y abierto, en el que se incluyó a 42 pacientes con CVP indetectable tras recibir tratamiento triple, que incluía LPV/r en 21 pacientes (fármaco con el que se simplificó el tratamiento a monoterapia), y se mantuvo a los otros 21 pacientes con tratamiento triple. Tras 48 semanas de seguimiento, el 81% de los pacientes cuyo tratamiento se simplificó a LPV/r continuaba con CVP inferior a 50 copias/ml, frente al 95% de los pacientes que mantuvieron el tratamiento triple¹⁹. El análisis farmacoeconómico aplicado a este estudio piloto²⁰ concluyó que cuando se opta por el mantenimiento del tratamiento triple en lugar de la opción de monoterapia con LPV/r, se incurre en un coste incremental de 3.502 euros por unidad de efecto alcanzado (carga viral plasmática indetectable a las 48 semanas de iniciado el tratamiento) (tabla 2).

Más recientemente, se han comunicado los resultados preliminares del análisis farmacoeconómico²¹ de esta misma estrategia en el estudio OK04²². Este estudio, con un diseño similar al del estudio piloto ya comentado, incluyó a 205 pacientes de 28 hospitales españoles que se aleatorizaron a mantener un tratamiento triple basado en LPV/r, o a suspender los nucleósidos y recibir monoterapia con LPV/r, con un seguimiento de 2 años. En este análisis, se calculó la tasa de coste-eficacia incremental de la monoterapia (MT) frente al tratamiento triple (TT). Aplicando un descuento anual del 3%, la eficacia terapéutica fue de 84,5% (MT) frente a 76,8% (TT) (MT – TT = 7,6%). La monoterapia mostró resultados mejores en cuanto al tiempo

TABLA 2. Resumen de costes (de 48 semanas de tratamiento y porcentajes medios del coste y la eficacia)

Costes	Grupo de cambio Monoterapia (n = 21)	Grupo de mantenimiento Tratamiento triple (n = 21)
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes sin fracaso (euros)	82.416	177.005
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes con fracaso y rescatados (euros)	8.888	—
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes con toxicidad y rescatados (euros)	—	5.451
Costes de la evaluación de fracaso terapéutico (euros)	3.060	—
Costes del tratamiento antirretroviral de rescate (euros)	7.733	—
Costes del tratamiento antirretroviral de los pacientes con fracaso no rescatados (euros)	1.616	—
Total (euros)	103.713	182.456
Pacientes con carga viral plasmática indetectable tras 48 semanas de tratamiento	20	21
Porcentaje medio del coste y la eficacia	5.186	8.688
Coste de la eficacia incremental		3.502

Tomada de Escobar et al²⁰.

con eficacia terapéutica (tiempo medio incremental de 3,7 semanas-paciente), tiempo con eficacia virológica (tiempo medio incremental de 2,3 semanas-paciente) y en la proporción de acontecimientos adversos relacionados con suspensiones de tratamiento (porcentaje diferencial -8,0%). No hubo diferencias respecto al número de opciones futuras de tratamiento. El coste diferencial fue de -5.563 €/paciente, fundamentalmente debido a la diferencia de costes de adquisición del TAR. Los análisis económicos mostraron la ventaja de la monoterapia en coste-eficacia terapéutica, coste-paciente-semana en tratamiento con eficacia virológica, y coste-suspensión evitada relacionada con el fármaco de estudio. Los análisis probabilísticos de sensibilidad mostraron que la monoterapia es coste efectiva en el 93,65% de los escenarios posibles.

En resumen, la estrategia de inducción-mantenimiento con LPV/r supone una alternativa al TAR indefinido y rígido, sólo modificable en caso de toxicidad o fracaso terapéutico. Esta forma de simplificación tiene ventajas, no sólo en aspectos relacionados con la eficacia clínica y la seguridad, sino también en términos de eficiencia (relación entre el coste y la eficacia). Estos aspectos tienen interés especial en sistemas sanitarios públicos de países desarrollados y también en aquéllos en desarrollo, en los que las dificultades de acceso al TAR tienen, fundamentalmente, un origen en la falta de recursos económicos.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). 2008. [Accedido 15-10-2008] Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/>
- Beck EJ, Miners AH, Tolley. The cost of HIV treatment and care. A global review. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:13-39.
- Antoñanzas F, Antón F, Juárez C. Cálculos de los costes del sida en España mediante técnicas de simulación. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:568-72.
- Mompó C, Abbas I, Santín M, Rovira J, Antón F, Tomás C, et al. La utilización de recursos sanitarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: creación de una base de datos y obtención de resultados de costes. *Gac Sanit*. 2000;14:39-47.
- Santín M, Rovira J, Capdevila O, Podzamczar D, Corbella X, Gudíol F. Estimación de los costes de asistencia sanitaria a los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un hospital universitario de Cataluña. *Rev Clin Esp*. 1998;7:429-32.
- Rovira J, López G, Roman A, Santín M, Badia X. Els costos de l'assistència sanitària als malalts infectats per VIH i la Sida: una aproximació empírica. *Salut Catalunya*. 1992;6:139-44.
- Levy AR, James D, Johnston KM, Hogg RS, Harrigan PR, Harrigan BP, et al. The direct costs of HIV/AIDS care. *Lancet Infect Dis*. 2006;6:171-7.
- Tramarin A, Campostrini S, Postma MJ, Calleri G, Tolley K, Parise N, et al; The Palladio Study Group. A multicentre study of patient survival, disability, quality of life and cost of care: among patients with AIDS in northern Italy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:43-53.
- Flori YA, Le Vaillant M. Use and costs of antiretrovirals in France 1995-2000: an analysis based on the Medical Dossier on Human Immunodeficiency (release 2) database. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:1061-70.
- Beck EJ, Mandalia S, Graudreault M, Brewer C, Zowall H, Gilmore N, et al. The cost-effectiveness of highly active antiretroviral therapy, Canada 1991-2001. *AIDS*. 2004;18:2411-8.
- Plan Multisectorial frente a la infección por VIH y el SIDA. España 2008-2012. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008. Disponible en: <http://www.red2002.org.es/documentos/PMS%20Rev%20211107.pdf>
- Mellors JW, Muñoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med*. 1997;126:929-38.
- Simpson KN, Luo MP, Chunney EC, King MS, Brun S. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir compared with atazanavir in antiretroviral naïve patients. *Clin Drug Invest*. 2007;27:67-74.
- Sanchez de la Rosa R, Herrera L, Moreno S. Cost-effectiveness analysis of emtricitabine/tenofovir versus lamivudine/zidovudine, in combination with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients. *Clin Ther*. 2008;30:372-81.
- Simpson KN, Roberts G, Hicks CB, Finner HW. Cost-effectiveness of tripranavir in treatment-experienced HIV patients in the United States. *HIV Clin Trials*. 2008;9:225-37.
- Ruoff J, Dusek A, DeSpirito M, Demasi RA. Cost-efficacy comparison among three antiretroviral regimens in HIV-1 infected, treatment-experienced patients. *Clin Drug Investig*. 2007;27:469-79.
- Simpson KN, Jones WJ, Rajagopalan R, Dietz B. Cost effectiveness of lopinavir/ritonavir compared with atazanavir plus ritonavir in antiretroviral experienced patients. *Clin Drug Invest*. 2007;27:443-52.
- Libre Codina JM, Casado Gómez MA, Sánchez de la Rosa R, Pérez Elías MJ, Santos González J, Miralles Álvarez C, et al. Costes de la toxicidad asociada a los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa en pacientes con infección por el VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:98-107.
- Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, et al. Lopinavir/ritonavir as single drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48 week results of a randomized, controlled, open-label, proof of concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40:280-7.
- Escobar I, Pulido F, Pérez E, Arribas JR, García MP, Hernández A. Análisis farmacoeconómico de una estrategia de mantenimiento con lopinavir/ritonavir como monoterapia en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:490-4.
- Arribas JR, Pulido F, Méndez I, Lázaro P, Norton M, Cabrero E, et al. 96 wks pharmacoeconomic outcome of lopinavir/r monotherapy as maintenance strategy in HIV+ patients with suppressed viral load. OK04-PharmECO analysis. 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow 9-13 Noviembre 2008. [Abstract P308.]
- Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, Gonzalez-Garcia J, Perez-Elías MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS*. 2008;22:F1-9.