



FACULTAD DE FARMACIA

Programa de Doctorado en Farmacia

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y
COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES
DE 50 AÑOS**

RAMON ALEJANDRO MORILLO VERDUGO

SEVILLA 2020

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**



DÑA. MARIA ALVAREZ DE SOTOMAYOR,

**PROFESORA TITULAR DE FARMACOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE
FARMACOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Prevalencia, factores relacionados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ mayores de 50 años”, presentada por Dr. Ramón Alejandro Morillo Verdugo para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Prof. María Álvarez de Sotomayor Paz

Directora de la Tesis

Septiembre de 2020

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**



DÑA. LAILA ABDEL-KADER MARTIN,

**DOCTORA EN FARMACIA, FACULTATIVA ESPECIALISTA DE LA UGC DE
FARMACIA HOSPITALARIA DE LOS HOSPITALES UNIVERSITARIOS
VIRGEN DEL ROCIO DE SEVILLA**

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que lleva por título: “Prevalencia, factores relacionados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ mayores de 50 años”, presentada por Dr. Ramón Alejandro Morillo Verdugo para optar al grado de Doctor, ha sido realizada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Revisado el texto, doy mi conformidad para su presentación y defensa para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Fdo. Dra. Laila Abdel-kader Martin

Co-Directora de la Tesis

Septiembre de 2020

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

A mis padres y mis hermanos.

A Carmen, Ramón y Marta.

Las miradas que iluminan mis días.

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

AGRADECIMIENTOS

Cuando, tiempo atrás, he pensado (y lo he hecho varias veces) en el apartado de agradecimientos de mi proyecto de Tesis Doctoral, siempre consideré que lo escribiría prácticamente de una vez y de forma muy fluida y rápida. ¡Qué equivocado estaba! No tenía ni idea de la dificultad que tendría escribir este apartado. Cuántas personas, cuántos momentos y qué dificultades y retos hemos tenido que pasar hasta llegar hasta aquí.

No quiero dejarme a nadie en el tintero, todos habéis aportado vuestro granito de arena, todos sois importantes para mí.

En primer lugar, quiero expresar un profundo agradecimiento a la directora y la tutora de la Tesis Doctoral.

A la Dra. Álvarez de Sotomayor, muchas gracias por la dedicación y el apoyo que me has prestado durante estos años, que han sido muchos, gracias por la orientación y el acompañamiento permanente.

A la Dra. Abdel-Kader Martin, a quien considero casi como una hermana. Porque los hermanos siempre están ahí, en los buenos y malos momentos, para decirte siempre la verdad y no lo que quieres escuchar. Gracias por tu rigurosidad y, sobretodo, tu generosidad. Siempre he dicho que lo mejor de mi profesión ha sido las personas a la que he conocido, tú estás entre las mejores.

A todos y cada uno de los compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Valme, a donde llegué siendo residente y donde he podido formarme, a todos los niveles, hasta poder llegar a presentar esta Tesis Doctoral. Una mención especial para los residentes, de los que tanto aprendo. Espero que este trabajo os sirva de inspiración para poder superar todos vuestros límites y llegar a ser la mejor versión de vosotros mismos.

Una mención especial para mi compañera de investigación, Aguas Robustillo, "Awi" (también conocida como "la máquina Robustillo"), el verdadero Ferrari que nos va a dejar a todos atrás y con quien me siento muy orgulloso y agradecido de haber trabajado a lo largo de estos años.

A Mercedes, Inés, Rocío, Yolanda, Rosa, Elena, María y Marisa. A todas, gracias, por haber estado tan cerca siempre.

Al Dr. José Ramón Blanco, por su maestría, sus enseñanzas y su gran generosidad.

A toda la unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Valme. Muy especialmente al Dr. Fernando Lozano, a quien considero un “padre”, profesionalmente hablando, un referente, un maestro. ¡Qué suerte he tenido de coincidir todos estos años trabajando contigo!

A la Dra. Carmen Almeida, siempre en la sombra y sin hacer ruido, pero que tanto me ha enseñado y me ha ayudado para que toda la investigación que he llevado a cabo tuviera ese toque estadístico que solo ella sabe dar a los trabajos.

A Antonio Gutiérrez Pizarra, a quien encontré al final del camino de esta tesis y que, sin duda, me ha ayudado a dar el salto más significativo.

Y un gracias de todo corazón a mi familia. Este trabajo nunca se hubiera terminado sin el apoyo de mis padres, mis hermanos, Carmen Mari y “Lito”. Gracias, mamá y papá, por creer en mí, por apoyarme siempre, por pensar que podía alcanzar cualquier reto que me propusiera y por vuestra ilusión en que algún día “terminara la tesis”. Y gracias, con mayúsculas, a Carmen, que has soportado todos mis altibajos, especialmente los muy bajos, me has aconsejado, y a veces casi obligado a seguir. Gracias a Marta y Ramón, sois la verdadera fuerza de mi vida. Gracias por ayudarme en la tarea final y por hacer posible que hoy esté escribiendo estas líneas. Este trabajo os lo dedico plenamente a vosotros.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	30
1.1 Virus de la Inmunodeficiencia humana	30
1.2 Infección por el VIH	33
1.3 Epidemiología	35
1.4 Tratamiento de la infección por VIH	40
1.4.1 Generalidades.....	40
1.4.2 Fármacos antirretrovirales.....	42
1.4.2.1 Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótidos.....	44
1.4.2.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.....	45
1.4.2.3 Inhibidores de la proteasa.....	47
1.4.2.4 Inhibidores de la integrasa.....	50
1.4.2.5 Inhibidores de la fusión.....	52
1.4.2.6 Inhibidores de los correceptores.....	52
1.4.3 Evolución de la terapia antirretroviral.....	53
1.4.3.1 Etapa I: Búsqueda de la efectividad.....	54
1.4.3.2 Etapa II: Tolerabilidad.....	55
1.4.3.3 Etapa III: Conveniencia.....	57
1.4.3.4 Etapa IV: Optimización de la farmacoterapia.....	59
1.4.4 Envejecimiento y fragilidad de la población con infección por VIH.....	63
1.4.5 Polifarmacia y nuevos conceptos asociados.....	65
1.4.6 Complejidad farmacoterapéutica.....	68
1.5. La Atención Farmacéutica al paciente VIH	70
1.5.1 Capacidad.....	73
1.5.2 Motivación.....	77
1.5.3 Oportunidad.....	79
2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	83
2.1. Justificación	83
2.2. Objetivos	85
2.2.1. Objetivo principal:.....	85
2.2.2. Objetivos específicos:.....	85
3. METODOLOGÍA	87
3.1 Ámbito y población de estudio	87
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	87
3.3. Tipo de estudio	87

3.4. Fuente de información.....	88
3.5 Definición de variables demográficas y clínicas.....	88
3.5.1. Variables demográficas.....	88
3.5.2. Variables clínicas:.....	89
3.5.3. Variables relacionadas con las comorbilidades y estilos de vida del paciente:.....	89
3.5.4. Variables relacionadas con el TAR:.....	90
3.5.5. Variables relacionadas con la medicación concomitante:.....	91
3.5.6. Variables relacionadas con la complejidad farmacoterapéutica:.....	91
3.6 Conceptos y definiciones.....	92
3.7 Análisis estadístico.....	95
3.8. Consideraciones éticas y legales.....	98
4. RESULTADOS.....	101
4.1 Análisis descriptivo.....	101
4.1.1 Características demográficas y basales de la población.....	101
4.1.2. Características clínicas y comorbilidades de la población.....	102
4.1.3. Tipo de tratamiento antirretroviral.....	104
4.1.4. Adherencia.....	106
4.1.5. Polifarmacia y Complejidad farmacoterapéutica.....	106
4.2. Análisis univariante.....	106
4.3 Análisis multivariante.....	121
4.4. Modelo relación complejidad-polifarmacia.....	125
5.1 Principales aportaciones.....	129
5.2 Prevalencia de polifarmacia.....	129
5.3 Patrón de polifarmacia y multimorbilidad.....	130
5.4 Factores relacionados con la polifarmacia.....	132
5.5 Análisis de la complejidad farmacoterapéutica.....	133
5.6 Análisis de la adherencia.....	134
5.7 Polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica: implicaciones para el abordaje del paciente VIH mayor de 50 años.....	135
5.8 Polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica: Implicaciones para la Atención Farmacéutica.....	138
5.9 Limitaciones.....	140
5.10 Futuras líneas de investigación.....	141
6. CONCLUSIONES.....	143
7. BIBLIOGRAFÍA.....	145
8. ANEXOS.....	169

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL.	198
9.1 Publicaciones.....	198
9.2 Comunicaciones a congresos.....	198

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Compromisos ONUSIDA 2020.	39
Tabla 2. Fármacos antirretrovirales clasificados por familias.	43
Tabla 3. Regímenes de tratamiento antirretroviral de inicio en adultos en 2020 según GESIDA.	61
Tabla 4. Elementos clave para el desarrollo de la Atención Farmacéutica según el pilar de Capacidad del Documento de Barbate.	76
Tabla 5. Elementos clave para el desarrollo de la Atención Farmacéutica según el pilar de Motivación del Documento de Barbate.	79
Tabla 6. Elementos clave para el desarrollo de la Atención Farmacéutica según el pilar de Oportunidad del Documento de Barbate.	81
Tabla 7. Características clínicas y de estilos de vida basales.	102
Tabla 8. Frecuencia de fármacos concomitantemente prescritos al TAR.	106
Tabla 9. Relación entre la adherencia al TAR y las puntuaciones obtenidas en el Índice de Complejidad Total, según el patrón de multimorbilidad de los pacientes.	119

Tabla 10. Relación entre la adherencia a la medicación concomitante y las puntuaciones obtenidas en el Índice de Complejidad Total, según el patrón de multimorbilidad de los pacientes. 120

Tabla 11. Análisis bi y multivariante de los factores relacionados con la polifarmacia. 122

Tabla 12. Coordenadas de la curva ROC para identificar el valor umbral de polifarmacia y su relación con la complejidad farmacoterapéutica. 126

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales.	32
Figura 2. Descripción del proceso de fragilidad en el paciente VIH.	64
Figura 3. Priorización de los pacientes VIH según el modelo de Selección y Estratificación de la Atención Farmacéutica al paciente VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.	74
Figura 4. Patrón de multimorbilidad en los pacientes del estudio	103
Figura 5. Porcentajes de tipo de TAR prescrito según familias de fármacos	104
Figura 6. Distribución porcentual del tipo de terapia TAR prescrita.	105
Figura 7. Distribución del índice de complejidad farmacoterapéutica en el total de la medicación, en el TAR y en la medicación concomitante.	107
Figura 8. Distribución del índice de complejidad en ausencia de polifarmacia.	108
Figura 9. Distribución del índice de complejidad en presencia de polifarmacia.	109
Figura 10. Frecuencia de distribución de los diferentes patrones de polifarmacia.	110
Figura 11. Distribución de los valores de índice de complejidad del TAR, concomitante y total según el patrón de polifarmacia.	111
Figura 12. Asociación entre el valor del índice de complejidad del TAR y sus diferentes apartados que lo componen.	113

Figura 13. Asociación entre el valor del índice de complejidad de la 115
medicación concomitante y sus diferentes apartados que lo componen.

Figura 14. Asociación entre el valor del índice de complejidad total y sus 117
diferentes apartados que lo componen.

Figura 15. Prueba no paramétrica de Kruskal-wallis de independencia 118
entre la puntuación del índice de complejidad de la medicación
concomitante y los diferentes patrones de polifarmacia.

Figura 16. Prueba no paramétrica de Kruskal-wallis de independencia 118
entre la puntuación del índice de complejidad total y los diferentes
patrones de polifarmacia.

Figura 17. Curva ROC para determinar el punto de corte que relaciona 125
polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica.

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

ÍNDICE DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica al Pacientes VIH y/o VHC.	169
Anexo 2. Interfaz de la Herramienta Web del cálculo de la complejidad farmacoterapéutica según Medication Regimen Complexity Index.	178
Anexo 3. Certificado aprobación del Comité de ética de la investigación.	189
Anexo 4. Conclusiones de los artículos publicados sobre la temática en investigación de la presente Tesis Doctoral en pacientes VIH+.	191

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS DE FARMACOS.

3TC: Lamivudina.
ABC: Abacavir.
ATV: Atazanavir.
AZT: Zidovudina.
BIC: Bictegravir.
COBI: Cobicistat.
d4T: Estavudina.
ddI: Didanosina.
DOR: Doravirina
DRV: Darunavir.
DTG: Dolutegravir.
EFV: Efavirenz.
ETV: Etravirina.
EVG: Elvitegravir.
FPV: Fosamprenavir.
FTC: Emtricitabina.
INTI: Inhibidores de la integrasa.
IP: Inhibidores de la proteasa.
ITIAN: Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos.
ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.
LPV: Lopinavir.
MVC: Maraviroc.
NVP: Nevirapina.
RTV: Ritonavir.
RAL: Raltegravir.
RPV: Rilpivirina.
SQV: Saquinavir.
T-20: Enfuvirtida.
TAF: Tenofovir alafenamida.
TDF: Tenofovir disoproxilo

LISTADO DE OTRAS ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AF: Atención farmacéutica.

ARCI: Antiretroviral Regimen Complexity Index

ARN: Ácido ribonucleico.

ASHP: American Society Health-System Pharmacist (Sociedad Americana de farmacéuticos de hospital).

BID: Bis in die. (Dos veces al día).

CCR5: Co-Receptor de citoquinas R5.

CVP: Carga viral plasmática.

CYP3A4: Citocromo 3A4

EMA: European Medicines Agency (Agencia europea del medicamento).

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres.

ICMC: Índice de complejidad de la medicación concomitante

ICT: Índice de complejidad total.

ICTAR: Índice de complejidad del tratamiento antirretroviral

ISMP: Instituto para el uso seguro de los medicamentos.

LDL: Lipoproteínas de alta densidad.

MAPEX: Mapa estratégico de atención farmacéutica al paciente externo.

MMAS: Morisky medication adherence scale. (Escala de adherencia a medicamentos de Morisky).

MRCI: Medication Regimen Complexity Index (Índice de complejidad de medicación).

OTC: Over the counter (medicación de venta libre, sin receta)

PID: Personas que se inyectan drogas.

PRM: Problemas relacionados con la medicación.

QD: Quaque die (Una vez al día).

RIQ: Rango intercuartílico.

SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire (Cuestionario simplificado de adherencia a la medicación).

SNC: Sistema nervioso central.

SIDA: Síndrome inmunodeficiencia adquirida.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

STR: Single-Tablet Régimen (régimen de múltiples fármacos en comprimido único)

TACs: Tecnología del aprendizaje y conocimiento.

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad.

TI: Transcriptasa inversa.

TICs: Tecnologías de la información y la comunicación.

UGC: Unidad de gestión clínica.

UGT1A1: Uridinadifosfato glucuroniltransferasa 1A1

VIH: Virus inmonodeficiencia humana.

VLA: Virus de la linfadenopatía.

RESUMEN

En la actualidad, la infección por VIH es considerada ya como una enfermedad crónica. A este hecho ha contribuido, sustancialmente, la mayor potencia y mejor perfil de seguridad de los fármacos antirretrovirales disponibles en los últimos años, lo que ha traído aparejado un importante descenso de la mortalidad relacionada con esta patología y al fenómeno emergente del envejecimiento. En paralelo a esta cronificación se ha incrementado la presencia de comorbilidades en este tipo de pacientes, del mismo tipo, pero con mayor precocidad de aparición que en la población general.

Desde hace una década, diferentes autores han puesto sobre la mesa la trascendencia del problema de la polimedicación en la población con infección por VIH, especialmente los mayores de 50 años, considerados de edad avanzada. Por otra parte, se ha hecho necesario pasar de una visión numérica cuantitativa del abordaje de la polifarmacia y la carga posológica en los pacientes, a una más cualitativa que tenga en consideración las características propias de cada tipo de medicamento ha sido un abordaje diferencial a la hora de interpretar la relación de un paciente con su farmacoterapia. Así, se ha desarrollado el índice de complejidad de la farmacoterapia (Medication Régimen Complexity Index).

La atención farmacéutica al paciente VIH también ha ido evolucionando en los últimos años, desarrollándose un modelo asistencial basado en las necesidades de los pacientes, el trabajo por objetivos en relación con la farmacoterapia y el seguimiento longitudinal basado en las nuevas tecnologías. Sobre ese modelo es necesario incorporar herramientas para perfilar las actividades necesarias para cada tipo de paciente atendido.

Por todo ello, el objetivo de este trabajo es identificar la prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH+, mayores de 50 años, en tratamiento

antirretroviral activo, en una cohorte de pacientes de un hospital general de especialidades. Adicionalmente, como objetivos secundarios, se plantea describir los patrones de polifarmacia y multimorbilidad más frecuentemente identificados, identificar los factores relacionados con la misma, analizar la complejidad farmacoterapéutica asociada a la polifarmacia, conocer la adherencia a la medicación prescrita (antirretroviral y concomitante) de esta población y, por último, definir el umbral del índice de complejidad de la farmacoterapia, medido por el Medication Regimen Complexity Index, como indicador cuantitativo de la presencia de polifarmacia.

Para ello, se diseñó un estudio descriptivo, transversal, que abarca los pacientes VIH, mayores de 50 años, del área de gestión sanitaria Sevilla-Sur, en seguimiento en la consulta de atención farmacéutica de patologías víricas del Servicio de Farmacia. Se seleccionaron los pacientes en tratamiento activo y seguimiento por consulta de atención farmacéutica desde el 1 de enero al 31 de diciembre de 2014.

Se incluyeron en el estudio variables demográficas; clínicas: comorbilidades y estilos de vida; farmacoterapéuticas: relacionadas con el TAR y con la medicación concomitante y, por último, relacionadas con la polifarmacia.

Se llevó a cabo, en primer lugar, un análisis *descriptivo* y de frecuencias de las variables independientes y dependientes con medidas de tendencia central y dispersión. Posteriormente un Análisis *univariante*, donde las diferencias entre las variables cualitativas se analizaron mediante la aplicación del test de Chi-cuadrado y Chi-cuadrado de tendencia lineal. Para la comparación de variables cuantitativas, con test previo de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se aplicó la t-Student y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney en casos de distribución no normal.

Con objeto de comparar el grado de complejidad farmacoterapéutica y los diferentes patrones de polifarmacia, se llevó a cabo la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Para identificar los factores independientes asociados a la presencia de polifarmacia, se realizó, también, una regresión logística univariante.

Por último, se llevó a cabo un análisis *multivariante* mediante regresión logística binaria, para identificar las variables explicativas relacionadas con la presencia de polifarmacia. Fueron candidatas a formar parte del modelo de regresión logística aquellas variables independientes con un valor de $p < 0.25$. La validez del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Para determinar el mejor valor de corte para identificar la presencia de polifarmacia se realizó un *análisis de la curva ROC* para calcular el área bajo la curva para los valores de complejidad farmacoterapéutica.

En todas las comparaciones del análisis se consideraron diferencias significativas las estimaciones con $p < 0.05$ de dos colas para hipótesis bilaterales y de una cola para hipótesis unilaterales.

Finalmente, los resultados obtenidos determinaron que la prevalencia de polifarmacia, en pacientes VIH mayores de 50 años, fue del 56.2%. Los patrones más comunes de polifarmacia fueron el cardiovascular y el depresivo-ansiedad y de multimorbilidad el cardiometabólico y el depresivo-geriátrico.

Se identificaron el sexo femenino, la prescripción de antiulcerosos y antihipertensivos y el valor del índice de complejidad como los factores relacionados con la presencia de polifarmacia en la población analizada.

La adherencia fue muy elevada al tratamiento antirretroviral pero no así para la medicación concomitante. Solo una cuarta parte de los pacientes fue considerado adherente a toda la farmacoterapia prescrita.

La complejidad farmacoterapéutica en la población de estudio fue muy elevada y se debió, fundamentalmente, a la aportación de los fármacos concomitante prescritos, en lugar de al tratamiento antirretroviral.

La complejidad farmacoterapéutica total y la de la medicación concomitante se relacionó significativamente con los 3 elementos de valoración del índice (forma

farmacéutica, posología e instrucciones) y sólo se asoció a posología e instrucciones, en el caso del tratamiento antirretroviral.

Se identificó el valor umbral de 11.25 de índice de complejidad farmacoterapéutica como el que mejor se asocia a la presencia de polifarmacia.

Esta información obtenida y su aplicación en la práctica diaria, podrá servir para identificar pacientes candidatos a un seguimiento más intensivo y estrecho, conseguir una atención farmacéutica individualizada y estrategias multidisciplinares y multidimensionales de optimización de la farmacoterapia.

INTRODUCCIÓN

1.INTRODUCCIÓN

1.1 Virus de la Inmunodeficiencia humana.

El virus de la inmunodeficiencia humana es el microorganismo responsable de un síndrome clínico caracterizado, en sus últimos estadios, por la aparición de diferentes infecciones oportunistas en el organismo humano. Es lo que se conoce como “síndrome de inmunodeficiencia adquirida” (SIDA) y se alcanza tras un deterioro progresivo del sistema inmunitario del portador humano.

Las primeras informaciones sobre su existencia están fechados a principios de los años 80. En concreto, en 1981 se identificó una infección por un virus que generaba un efecto devastador del sistema inmunitario del portador, llevándolo prácticamente a su inexistencia. Dado el deterioro que producía en el propio individuo esta patología fue bautizada como SIDA. La presencia común de sarcomas de Kaposi y neumonías en diferentes varones homosexuales llamó la atención a los investigadores sobre un cuadro común de síntomas y signos que hacían presagiar que estábamos ante un virus, hasta entonces, desconocido. Tras estudiar en profundidad a los sujetos se concretó un cuadro de déficit inmunitario caracterizado por el descenso brusco de células linfocitarias T-CD4 (1). Nuevas investigaciones llamaron la atención sobre la relación de un agente infeccioso, transmisible por contacto sanguíneo y por diferentes vías, incluidas la sexual, la parental en usuarios de drogas y filialmente, en el parto, de madres a hijos (2)(3)(4).

El Instituto Pasteur, en Francia, fue el primero, en 1983, en aislar un retrovirus replicante en cultivos de sangre periférica que, debido a la linfadenopatía que generaba (5), se clasificó originariamente como virus de la linfadenopatía (VLA). No tardaron mucho otros investigadores en aislar virus de sangre de individuos en estadio SIDA al que denominaron paralelamente VLTH-II (6). Tras las controversias originales sobre la precocidad del descubrimiento, finalmente, se consensuó el nombre del retrovirus que provocaba esta

manifestación clínica como VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana). Tiempo después, se consigue aislar el segundo subtipo de virus, VIH-2, en otros pacientes procedentes de África. Considerándose que el VIH-1 era originario del resto de continentes del planeta (7).

Tras unos primeros años absolutamente devastadores por el desconocimiento clínico y el abordaje farmacológico del mismo, a finales de los años 80 (1987), la agencia reguladora de fármacos americana (FDA) aprueba el primer principio activo con indicación expresa frente esta enfermedad, la zidovudina o AZT, por las siglas de su denominación farmacológica. Por su mecanismo de acción, dentro del ciclo replicativo del virus, sería el primero de la familia denominada como inhibidores de la transcriptasa análogo de nucleósido (ITIAN).

Desde el punto de vista genético se trata de un retrovirus de ARN, perteneciente a la familia Lentivirus. Se divide, como se ha comentado, en dos subtipos diferentes: VIH-1 y VIH-2, con una homología genética y una organización genómica similar. Es conocido que ambos subtipos proceden de poblaciones africanas de simios. El VIH-1 ha sido y es el principal causante, a nivel mundial, de la pandemia de SIDA. El subtipo VIH-2, aunque también ha generado casos de SIDA, es considerado de una patogenicidad y un nivel de transmisibilidad menor. Diversos estudios han señalado la presencia del VIH-2 en zonas de África occidental, aunque no únicamente, ya que se han identificado transmisiones a nivel europeo y América (8).

El ciclo replicativo del VIH en su infección y el tropismo hacia el linfocito T CD4, muestra un ritmo de realización altamente agresivo y rápido. El CD4 una vez infectado, se destruye en un periodo de tiempo de aproximadamente un día, que es lo que tardaría en completar el virus su ciclo.

Al margen de ello, diferentes células se mantienen intactas y albergan en su interior un virus en fase latente. Éstas se encuentran en lo que se conoce como quiescencia, manteniéndose en esta fase hasta periodos superiores a los 4 años. Estos santuarios o reservorios virales se han convertido en uno de los

mayores retos y obstáculos para conseguir derrotar al virus y conseguir la erradicación de la pandemia, a nivel mundial, y la curación, a nivel individual. A día de hoy el objetivo máximo alcanzable es, por tanto, frenar completamente la replicación viral de forma mantenida en el tiempo, gracias a la terapia farmacológica existente (7)(8).

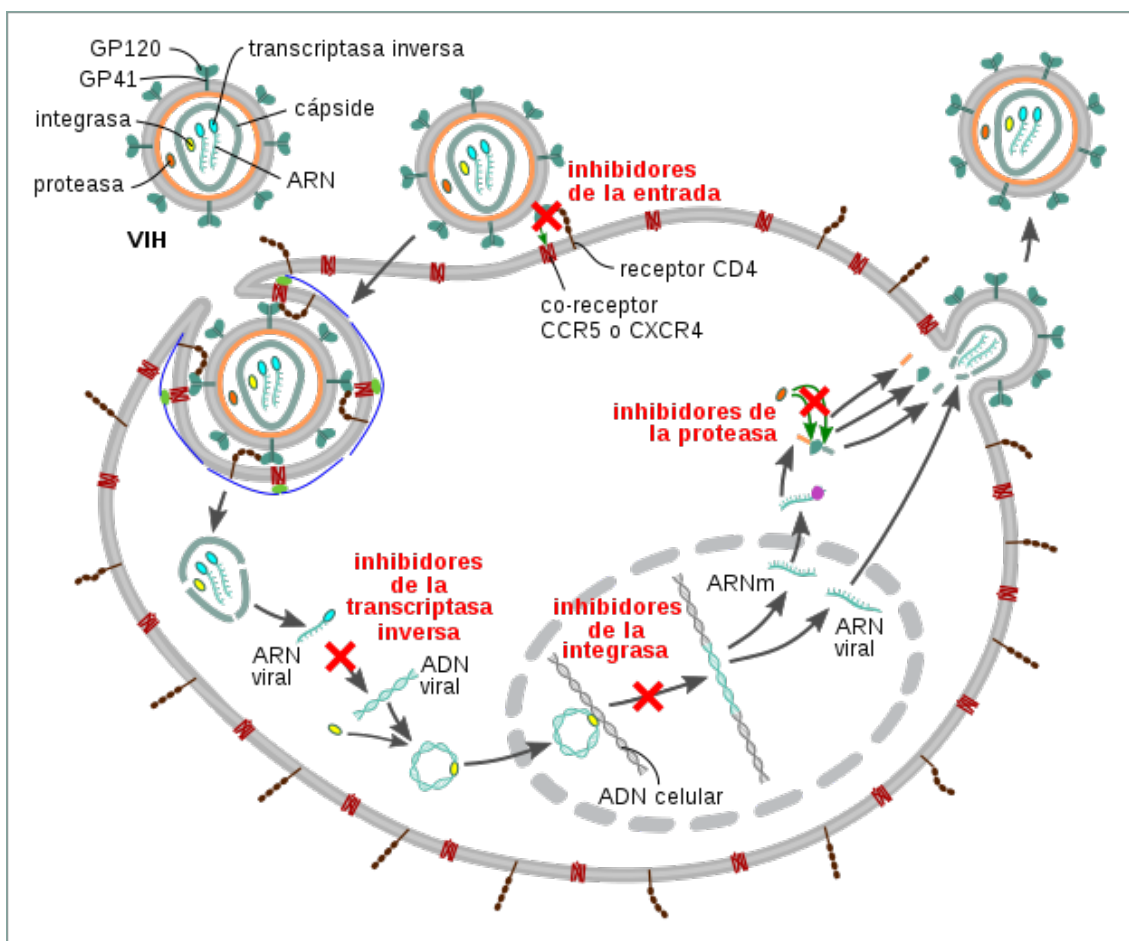


Figura 1. Mecanismos de acción de los fármacos antirretrovirales. Tomada de aidsinfo.nih.gov (9).

La importante tasa de fallos o errores cometidas por la enzima transcriptasa inversa durante el proceso de retrotranscripción durante el ciclo replicativo de los lentivirus, particularmente el VIH, condiciona enormemente su supervivencia y abordaje farmacológico, fundamentalmente el preventivo en la estrategia de búsqueda de vacunas, ya que genera proteínas estructurales con

una marcada variabilidad. Es sin duda, gracias a esta característica, tan peculiar, como eluden el control de la inmunidad específica del huésped (10).

Partiendo de la idea de que se ha cuantificado en hasta mil las partículas diarias que produce un individuo con infección por VIH existe, por tanto, una elevada probabilidad de que ocurran cambios en posiciones determinadas. Si, desde el punto de vista inmunológico, esta diferenciación le permite al virus obtener una ventaja obviando, por ejemplo, la acción de los fármacos se produce lo que se denomina “resistencia” a los antirretrovirales. Un efecto que perdura permanentemente en el virus, condicionando el diseño de estrategias terapéuticas efectivas (9).

1.2 Infección por el VIH.

En la actualidad, se diferencian dos etapas dentro del ciclo viral del VIH: la fase inicial o temprana y la fase final o tardía. En la primera, el objetivo fundamental es la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus en el interior del material genético celular para, posteriormente, culminar el procesamiento de proteínas, el posterior ensamblaje y la generación de nuevos viriones infecciosos.

La fase de entrada se produce a través de la interacción entre las diferentes estructuras con distinto grado de afinidad (destacando lectinas y gangliosidos y glucosaminoglucanos). La infección del linfocito se produce por la integración con dos receptores. El que es específico y común en ambos tipos de VIH, es el CD4, que se encuentra en linfocitos T y células mononucleares-fagocíticas. Y, por otra parte, los receptores de quimiocinas, de los cuales destacan, mayormente, CCR5 Y CXCR4. En la membrana del virus, la glicoproteína GP120 y GP41 son claves para esta interacción y la fase de acoplamiento viral.

El contacto entre la GP120 y el receptor CD4 del linfocito va a desencadenar una sucesión de cambios en la conformación de la célula, que

acabará con la integración de los correceptores de quimiocina. Esto va a provocar alteraciones estructurales y conformacionales en la GP41, que dejan expuestos la zona de fusión del péptido. Este, al poseer como característica una alta hidrofobicidad, se une a la membrana plasmática y genera un estado de transición, en el que unidos por la GP41, va a permitir la fusión entre la membrana celular y la envoltura del virus, a través de los dominios heptaméricos de la glicoproteína (11)(12).

A continuación, se produce la decapsidación del genoma vírico y el posterior internamiento de la nucleocapsida del virus. Posteriormente, tendrá lugar la retrotranscripción y la integración del genoma en el hospedador celular, generándose el precursor del VIH. En esas circunstancias, la situación es muy particular, ya que, aunque la gran mayoría del ADN viral que existe en el interior del linfocito, no está integrado, este se utiliza como marcador de replicación.

Es en este momento del ciclo de replicación donde el VIH puede pasar a fase latente, con una replicación controlada, o produciendo un daño letal sobre la célula, debida a su replicación de forma intensiva.

En el caso de pasar a la fase de activación, se da la elongación y síntesis de ARN y proteínas virales. Es entonces cuando se expresa la proteína del virus Tat que genera un aumento en la tasa de transcripción del genoma. De esa manera, se consigue una elongación del ARN en su totalidad. En la fase posterior se procesan las últimas proteínas y partículas elementales, ensamblándose, finalmente, previo al cierre definitivo del ciclo (12).

Al ser un virus linfotropo, el VIH va a generar una intensa inmunodepresión en el hospedador humano. Ello es debido, por una parte, a la total destrucción de la línea linfocitaria y, por otra, a la influencia que posee sobre la activación del sistema inmune. La consecuencia final será la aparición de síntomas y síndromes clínicos compatibles con la infección por microorganismos oportunistas y, en algunos casos, la aparición de neoplasias aparejadas comúnmente con este síndrome (8).

Una vez infectado el huésped, las fases de la infección se subdividen en (7):

-Primoinfección: Dura, generalmente, entre 4-12 semanas. En este espacio temporal ocurre el llamado “periodo ventana”, donde no se detecta la presencia del virus, a pesar de que los valores virémicos puedan ser altos. Es justo tras este periodo cuando se empiezan a desarrollar la respuesta inmune y a detectar los anticuerpos específicos, algunos de vital importancia, como los T-CD8.

-Fase crónica: Puede durar varios años, gracias a la aparición y mantenimiento funcional del sistema inmune celular y humoral. Se conoce como, de manera progresiva, el sistema inmunitario se va a hacer cada vez menos competente para controlar la replicación viral. Dependiendo del individuo, este periodo puede incluir alrededor de una década tras la primoinfección y depende de diferentes factores tanto virales como del propio organismo. Esto ha generado una clasificación de individuos denominados progresores: rápidos, si se da la evolución a SIDA en menos de 5 años; típicos, si se da entre 5 y 10 años y no progresores o progresores lentos, que son apenas un 2% de individuos, que pueden estar asintomáticos o con replicación muy baja, sin progresión celular.

-Fase avanzada (estadio SIDA): Es el momento de aparición de las infecciones oportunistas, debido a la disminución de los CD4 a cifras inferiores a 200 cel/mcL acompañada de una alta población viral. Se presentan también con un descenso importante de los anticuerpos frente al virus, debido a la aparición de los denominados mutantes de escape, por la alta replicación viral.

1.3 Epidemiología.

A nivel mundial ONUSIDA es la institución encargada de velar por el análisis y cumplimiento de la información sobre la epidemiología de la infección por VIH y SIDA. Esta entidad tiene entre sus principales funciones, la de vigilancia y propuesta de estrategias conjuntas para la prevención y la mejora de la atención a pacientes con diagnóstico de infección, a través del Programa Conjunto de las Naciones Unidas (13).

Según sus datos publicados a mitad del año 2019, los últimos actualmente disponibles, en el año 2018, 37,9 millones (32,7–44,0) de personas tenían la infección por VIH en el mundo. De ellos, 36,2 millones (31,3–42,0) eran adultos y 1,7 millones (1,3–2,2) tenían una edad inferior a 15 años. El 79% (67–92%) de todos los individuos conocía su estado serológico. No obstante, aproximadamente 8 millones de pacientes eran portadores y lo desconocían (14).

Al cierre de junio de 2019, 24,5 millones (21,6-25,5) de personas tenían acceso al tratamiento antirretroviral (TAR). En 2018, 23,3 millones (20,5-24,3) de pacientes con infección por VIH estaban siendo tratados con antirretrovirales, en comparación con los 7,7 millones (6,8-8,0) de 2010. En 2018, en el caso de mujeres en estado de gestación y portadoras del VIH, el 82% (62%–95%) estaba en tratamiento con medicamento, evitando así el objetivo de no transmitir el VIH a su descendencia.

Respecto a los denominados “Objetivos 90-90-90” (90% de la población diagnosticada, 90% tratada y 90% con carga viral indetectable) en 2018, de todos los individuos con infección por VIH, el 79% (67–92%) conocían su estado, el 62% (47–74%) tenían acceso al tratamiento y el 53% (43–63%) tenían una CVP indetectable (13).

En España, el encargado de realizar la vigilancia epidemiológica es el Instituto Carlos III de salud (14). Según los últimos datos disponibles, a junio de 2019, en el año 2018 se notificaron más de 3.000 nuevos casos de infección por VIH, alcanzando una tasa de 6,94/100.000 habitantes sin corregir por retraso en la notificación. Una vez incorporado estos datos demorados, se prevé que la tasa para ese año ronde el 8,65. Se trata de 85,3% de hombres con una mediana de edad de 36 años (IQR 29-45). El caso de hombres que tienen sexo con hombres (HSH) es la causa más frecuente de transmisión, 56,4%, seguida de la heterosexual, 26,7% y, por último, los usuarios de drogas por vía parenteral (PID), 3,2%. Destaca, que más de un tercio de los casos de nuevo diagnóstico (37,6%) se produjo en individuos procedentes del extranjero. De manera muy

preocupante, casi la mitad de los pacientes diagnosticados (47,6%) se incluyeron entre los casos de diagnóstico tardío.

Estos datos confirman que España, en la actualidad, se encuentra en una tasa global de nuevos diagnósticos de infección por VIH, similar a la de los pacientes de la OMS dentro de la Unión Europea. No obstante, aunque se ha avanzado al respecto, en comparación con los datos de décadas anteriores, la tasa sigue siendo superior a la de la Unión Europea y países del ámbito de la Europa Occidental.

En paralelo al fenómeno de la inmigración en España, se confirmó que, en 2018, prácticamente uno de cada tres casos de nuevo diagnóstico se hizo en un paciente procedente de otros países del mundo. Aunque en términos numéricos se observa un descenso, el porcentaje crece desde el año 2015. Este dato ha hecho llamar la atención, a las autoridades competentes, para individualizar y adaptar la política de prevención a las necesidades sociales y culturales de esta población, particularmente aquella en situación de mayor vulnerabilidad.

El diagnóstico tardío ha disminuido, de forma global, ligeramente, entre los años 2009 al 2016 para estabilizarse posteriormente. No se han identificado cambios significativos en el modo de transmisión de la enfermedad en ese periodo. En esta línea, los datos en HSH son inferiores a heterosexuales y PID en todo el periodo.

Entre los años 2009-2018 se observa una tasa de nuevos diagnósticos con una ligera tendencia a la baja, variando según el análisis en el modo de transmisión. En el caso de PID y heterosexuales se identifica una tendencia a la baja. La tasa en individuos HSH españoles es descendente en el periodo 2015-2018, mientras que en los HSH nacidos en otros países no se observa ninguna tendencia significativa en el periodo.

En el ámbito de los pacientes con evolución a SIDA, los datos confirman que, gracias al TAR, la incidencia de nuevos casos ha disminuido enormemente en las dos últimas décadas. Sin embargo, la tendencia es hacia una mayor ralentización en la caída de casos en los últimos años.

En el ámbito regional, para Andalucía, en 2018, fue la segunda comunidad autónoma en número de nuevos diagnósticos, ascendiendo a 513, solo por detrás de Cataluña. La principal vía de contagio de la infección fue en los HSH en un 55,2%, seguido de la heterosexual 27,5% y PID un 1,8% (14).

En el año 2020, ONUSIDA en su informe para el control y monitorización del VIH a nivel mundial ha propuesto varios compromisos (15).

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Tabla 1. Compromisos ONUSIDA 2020 (14).

Compromisos ONUSIDA 2020	Descripción
1	Garantizar que los 30 millones de diagnosticados de VIH tengan acceso al TAR mediante el cumplimiento de los objetivos 90-90-90.
2	Eliminar los nuevos diagnósticos de infección por VIH en niños antes de 2020 y garantizar que 1,6 millones de niños tengan acceso al tratamiento.
3	Garantizar el acceso a los programas combinados de prevención, incluyendo la profilaxis pre-exposición, la circuncisión médica masculina voluntaria, la reducción de daños y los preservativos a, al menos, el 90 % de la población, especialmente las mujeres jóvenes y las adolescentes en países de alta prevalencia y las poblaciones clave.
4	Eliminar las desigualdades de género y la violencia y discriminación contra mujeres y niñas.
5	Garantizar que el 90% de jóvenes tiene las habilidades, los conocimientos y la capacidad de protegerse del VIH y puede acceder a los sistemas de salud sexual y reproductiva, con el objetivo de disminuir el número de nuevos casos en adolescentes y mujeres jóvenes a menos de 100 000 al año.
6	Garantizar que el 75 % de las personas que viven con, en riesgo de o se ven afectadas por el VIH reciben protección social relacionada con el VIH.
7	Garantizar que la comunidad presta al menos el 30 % de los servicios.
8	Garantizar que las inversiones en VIH para 2020 aumentan a 26 000 millones de dólares estadounidenses, incluido un cuarto para la prevención del VIH y un 6 % para promoción social.
9	Capacitar a las personas que viven con, en riesgo de o se ven afectadas por el VIH para que conozcan sus derechos y puedan acceder a servicios legales a fin de evitar y hacer frente a violaciones de derechos humanos.
10	Comprometerse a evitar que el SIDA permanezca en la sombra mediante la introducción de sistemas centrados en las personas para mejorar la cobertura sanitaria universal, incluido el tratamiento para la tuberculosis, el cáncer cervical y las hepatitis B y C.

1.4 Tratamiento de la infección por VIH.

1.4.1 Generalidades.

Tras muchos años de vaivenes y movimientos pendulares en la elección del momento óptimo para iniciar un tratamiento, en la actualidad, no existe ya ninguna razón objetiva para que un paciente con infección por VIH no inicie, precozmente, el TAR. Entre los principales argumentos que justifican esta decisión se han identificado, a través de los resultados de las investigaciones con mayor calidad científica en cada uno de los aspectos clínicos: reducción de morbimortalidad, recuperación y preservación de la función inmunológica, retrasar o impedir la influencia de la replicación del VIH sobre el organismo y las repercusiones sobre otras comorbilidades existentes o potencialmente emergentes y, por supuesto, tanto desde el punto de vista individual como de salud pública la prevención de la transmisión del virus.

Durante muchos años, el valor en las cifras de linfocitos T-CD4 ha sido el principal indicador, incluso el umbral decisor, sobre la situación inmunológica de un paciente con infección por VIH. Se ha utilizado, entre otros aspectos, a fin de conocer el estadio o clasificación evolutiva de la infección, establecer medidas profilácticas de otras infecciones oportunistas o el riesgo de aparición de otras comorbilidades o, incluso, la mortalidad. Se conoce que, una vez iniciado el TAR, en las primeras semanas o meses los linfocitos T-CD4 aumentan rápidamente, para, posteriormente, iniciar una recuperación más paulatina y lenta hasta normalizarse. Actualmente, aunque sigue siendo fundamental conocer ese valor, se ha complementado con otro, el cociente CD4/CD8, cuyo valor nos indica el grado de envejecimiento acelerado que, teóricamente, muestra un individuo. Valores por debajo de 0.4 se han relacionado con mayor envejecimiento y aparición de comorbilidades (16). Todo ello, por el estado de sobreactivación del sistema inmunitario que mantiene un organismo infectado por VIH.

Uno de los problemas que, actualmente, se identifica en el manejo general de este tipo de pacientes es el retraso en el diagnóstico de la infección. Esta

circunstancia, se ha comprobado, tiene una importante repercusión negativa sobre la recuperación inmunológica del individuo, así como en su morbimortalidad.

Ni que decir tiene que el posible riesgo de transmisión es más elevado cuanto más tiempo el individuo desconoce su estado viroinmunológico y no se adoptan las debidas medidas de salud sexual adecuadas para esta circunstancia. Si bien es negativo para cualquier individuo, este escenario es particularmente relevante en poblaciones de mayor edad, donde se une la despreocupación o una menor percepción del riesgo a una menor concienciación de los profesionales de salud sobre la posibilidad de que esto ocurra. Urge pues, un reenfoque y un rediseño de estrategias sanitarias para sacar a flote a esta población y que disminuya el número de pacientes que alcanzan esta situación (17)(18)(19).

A menudo, tras un inicio de TAR, se observa un descenso de la carga viral plasmática (CVP) de una manera relativamente rápida. A este respecto, según las guías de GESIDA, se define la respuesta virológica al tratamiento como la reducción de la CVP en más de 1 log a las cuatro semanas del inicio del TAR, alcanzado la indetectabilidad (<50 copias/mL) tras un periodo de 16-24 semanas de tratamiento, aunque en pacientes con CVP muy elevadas (superiores a 100.000 copias/mL) este hecho puede alcanzar en periodos de tiempo superiores a 24 semanas. Alcanzar el objetivo de indetectabilidad lleva asociado, indudablemente, una mayor recuperación inmunológica, aspecto muy relacionado, desde el punto de vista del virus, con la no aparición de mutaciones de resistencia (20).

1.4.2 Fármacos antirretrovirales.

El análisis en profundidad del ciclo de replicación del VIH ha tenido como consecuencia la posibilidad de desarrollar fármacos frente a puntos clave del proceso. Fruto de ello, a lo largo de las últimas tres décadas se han ido comercializando principios activos que han ido utilizándose en combinación para diversas situaciones clínicas de los pacientes, desde el naive al mult fracasado.

Históricamente el arsenal terapéutico frente al VIH se clasifica según su mecanismo de acción dentro de las diferentes etapas del ciclo de replicación del virus. La clasificación más tradicional incluye las siguientes familias: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN); inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN); inhibidores de la proteasa (IP); inhibidores de la integrasa (INTI); inhibidores de la entrada (fusión) e inhibidores del receptor CCR5.

La utilización de estos fármacos ha ido adquiriendo, cada vez, mayor complejidad, tanto por la disponibilidad de distintas familias como por la necesidad de individualizar el tratamiento en función de las características de los propios principios activos: efectividad, efectos adversos, resistencias, interacciones y de los propios pacientes: joven o edad avanzada, o, incluso su objetivo: situaciones clínicas especiales (embarazo, lactancia), prevención frente a la transmisión.

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales clasificados por familias.

Mecanismo de acción	Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN)	Abacavir Didanosina Emtricitabina Estavudina Lamivudina Zidovudina
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)	Efavirenz Etravirina Nevirapina Rilpivirina
Inhibidores de la Proteasa (IP)	Atazanavir Darunavir Fosamprenavir Lopinavir Saquinavir Tipranavir
Inhibidores de la Integrasa (INTI)	Bictegravir Dolutegravir Elvitegravir Raltegravir
Inhibidores de la Fusión	Enfuvirtida
Inhibidores del correceptor CCR5	Maraviroc

1.4.2.1 Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótidos.

Dentro del ciclo replicativo del VIH, la primera diana terapéutica que se investiga y sobre la que se desarrollan fármacos con la intención de interrumpir la evolución biológica del microorganismo es la transcriptasa inversa (TI) o ADN polimerasa dependiente de ARN, cuya principal función es la de sintetizar dobles cadenas de ADN, partiendo de una cadena de ARN.

Su principal característica, la similitud estructural que comparten con las bases purínicas o pirimidínicas presentes en el material genético del virus ha hecho que, desde su comercialización, se agrupen con el nombre de análogos de nucleósidos (o nucleótidos, depende del número de fosforilaciones necesarias para activarse, tres o dos respectivamente). Para conseguir un bloqueo replicativo del virus, los fármacos ejercen de competencia directa de los sustratos naturales, previo a su incorporación a la hebra de ADN que se está formando. Tras su incorporación, se produce un bloqueo automático de la elongación prevista para la cadena de ADN. Por tanto, ejercen una labor de terminadores de cadena, lo que, a la postre, apareja una replicación inefectiva por completo.

Desde su descubrimiento y comercialización ejercen una función estructural y básica en el desarrollo de la triple terapia del TAR. Actualmente, siguen teniendo protagonismo activo, especialmente la lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC), abacavir (ABC) o el tenofovir en sus diferentes sales, alafenamida (TAF) o disoproxilo (TDF), aunque siempre acompañados de fármacos de otras familias. Por otra parte, se consideran ya clásicos y en desuso, pero en su momento fundamentales para el tratamiento de los pacientes en cada una de las épocas del TAR, otros principios activos de la familia como: zidovudina (AZT o ZDV), didanosina (DDI), estavudina (d4T) o zalcitabina (DDC).

El efecto adverso más significativo y estudiado para la familia de los ITIAN ha sido el daño producido a nivel mitocondrial. Aunque este aspecto no es producido de igual manera por todos los fármacos, está más descrito para d4T y DDI y menos para 3TC o ABC. En cualquier caso, la inhibición de la enzima

ADN polimerasa mitocondrial origina en algunos pacientes acidosis láctica, miopatías o lipoatrofias. La gravedad y significación de los mismos, condujo a su paulatina desaparición del arsenal terapéutico en cuanto se fue ampliando el número de fármacos y familias disponibles para tratar la enfermedad.

Ejemplos paradigmáticos de efectos adversos producidos por estos fármacos son la anemia producida por AZT, las reacciones de hipersensibilidad grave y el riesgo cardiovascular del ABC y la toxicidad renal del TDF, mejorada ya por TAF (21).

Pese a que en la actualidad están completamente desaconsejados en su uso, DDI y d4T han sido muy señalados por la neuropatía periférica, como principal efecto adverso (22)(23).

Diferentes estudios muestran, en los últimos años, los beneficios, tanto a nivel renal como óseo del uso de TAF frente a TDF. Este hecho junto a la posibilidad de que TAF se usó en pacientes con filtrados glomerulares inferiores a 30 ml/min, lo posicionan claramente por delante, en cuanto a su uso rutinario. Todo ello ha conllevado también la incorporación de TAF en los diferentes combos Single-Tablet-Regimen (STR) comerciales que incluyan a este fármaco. No obstante, también hay que destacar que TDF producía un descenso en los niveles de colesterol total y de colesterol-LDL, que, en cierta medida es un efecto beneficioso para los pacientes a los cuales se les prescribía. Este efecto no se ha descrito con TAF.

1.4.2.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos.

Contrariamente a los ITIAN, los ITINN ejercen su mecanismo de acción a través de una interacción directa con la TI del virus, impidiendo su actividad enzimática gracias a un cambio conformacional de la proteína que bloquea el centro catalítico. En este caso no es necesario la adición de fosfatos y la fosforilación previa para conseguir activar al fármaco previa a su actuación.

Una de las características más conocidas y que mayormente ha condicionado su utilización es, sin duda, su metabolización hepática a través del

citocromo P450. Este hecho provoca que sean inductores de algunas isoenzimas, lo que, a la postre, conlleva a la aparición de numerosas interacciones, en la mayoría de los casos con importante trascendencia clínica.

En la actualidad, en España, están comercializados cuatro fármacos de esta familia: efavirenz (EFV), etravirina (ETV), nevirapina (NVP) y rilpivirina (RPV). En los próximos meses dispondremos, probablemente de un nuevo integrante, la doravirina (DOR) (24)(25)(26)(27)(28). Sólo RPV y, ahora, DOR se libran de ser inductores de isoenzimas y, por tanto, tienen un perfil inferior en cuanto a frecuencia y gravedad de sus interacciones, a nivel general.

Aunque son conocidos por sus importantes interacciones, no lo han sido menos por su perfil de efectos adversos, a lo largo de la historia. Son clásicos y llamativos los efectos a nivel de sistema nervioso central (SNC) del EFV (sueños muy vívidos, pesadillas etc) o las lesiones cutáneas o daño hepático producidas por NVP. Por último, ETV y RPV han sido muy relacionadas con toxicidades dermatológicas (29).

Otro de los grandes inconvenientes para su utilización ha sido su caracterización como fármacos denominados de “baja barrera genética”, lo que los hace muy propensos a ser relacionados con fracasos virológicos en pacientes con adherencias inadecuadas. Esto conlleva la aparición de resistencias, incluso, en muchos casos, cruzadas entre los fármacos de la misma familia (30).

Concretamente EFV, conjuntamente con 3TC/TDF, en su formulación QD, ha sido considerado como el estándar de tratamiento y TAR de referencia a comparar con las diferentes fármacos o combinaciones comercializadas a lo largo de más de una década (31). Actualmente, su protagonismo es ya muy residual y, prácticamente, solo se utilizan en regímenes muy individualizados o a la carta, en pacientes con escasas opciones o en rescates. Igualmente le ocurre a NVP, sobretodo, y, también, a ETR que también tienen un uso muy esporádico.

Sin embargo, sí que sigue teniendo un papel relevante la RPV, que está comercializada tanto en fármaco libre como coformulado con FTC/TDF o FTC/TAF. Su principal limitación es que necesita administrarse conjuntamente a alimentos (por encima de 350 kcal) y está totalmente contraindicado su uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones, al verse disminuida su área bajo la curva en casi un 40% (30). Los estudios han determinado como RPV es inferior a EFV en pacientes con CVP superiores a 100.000 cop/mL(26).

En lo que respecta a los diferentes estudios realizados de manera comparativa, aunque muy abundantes, en la mayoría en ningún caso se ha demostrado la superioridad de otras pautas frente al estándar de triple terapia con EFV, en todo caso, RPV, varios IP, RAL o EVG/c han demostrado la no-inferioridad (32)(33)(34)(35)(36).

En lo relativo al estudio que comparó EFV con RAL, los resultados mostraron que ambos fármacos eran similares, RAL no-inferior a EFV durante los tres primeros años de tratamiento. Sin embargo, a partir del cuarto año, se demostró la superioridad de RAL. Una característica en la que también EFV es peor que RAL es en la rapidez en la capacidad de supresión virológica (36) (37)(38).

Recientemente la comparación entre EFV/FTC/TDF frente a ABC/3CT+DTG resultó beneficiosa para la estrategia basada en integrasas, especialmente en el apartado de tolerabilidad más que en el de fracasos virológicos (39).

1.4.2.3 Inhibidores de la proteasa.

Tal vez la familia más determinante en la supervivencia y el cambio de paradigma en el manejo del paciente con infección por VIH ha sido los inhibidores de la proteasa (IP). Los fármacos de esta familia, cuyo mecanismo de acción radica en la inhibición competitiva que producen tras su unión directa con esta enzima, fundamental en el ciclo replicativo del virus, hacen que se impida la generación de las diversas proteínas estructurales, así como enzimas

virales (entre las que podemos encontrar a la transcriptasa inversa o la integrasa). Todas, en conjunto, son pilares esenciales en el ensamblaje y puesta en marcha de los nuevos viriones, con capacidad infectiva para nuevas células tras la salida del linfocito.

De la potencia antiviral de estos fármacos habla, por sí solo, el que hayan sido, hasta ahora, la única familia de fármacos con la que se haya planteado una monoterapia de tratamiento en determinados perfiles de pacientes. De ello, LPV/r primero y DRV/r posteriormente, pueden dar buena cuenta. En la actualidad, existe un importante debate sobre la utilidad o no de la monoterapia (por la aparición de blips y el potencial dañino de cara a futuro en los pacientes), debate que en los últimos tiempos parece jugar en favor de las biterapias, incluso las basadas en integrasas como DTG, ya incluidas en las guías de tratamiento (20).

Es conocido ya como, a nivel metabólico, se ven influidos por el citocromo P450, motivo por el cual se asocian a múltiples interacciones con otros fármacos, especialmente debido a la inhibición del citocromo CYP3A4. Prácticamente, desde principios de siglo se han utilizado potenciados bien con ritonavir (RTV), precisamente un fármaco de la familia que se empezó utilizando por su actividad antiviral y, en los últimos años, con cobicistat (COBI), éste sin actividad antiviral (26)(40).

Desde su comercialización, en la década de los 90, hasta la actualidad han sido varios los fármacos disponibles, todos ellos, en su momento, de referencian en el manejo de los pacientes, tanto de inicio como de rescate: amprenavir (AMV), atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), indinavir (IND), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV) y tipranavir (TPV), éste último el único comercializado y luego suspendido por la aparición de hemorragias craneales en algunos pacientes (41)(42)(43)(26)(44)(45). En la actualidad, ya solo DAR mantiene un papel relevante según las guías de tratamiento (20).

Desde siempre, los IP han sido reconocidos, en líneas generales, como fármacos de alta barrera genética, o lo que es lo mismo, con gran dificultad para la selección de mutaciones de resistencia en pacientes con adherencia inadecuada.

Por desgracia, el gran talón de Aquiles, al margen de su complejidad en el número de tomas y formas farmacéuticas a administrar, sobre todo en los fármacos de primera generación, ha estado, desde siempre, en el perfil de efectos adversos que han presentado. Especialmente conocidos por sus trastornos gastrointestinales y su mal perfil metabólico (incluyendo dislipemias, resistencia insulínica y lipodistrofia)(41).

Han sido innumerables los ensayos clínicos y estudios comparativos entre los fármacos de esta misma familia y de esta frente a otros, especialmente por la lucha por ser el “tercer fármaco” de referencia. Especialmente trascendente es el que comparó a DRV/r con LPV/r, que demuestra la superioridad del primero, tanto en número de pacientes que alcanzaron indetectabilidad como, sobre todo, en el perfil de efectos adversos (disminuyendo las diarreas, en frecuencia e intensidad, así como la mejoría en el perfil lipídico basado en la disminución de colesterol y triglicéridos. Es, por tanto, el momento en que DRV/r se convirtió en el referente dentro de la familia (46).

No solo se ha comparado DRV/r frente a otros IP, como ATV/r sino que también se ha comparado con RAL (asociados a FTC/TDF) (47). Más próximo en el tiempo, el estudio comparativo frente a DTG en pacientes naive, se determina que los inhibidores de la integrasa son mejores, especialmente por el menor número de discontinuaciones y efectos adversos (48).

También se ha investigado en lo referido a la mejora, sobre todo en el perfil de efectos secundarios, de la potenciación con COBI frente a RTV (49). El estudio demostró la no inferioridad de COBI. Por ello, y por la posibilidad de coformularse, sobre todo, con DRV, en la actualidad es el potenciador de referencia para la familia (también para los inhibidores de la integrasas con EVG) (50).

1.4.2.4 Inhibidores de la integrasa.

La última gran diana terapéutica sobre la que se han desarrollado numerosos fármacos a lo largo de los últimos años ha sido, sin duda, la integrasa viral. Esta enzima, codificada por el propio virus, es fundamental para la replicación, ya que consigue la integración del genoma viral en el material genético celular. Al verse inhibida, farmacológicamente, este material no es proliferativo y, por tanto, no se puede iniciar y dirigir la producción de nuevas partículas virales con potencial infectivo.

Desde el primero de sus representantes, raltegravir (RAL), al último, bictegravir (BIC), hemos conocido a elvitegravir (EVG), potenciado con COBI y el dolutegravir (DTG). Todos, a día de hoy, tienen un papel protagonista y principal en el diseño de estrategias de tratamiento de primer nivel, tanto en inicios como en rescates (51)(52)(53)(26)(54). En la actualidad RAL, está disponible comercialmente como fármaco único, DOL, como único y combinado con ABC/3TC en un comprimido STR, y EVG/COBI y BIC coformulados en STR con TAF/FTC.

Los INTIs se han caracterizado, desde siempre, por tener un buen perfil de efectos adversos y escasas interacciones farmacológicas con otros medicamentos, aunque sí con oligoelementos que disminuyen su absorción y su área bajo la curva.

Desde el punto de vista de la barrera genética frente a mutaciones del VIH, se ha conocido que RAL y EVG son muy sensibles y afectados por su especial baja barrera y la posibilidad de resistencias cruzadas. Sin embargo, tanto DTG como BIC han supuesto una mejora a este respecto y se ven menos afectados por peores perfiles de adherencia en pacientes tratados.

El primer INTI en comercializarse fue RAL. En la actualidad sigue vigente su uso y se puede pautar como de administración tanto BID, en su presentación más clásica, como QD (2 comprimidos de 600 mg) (55). Los diferentes estudios pivotaes en los que se ha apoyado la demostración de su utilidad, en

combinación generalmente con FTC/TDF han incluido como resultados la demostración de no inferioridad frente a EFV y la superioridad a IP, entre ellos DRV/r y ATV/r (56)(57) (36).

EVG es, hasta ahora, el único representante de la familia que por sus características farmacocinéticas necesita de su potenciación con COBI. No está comercializado de manera única, sino siempre asociado a FTC/TDF o, más recientemente a FTC/TAF en un único comprimido STR. Ha demostrado la no inferioridad frente a EFV (58) y frente a ATV/r + FTC/TDF (35). La presentación coformulada basada en TDF está contraindicada en pacientes con un filtrado glomerular alterado o afectado frente a los valores normales de referencia. El cambio de sal de tenofovir en las coformulaciones basadas en EVG no afectaron a su eficacia ni efectividad. Sí que se mejoró el perfil de efectos adversos, fundamentalmente renales y óseos (38).

Más recientemente se ha comercializado BIC, también coformulado con FTC/TAF, con mejores resultados en eficacia y seguridad y, sobre todo, de interacciones, al eliminarse el COBI, lo que lo ha situado como fármaco preferencial en las diferentes guías de tratamiento a nivel mundial, incluyendo las de GESIDA 2020(20)(26).

Otro de los fármacos más robustos de la familia es DTG, individual o coformulado con ABC/3TC. Tiene una alta barrera genética. Se han publicado estudios que hablan de un perfil de efectos adversos basados en el SNC, aunque alejados de la intensidad y frecuencia de los anteriormente descritos con, por ejemplo EFV (59). Más recientemente se ha visto que DTG, coformulado únicamente con 3TC es una estrategia robusta para ser utilizada en estrategias de TAR en pacientes naive, como recogen las guías de GESIDA 2020.

1.4.2.5 Inhibidores de la fusión.

Impedir no solo la replicación intracelular sino, incluso, que el virus entrara en el interior de la célula fue, en su momento, una novedosa estrategia para afrontar con mayores garantías el alcance de la indetectabilidad en los pacientes con VIH. Fruto de ello se desarrolló y comercializó la enfuvirtida (T-20), único representante de esta familia hasta la presente (60).

Su principal característica es, sin embargo, su principal condicionante para el uso mayoritario de este fármaco. Al poseer características oligopeptídicas, inhibe la reordenación estructural de la envoltura glicoproteica del virus, en concreto de la gp41. Al unirse de forma competitiva y específica, gracias a su polarización, bloquea la fusión entre la membrana viral y la de la célula diana, impidiendo, por tanto, la entrada del virus en el interior celular.

Como se adelantaba anteriormente, su estructura peptídica impide el desarrollo de una formulación oral, ya que se ve afectada por la acidez gástrica. Por ello, se ha desarrollado como formulación de administración subcutánea, en concreto BID.

A pesar de poseer escaso perfil tóxico a nivel sistémico, sí que son numerosos los efectos adversos a nivel local (pápulas, hematomas etc).

Aunque fue utilizado como fármaco de rescate en pacientes multitratados y con limitadas opciones terapéuticas, se vio relegado por la llegada de la segunda ola de IP, los primeros INTI o los fármacos frente a los correceptores CCR5. En la actualidad, no se usa salvo para excepciones y, siempre, con algún otro fármaco disponible, nunca en monoterapia (20).

1.4.2.6 Inhibidores de los correceptores.

El conocimiento en detalle del ciclo viral condujo a identificar como dos correceptores de citoquinas, la R5 (CCR5) y la R4 (CXCR4), eran elementos fundamentales para la incorporación del virus en el linfocito T. Más concretamente, a través de un cambio conformacional celular.

Ello condujo al desarrollo de nuevos fármacos que impiden la interacción virus-célula en este punto concreto. Llegándose a comercializar, como único representante de la familia, el maraviroc (MVC).

Se sabe que el virus puede acceder a la célula, a través de dos puertas de entrada, el receptor R5 o el X4 o, incluso, por ambos. MVC solo inhibe al correceptor CCR5, por lo que en aquellos pacientes en cuyas poblaciones linfocitarias no tuvieran expresado este correceptor este fármaco no es útil. Por ello, es necesario previa a su utilización un test de tropismo que confirme o no, la presencia de esos correceptores y, por tanto, el potencial de prescripción del fármaco dentro de un TAR plenamente activo.

MVC se desarrolla con unas características en la que no se ve ni inhibido ni inducido por el citocromo P450, aunque sí que es sustrato de esta enzima. Por tanto, sí que su dosis (de 150 a 600 mg) podría verse afectado por los fármacos concomitantemente prescritos.

No destaca por tener un perfil de efectos adversos muy llamativos, pero, como los inhibidores de la fusión también han quedado muy relegados en cuanto a su uso, a ello, ha contribuido el que no se haya comercializado coformulado con otros agentes antivirales en formatos STR o de mayor facilidad de administración (20)(61)(62).

1.4.3 Evolución de la terapia antirretroviral.

La creciente disponibilidad de medicamentos y de algunas coformulaciones, el conocimiento de las dianas terapéuticas, el propio perfil de los pacientes, sus circunstancias sociales y las comorbilidades más comúnmente asociadas a la infección por VIH (desde infecciones oportunistas más graves, hasta aquellas condiciones comunes más descritas en el envejecimiento, pasando por la coinfección por el virus C) han marcado el devenir de las diferentes etapas en las que podemos clasificar el manejo del arsenal terapéutico del que se ha dispuesto a lo largo de estos últimos 30 años y, por supuesto, de la atención farmacéutica (AF) realizada sobre estos pacientes. Muchos autores

coinciden, aunque con diferentes nombres, sobre las primeras 3 etapas (efectividad, tolerabilidad y cronicidad). Sin embargo, además de las conocidas, nos encontramos, en la actualidad, a las puertas de una nueva etapa, la de la optimización de la farmacoterapia.

1.4.3.1 Etapa I: Búsqueda de la efectividad.

Los primeros años tras la publicación del primer caso de SIDA propició un conocido stress social y, por supuesto, científico, para intentar conocer la fisiopatología, ciclo replicativo y mecanismos de transmisión del virus, con el fin de poder encontrar un tratamiento efectivo que impidiera la epidemia en ciernes que se ceñía sobre la población mundial, a nivel colectivo y el devastador devenir para los pacientes, a nivel individual.

El final de los años 80 y principios de los 90, trajo la comercialización de los primeros fármacos antirretrovirales, siendo AZT el primero. Aunque rápidamente se observó cómo era totalmente insuficiente tanto en la mono como en la consiguiente biterapia no funcional intentada junto con otros análogos. Ese periodo se caracterizó por la escasa llegada de nuevas moléculas, el planteamiento de los primeros ensayos clínicos y el empleo de estrategias subóptimas de tratamiento, que no aportaron nada, desde la perspectiva en la mejora de la supervivencia de los individuos. Es, a partir de entonces, cuando, a raíz de la normativa nacional llamada PROSEREME-V (programa de selección y revisión de medicamentos) se establece obligatoriamente la atención a los pacientes VIH en los Servicios de Farmacia de los hospitales (63), realizándose las primeras dispensaciones de antirretrovirales. Aún sin consultas específicas y a través, en la mayoría de los casos, de ventanillas o mostradores, se comienza a desarrollar la AF a estos pacientes. En estos años, se centró particularmente en la disponibilidad de fármacos y adecuación de las prescripciones y en mejorar, al máximo posible, los datos de eficacia observados en los estudios clínicos en la práctica real. Para ello se potenció el trabajo sobre la adherencia,

pese a las dificultades posológicas o, incluso, organolépticas de las presentaciones disponibles de fármacos.

Hasta la llegada de los primeros IP, a mediados de los años 90, que es cuando se acuña el término TARGA (“terapia antirretroviral de gran actividad”), esta etapa se caracteriza por el objetivo fundamental de la búsqueda de la efectividad, en unas circunstancias de altísima dificultad y complejidad asistencial.

1.4.3.2. Etapa II: Tolerabilidad.

El año 1996 fue un año clave en el desarrollo asistencial de la infección por VIH. La llegada de los IP, una nueva familia y los primeros fármacos con ese mismo mecanismo de acción (SQV el primero y poco después RTV e IND), supuso, por fin, la posibilidad de diseñar esquemas terapéuticos que verdaderamente consiguieran la indetectabilidad en los pacientes. A la lógica satisfacción inicial entre el colectivo sanitario y entre los propios pacientes por este hecho le siguió una nueva preocupación. El nuevo perfil de efectos adversos, tanto a corto como a largo plazo, y su frecuente presentación en los pacientes. Desde el punto de vista de la AF, ésta se centró en la dificultad por conseguir que los pacientes fueran adherentes a los tratamientos, debido a estas circunstancias y a la importante dificultad que el número de tomas, número de formas farmacéuticas y requerimientos higienicodietéticos que requerían la mayoría de los mismos. Se hacía enormemente difícil alcanzar el objetivo terapéutico deseado. Es, en esas circunstancias, donde aparecen, consecuentemente, las mutaciones de resistencia al virus y los fracasos virológicos más destacados.

Entre los primeros ITIAN disponibles sorprendió, de manera muy llamativa, la presentación como efecto adverso de daños a nivel de la mitocondria. Éste se manifestaba de forma diferente según el órgano afectado. No obstante, dado que en algunos pacientes la presentación era incluso mortal, toxicidades como la acidosis láctica, las pancreatitis o las miopatías fueron muy vigiladas y se

consideraron señal de alarma para monitorizar intensamente a los pacientes o realizar, siempre que fuera posible, un cambio en la estrategia terapéutica.

Los IP, por otra parte, eran fármacos con una actividad intrínseca muy elevada y alta potencia, influyendo directamente sobre el ciclo replicativo pero tenían como una de sus mayores limitaciones también los efectos adversos gastrointestinales, náuseas, vómitos y diarreas, además de lo comentado respecto a sus características farmacológicas. Además, a estos efectos adversos, que podríamos llamar a corto plazo, se unieron otros menos esperados a más largo plazo como alteraciones metabólicas, redistribución de grasa corporal, se empieza a hablar de lipodistrofia, lipoatrofia, además de alteraciones renales y aumento del riesgo cardiovascular (64)(65)(66)(67).

En esta segunda etapa, pues, una vez alcanzada el reto de encontrar combinaciones efectivas, todo lo relativo a la seguridad cobra máxima importancia. De ahí que las guías y consensos sobre inicios de tratamiento recomendaran incluso posponer el comienzo del TAR hasta alcanzar determinados niveles en las cifras de linfocitos T-CD4, como alternativa en el manejo de los pacientes.

Las primeras publicaciones realizadas, desde la perspectiva de la AF, hablan de como los diferentes efectos adversos del TAR condicionaban peores datos de adherencia terapéutica y eran, lógicamente, la principal causa de discontinuación de los antirretrovirales (68).

En España, a principios de los 2000 se publica el primer modelo de AF dirigido expresamente al paciente con infección por VIH. En el mismo se detalla que su objetivo último era el “lograr un adecuado control clínico de los pacientes a través del uso adecuado de los medicamentos prescritos” (69).

Se abren las primeras consultas propiamente dichas de AF y se refuerza la importancia de integrarse en los equipos asistenciales y trabajar por “la identificación, prevención y manejo de los problemas relacionados con los medicamentos” (69). Esta nueva situación obligaba a todos los sanitarios a estar muy atentos a los efectos adversos. Por supuesto, también, a que el paciente

los conociera y comunicará precozmente con objetivo de adquirir mayor implicación para manejar el tratamiento o plantear los cambios necesarios. Todo ello para evitar llegar al escenario del fracaso terapéutico, incluso virológico, por aparición de mutaciones de resistencia.

La llegada también de los fármacos no análogos de nucleósidos abre las puertas a un mayor número de combinaciones posibles, aunque también de efectos adversos no conocidos. Incluso con uno de ellos, NVP, se declara la primera restricción mediada por la presencia de CD4 y sexo, para evitar la aparición de hipersensibilidad (24).

Una vez superada la etapa previa en la que la infección por VIH era casi una sentencia de muerte, empieza a emerger la coinfección por virus C, como un importante aspecto a considerar y a tratar en esta población. La utilización de fármacos históricos como interferón (con y sin pegilar) y la ribavirina, tendrán, también su importancia marcada en el manejo de estos individuos, tanto por los efectos adversos como por la sinergia en la toxicidad e interacciones.

1.4.3.3. Etapa III: Conveniencia.

Surgen en esta época, las primeras combinaciones de fármacos en una misma forma farmacéutica, (Combivir®, Trizivir®)(70), y, por tanto, mayor facilidad de toma y mejora de la adherencia. Su principal inconveniente era que todos los principios activos combinados eran de la misma familia, INTI, lo que limitaba su utilidad.

Las primeras actividades incorporadas en el entorno farmacéutico hospitalario para asegurar la comprensión y refuerzo de la adherencia terapéutica y el mayor conocimiento del TAR prescrito incluían, entre otras, la entrega de trípticos informativos, pastilleros y plannings de administración. Su valoración se realizaba con distintos métodos, principalmente registros y cuestionarios. Todo ello fue, en muchos casos, insuficiente para asegurar el éxito terapéutico en los pacientes.

Un momento crítico en esta patología fue a mediados de los años 2000. Muchos pacientes con una importante experiencia en tratamientos previos se encontraban en una situación de mult fracasos y escasas o nulas opciones terapéuticas. La llegada y aprobación, por parte de las agencias reguladoras, de nuevos fármacos, algunos de ellos primeros representantes de nuevas familias, con influencia directa sobre puntos del ciclo viral no atacados hasta ese momento, permitieron que muchos pacientes en situación límite sobrevivieran. Llegan así, a la práctica clínica real, los INTI, los inhibidores de la entrada y también nuevos representantes de familias ya conocidas como los ITIAN, ITINN o IP. La alta barrera genética de algunos de ellos o la no presencia de resistencias cruzadas, permitió que algunos pacientes pudieran disponer de tratamientos completamente individualizados.

Llegan también algunas mejoras en cuanto a la adecuación de los fármacos. Se facilita la adherencia llegando el comprimido único diario, con varios principios activos de distintas familias en una única forma farmacéutica (STR).

La potencia de algunos IP plantea la posibilidad de empezar a tratar a los pacientes en monoterapia. DRV y LPV, potenciados con RTV, demostraron su valía al respecto, aunque también con sus detractores por la frecuencia importante de aparición de blips y su potencial riesgo oncogénico y repercusiones desconocidas a largo plazo.

Concurren, por tanto, una situación en la que fármacos combinados, sin importantes o frecuentes efectos adversos, conllevan un aumento en la adherencia al TAR y, por tanto, que los pacientes alcancen en mayor proporción la indetectabilidad, mejorando su calidad de vida. Paralelamente, esto permite preservar opciones de tratamiento para escenarios de futuros cambios necesarios. Se empieza a ampliar las expectativas sobre la supervivencia de la población y se obtienen los primeros datos sobre cohortes de pacientes más envejecidas. Se traslada la idea de que la infección se ha cronificado y que el principal reto para los siguientes años va a ser precisamente, el manejo de las

comorbilidades y el envejecimiento acelerado que muestra este tipo de pacientes.

Desde la perspectiva de la AF, los Servicios de Farmacia se ven sobrepasados por el incremento en el número de pacientes a atender (no solo de esta patología sino de otras muchas que se incorporan al hospital), la escasez de consultas monográficas para pacientes con infección por VIH y una importante variabilidad asistencial que marca la relación con los pacientes y los resultados en salud. Algunos aspectos utilizados como criterio de atención habitual, como el énfasis en el TAR y la atención marcada por inicios de tratamiento o cambios la imposibilidad de acceso a los sistemas de información digital para revisión de tratamientos concomitantes, entre otros, claramente se muestran insuficientes para dar una respuesta de valor a los mismos.

1.4.3.4. Etapa IV: Optimización de la farmacoterapia.

Llegado el 2020 disponemos, pues, de fármacos eficaces, con un reducido y conocido espectro de efectos adversos y pautas posológicas sencillas. Sin embargo, el patrón de pacientes atendidos en consultas ha cambiado enormemente, identificando, además, dos perfiles bien diferenciados.

Por una parte, tenemos a la población más joven, sin comorbilidades, y, habitualmente, con un alto nivel educacional. La mayoría de estos pacientes son varones homosexuales. Se asocia su patrón a la realización de prácticas sexuales de riesgo. Asimismo, también en algunos individuos, al consumo de sustancias para potenciar el vigor y la actividad sexual, con potencial interacción con el TAR, y que se conoce habitualmente como “chemsex”.

Por otra parte, el patrón de edad más envejecido. La mayoría de ellos, supervivientes de la primera época del TAR y en el que se conoce la aparición de un mayor número de comorbilidades y con una mayor celeridad y en el que se plantea una desregulación entre la edad biológica y la edad cronológica de

los mismos. En esos pacientes, además de las comorbilidades, aparecen también un mayor número de fármacos concomitantemente prescritos.

Es en este momento donde, cada vez con mayor insistencia, se eleva la voz sobre un nuevo problema desde el enfoque de la salud pública. El fenómeno de la polifarmacia, por la importante prescripción de fármacos concomitantes al TAR, se empieza a describir de forma muy destacada en la mayoría de las publicaciones realizadas en el análisis de la situación del VIH en pacientes de edad avanzada. Los primeros artículos hablan, incluso, de su relación con la prevalencia de interacciones, mayor aparición de efectos adversos, empeoramiento funcional, incluyendo deterioro cognitivo, caídas o la hospitalización en muchos casos (71)(72)(73)(74). Por primera vez, se ponen encima de la mesa la necesidad de elaborar guías de manejo del paciente de edad avanzada y conocer e incorporar nuevos conceptos asistenciales como el de medicación potencialmente inadecuada o la desprescripción.

Para dar respuesta a esas necesidades, a mitad de la década se empieza a hablar de estratificación e individualización de la AF, surgiendo la primera herramienta al efecto y los primeros resultados de su utilización. Por otra parte, el trabajo directo con pacientes y de manera mantenida en el tiempo, da paso a un trabajo en consultas basados en los objetivos dinámicos de la terapia prescrita, abandonando el enfoque basado en problemas relacionados con los medicamentos. Por último, las nuevas tecnologías irrumpen claramente a todos los niveles y son, también, una opción para llevar una interacción mantenida con los pacientes incluso cuando estos no se encuentran físicamente en los centros sanitarios.

Todas estas circunstancias, actualmente, han conllevado a que, tanto desde la perspectiva clínica, como de AF nos encontremos a las puertas de una nueva etapa en la que incluir nuevas actividades y terminología a la actividad diaria de seguimiento al paciente VIH.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Tabla 3. Regímenes de tratamiento antirretroviral de inicio en adultos en 2020 según GESIDA (20) (75).

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
<p>Preferentes Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</p>		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> -ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. -DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. -No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB.
	DTG+FTC/TAF*, **	-DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	RAL+FTC/TAF*	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg cada 24 horas.
	DTG/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ menor de 200/μL - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB
<p>Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque no se ha demostrado eficacia no inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</p>		
INI	EVG/c/FTC/TAF	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF**	-Es imprescindible evaluar posibles interacciones.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

ITINN	DOR+FTC/TAF*, ***	-Existe la combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas.
	RPV/FTC/TAF*	-No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. -Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. -Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. -Se debe tomar siempre con una comida.

† En el caso de mujeres embarazadas o de pacientes con tuberculosis estas recomendaciones no son válidas y se debe utilizar la información existente en los apartados correspondientes de este Documento y las guías específicas.

Si se opta por un inicio rápido tras el diagnóstico, es habitual no disponer del resultado del estudio de resistencias ni de la determinación de HLA-B*5701, por lo que no se deben utilizar regímenes basados en ITINN ni con abacavir. Si se inicia el TAR antes de disponer de los resultados del recuento de linfocitos CD4 o CVP hay que evitar de inicio los regímenes cuya recomendación esté condicionada por estos resultados (como los basados en rilpivirina o la combinación DTG+3TC).

Cuando estén disponibles, se recomienda el uso de preparados que combinen fármacos a dosis fijas.

Los ensayos clínicos en los que se fundamenta la evidencia de cada pauta se referencian en el texto.

‡ Los comentarios reflejan aspectos que se deben considerar en la elección de régimen, pero no pretenden ser una guía exhaustiva de las precauciones a tomar en el uso de los fármacos. Para una mayor información se recomienda revisar el texto del documento, así como las fichas técnicas de los fármacos.

En otro apartado de estas guías se tratan aspectos de precio y de costes de los diferentes regímenes terapéuticos.

* La utilización de tenofovir como tenofovir disoproxil (TDx) puede considerarse una alternativa a TAF cuando no se asocie a un fármaco potenciado y siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan otros factores de riesgo para desarrollarlas.

** DRV se puede potenciar con ritonavir o cobicistat. La combinación con cobicistat disminuye el número de formas farmacéuticas al estar disponible la combinación coformulada en un solo comprimido. En la elección de potenciador se deben revisar las posibles interacciones con ritonavir o cobicistat, que en ocasiones no coinciden.

*** DOR=(Doravirina), y la combinación coformulada de DOR/3TC/TDF han sido aprobadas por la EMA aunque en el momento de redactar estas guías aún no están disponibles en España.

1.4.4. Envejecimiento y fragilidad de la población con infección por VIH.

El envejecimiento y la fragilidad son, en la actualidad, dos conceptos fundamentales para entender y atender de forma correcta al paciente VIH de edad avanzada.

En población general, la fragilidad ha sido identificada como un predictor de peor estado de salud y aparición de efectos adversos (76)(77). Este síndrome, desde el punto de vista fisiológico, lleva aparejado una disminución de la reserva funcional homeostática y, por tanto, de la capacidad de afrontar una adecuada respuesta a agentes externos estresantes.

La especial vulnerabilidad que ocasiona las carencias fisiológicas en las reservas funcionales predispone al individuo a una importante vulnerabilidad que acarrea, en la mayoría de los casos, la aparición de acontecimientos adversos, los más frecuentes, las caídas, el deterioro cognitivo o el delirium, ocasionando paralelamente, mayor discapacidad y derivando en hospitalizaciones y muerte precoz (78).

En la actualidad, en la población VIH se ha identificado un estado de sobreactivación basal del sistema inmune y una tendencia a la inflamación de forma mantenida. Paulatinamente, ello está conllevando un envejecimiento acelerado del sistema inmunológico de los pacientes, de manera análoga a lo que ocurre en población no VIH de edad avanzada. Es lo que se conoce como inmunosenescencia (79).

Algunos autores indican que esta circunstancia viene condicionada por la replicación persistente en los denominados reservorios o santuarios del virus en el organismo. Pudiéndose sumar a la causa la presencia de la coinfección por otros virus y el fenómeno de traslocación bacteriana debida a la alteración en la barrera natural del tracto intestinal (80)(81).

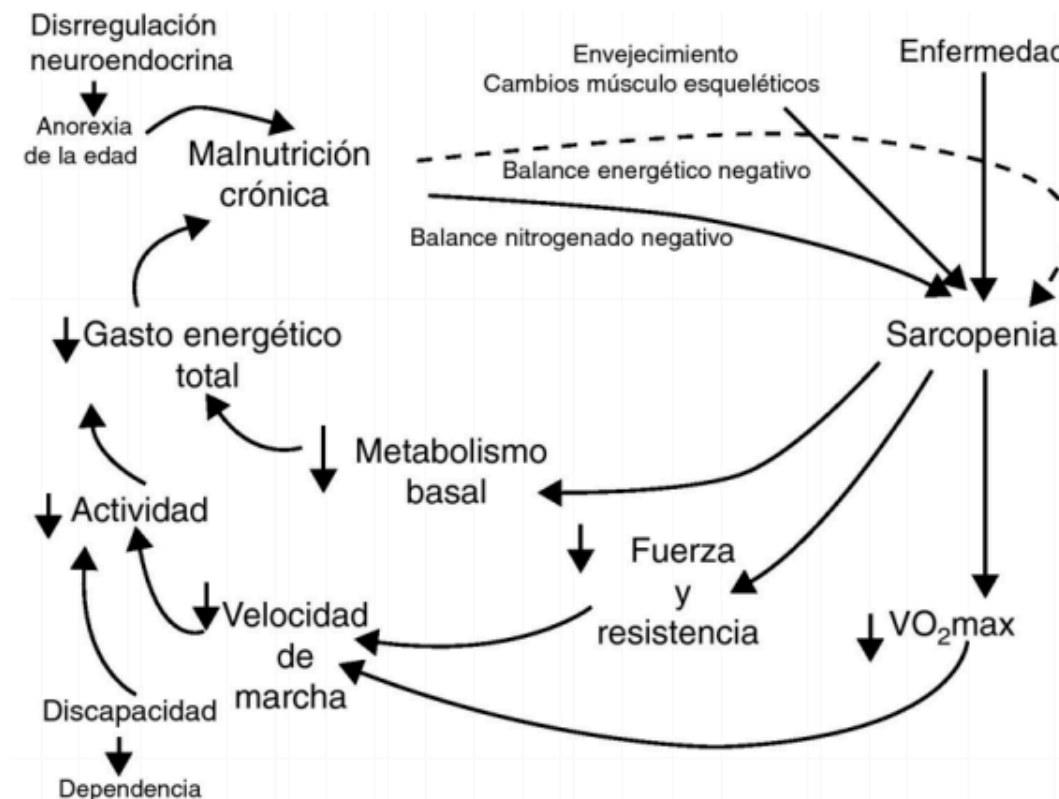


Figura 2. Descripción del proceso de fragilidad en el paciente VIH. Tomada de (18).

En un entorno en el que, cada vez más, la población está envejeciendo y los fármacos antirretrovirales alcanzan una alta efectividad y seguridad, parece cada vez más claro, que los objetivos del abordaje del paciente VIH van más allá de alcanzar la CVP indetectable de forma mantenida (82). Se conoce ya que la tasa de compresión de la fragilidad, la que compara la prevalencia de individuos VIH frágiles a la edad de 50 y la de 75 años, se está comprimiendo en su valor y se espera que siga así en la década de los 20, disminuyendo el valor para los pacientes de 50 (del 26% al 7%) y aumentando los de 75 (del 43% al 52%) (83). Por tanto, controlar la infección por VIH, no va a eliminar necesariamente otros enormes retos dentro del abordaje de esta enfermedad. Los problemas sobre el SNC, cardiovasculares, cognitivos, socioeconómicos, de movilidad, miedo al

contagio, la incertidumbre por afrontar problemas familiares y la propia discriminación o estigma, siguen estando presentes en esta población y de manera más relevante, en los de edad avanzada. Dentro de los objetivos de la OMS: 90-90-90 se abre, pues, una cuarta línea de trabajo, que incluye la calidad de vida, en el que es necesario tener en cuenta el desarrollo e implicación que tiene la fragilidad en el envejecimiento.

1.4.5 Polifarmacia y nuevos conceptos asociados.

La mayoría de las publicaciones sobre la polifarmacia coinciden en definirla como el uso concomitante de numerosos fármacos de manera simultánea.

No obstante, desde el punto de vista numérico, algunos autores han utilizado el umbral de cinco fármacos para considerar a un paciente como polimedicado. Otras definiciones, más exhaustivas, incorporan otros elementos al concepto, como el uso de la denominada medicación potencialmente inadecuada (MPI) o la duplicidad terapéutica (80)(84).

Desde el año 2015 en que se publicó el documento de consenso sobre “VIH y edad avanzada” del Plan Nacional de VIH-SIDA y la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología, en España, se ha consensado que un paciente está polimedicado si tiene prescrito 6 o más principios activos de forma simultánea. Es por tanto, la definición a utilizar en los estudios con el objetivo de homogeneizar y obtener correlaciones y comparaciones más fiables (18).

Desde principios de la década del 2010, diferentes autores han puesto sobre la mesa la trascendencia del problema de la polimedicación. El estudio de Guaraldi et al. fue el primero en identificar que el número de pacientes VIH+ mayores de 50 años, con más de dos comorbilidades crónicas, era superior al de los sujetos de la misma edad no infectados por el VIH (85). A éste le siguieron, posteriormente, otros estudios en la misma línea (86). Particular trascendencia tuvo el modelo de proyección publicado por Smit et al. Donde hipotetiza que,

para el año 2030, el 84% de los pacientes VIH tendrán dos o más comorbilidades (87). En este sentido, ya de manera definitiva, queda definido el umbral de los 50 años, como el punto de inflexión para encontrar diferencias entre población general y población VIH+, a partir del estudio de Marzolini et al. (88). Es a partir de esa franja de edad donde comienza a observar, de forma significativa la mayor prescripción de fármacos concomitante (88). La cohorte americana HOPS publicó que un 95% de sus pacientes, mayores de 60 años, tenían ya polifarmacia, siendo el 73% debido a medicación concomitante (89).

En los últimos años, también se ha ido introduciendo otro concepto, análogo al de la polifarmacia, denominado “carga posológica”. En el mismo no solo se incluye el número de medicamentos prescritos sino que también se le añade el número de tomas por día. Los primeros datos aportados para pacientes con infección por VIH+ fueron publicados por Zhou et al. (90).

No obstante, este enfoque se sigue considerando insuficiente y es necesario dar un paso más, para valorar realmente la importancia e implicaciones de la polifarmacia. De esa manera, se aboga por pasar del enfoque cuantitativo a uno más cualitativo y que, además, se relacione directamente con resultados en salud.

En el año 2011, la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital (ASHP) publica su documento denominado “Practice Model Summit” en el que, por primera vez, se habla de llevar a cabo un seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes en base a lo que denominaban un “Índice de complejidad (IC) de la farmacoterapia” (91).

Aparece, también, el concepto de “prescripción inadecuada de fármacos” (PIF) (92), cuya definición incluye el desbalance entre una mayor aparición o riesgo de sufrir efectos adversos frente al posible beneficio clínico. En la misma definición se valora la posibilidad de utilizar otras opciones terapéuticas, por tanto, más seguras y/o eficaces. No obstante, es un concepto más global, donde se incluye la duración inadecuada de la prescripción, el uso de principios activos con mayor posibilidad de interacciones o la duplicidad terapéutica entre

fármacos. Por último, también considera la selección inadecuada entre las opciones terapéuticas disponibles, dosis incorrectas o inutilización de fármacos con mayor beneficio en situaciones clínicas concretas.

En los últimos años han emergido un importante arsenal de herramientas cuya finalidad es la de ayudar en la mejora de la adecuación de los tratamientos farmacológicos en los pacientes de edad avanzada, fruto del interés cada vez más intenso de la comunidad científica en este tema. De entre todos ellos, destacan los criterios de Beers y los conocidos como STOPP-START (92)(93) por su amplia y extensa utilización en población general.

Entre la población VIH, el estudio de McNicholl et al. ha sido el más destacado, hasta ahora, por la utilización de estos criterios. En el mismo se identificó que más de la mitad de las prescripciones eran potencialmente inadecuadas, utilizando ambos criterios (94)(95). El estudio de Greene et al. aunque más modesto en cuanto a tamaño muestral, también dejó entrever, la relevancia de la MPI en estos pacientes (95). En el mismo, se valoró, también, el denominado riesgo colinérgico, a través de la escala validada ARS. En la misma se otorgaba una asignación de puntos de 0-3, donde tres indicaba alto riesgo y cero el nulo. El valor más alto se correlacionaba con mayor probabilidad de caídas y desórdenes mentales. Finalmente, se identificó un 52% de MPI y hasta un 17% de individuos clasificados como de riesgo colinérgico alto.

Todos estos resultados han tenido como consecuencia la propuesta realizada por algunos autores de extender un concepto ya conocido en población no VIH envejecida, la desprescripción (96)(97)(98)(99)(100). Según la definición de Scott et al., en población crónica frágil, se trata de un proceso sistemático de identificación y discontinuación de fármacos en aquellos casos en los que los daños existentes o potenciales exceden los beneficios existentes o potenciales en un contexto de atención individualizada que tiene en cuenta su funcionalismo, su esperanza de vida, y sus valores y preferencias (100).

Los beneficios de esta actividad para el paciente serían la posibilidad de seguir recibiendo la terapia más apropiada, de acuerdo a sus condiciones

clínicas, retirando aquellos fármacos cuyo balance beneficio-riesgo no sea del todo positivo (101).

Aunque el concepto es sencillo, en la práctica real se identifican múltiples dificultades para su implantación, tanto desde la perspectiva clínica como del propio paciente (102).

Toda esta tendencia y aplicación de nuevas herramientas de adecuación de la prescripción se aglutinan en torno al concepto de la optimización de la farmacoterapia. Entre los consensos aprobados en las guías y recomendaciones clínicas al respecto se encuentra, por ejemplo, la necesidad de llevar a cabo la revisión de toda la medicación prescrita, al menos cada seis meses en individuos que tengan prescrito ≥ 6 medicamentos y, al menos, una vez al año para el resto (18). Se ha identificado como prioritario identificar y establecer estrategias para reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH+ de edad avanzada, evitando la polifarmacia, siempre que sea posible. Se aboga por desarrollar la revisión de la farmacoterapia prescrita de forma metódica, sistematizada, secuencial y estructurada (103)(18).

1.4.6. Complejidad farmacoterapéutica.

Pasar de una visión numérica cuantitativa del abordaje de la carga posológica en los pacientes, a una más cualitativa que tenga en consideración las características propias de cada tipo de medicamento ha sido un abordaje diferencial a la hora de interpretar la relación de un paciente con su farmacoterapia. Así desde hace más de una década, diferentes autores han debatido sobre la utilidad de crear un indicador que cuantificara ese aspecto y de los posibles elementos a ponderar, ya que, por ejemplo, dos pacientes con igual número de medicamentos prescritos pueden diferir radicalmente en su manejo si uno de ellos tiene toda la medicación prescrita en forma de comprimidos de administración única y otro, por el contrario, tiene posologías más complejas (bid, q8h), formas farmacéuticas o dispositivos de difícil administración (inhaladores, dispositivos subcutáneos) y requisitos o criterios

previos a la toma del medicamento (preparación extemporánea, ayunas, bipedestación etc).

Entre los requisitos que los primeros investigadores en la materia reclamaron estuvieron la presencia, en el mismo, de factores como la gravedad de la situación clínica del pacientes, el número de principios activos prescritos y la presencia de otras comorbilidades (104).

Hasta el año 2007 el único IC publicado fue precisamente uno desarrollado y validado por Martin et al., que valoraba exclusivamente el TAR vigente en esos años (105).

El índice consistía en la valoración de una serie de variables agrupadas en bloques: esquema terapéutico, administración, instrucciones y preparación.

Posteriormente han aparecido el Patient-level Medication Regimen Complexity Index (pMRCI) y el Antiretroviral Medication Regimen Complexity Index (ARCI), en la misma línea que el original. Ambos son herramientas con puntuaciones que oscilan desde el 0,75 hasta el infinito en función del número y características específicas de los fármacos prescritos. Desde entonces, la Universidad de Colorado (EEUU) ha desarrollado una herramienta para ayudar a su cálculo y extrapolarlo a cualquier patología. Con diversas adaptaciones a diferentes lenguas, entre ellas el castellano (104)(106)(105).

Desde el punto de vista de la relación del IC con resultados en salud, diversos autores han realizado diferentes estudios específicamente realizados sobre población VIH. Entre los más destacados, se ha identificado cómo un IC superior a cinco se relaciona con mayor probabilidad de discontinuación del TAR. Analizando el impacto sobre las comorbilidades, Jimenez-Galan et al. determinaron cómo los pacientes con IC más altos alcanzan con mayor dificultad los objetivos terapéuticos establecidos para la dislipemia, a pesar de conseguir un buen control viroinmrológico de su infección por VIH (107). Con respecto a la coinfección por VHC, también se ha identificado como la adición del tratamiento frente a este virus y, por tanto, la complejidad farmacoterapéutica en este tipo de pacientes, se asoció también con mayor probabilidad de aparición de blips, debida a una peor adherencia al TAR (108).

En este sentido, el del empeoramiento de la adherencia terapéutica y la posible influencia del incremento de la complejidad farmacoterapéutica, algunos estudios han puesto de manifiesto ya la relación directa de ambos aspectos en pacientes VIH+ (109). Recientemente, en una revisión sistemática elaborada expresamente para analizar la falta de adherencia, esta se relacionó directamente con la presencia de polifarmacia (110)(111). No obstante, algunos estudios abogan por reforzar la idea de que pacientes VIH con mayor edad tienden a tener mejores tasas de adherencia comparado con sujetos más jóvenes, esta relación tiene también muchos detractores. Entre los argumentos en contra se encuentran, por ejemplo, la presencia del deterioro cognitivo o la fatiga terapéutica (112). En un estudio realizado, específicamente sobre una cohorte de pacientes VIH en práctica clínica real, Cantudo-Cuenca et al., demostraron cómo el uso de fármacos concomitantes influía directamente sobre una peor adherencia al TAR (113).

1.5. La Atención Farmacéutica al paciente VIH.

La AF al paciente VIH se ha caracterizado siempre, por ser pionera en el abordaje general de la relación entre farmacéuticos y pacientes, particularmente con el farmacéutico de hospital. Desde hace más de dos décadas el aprendizaje y los resultados del desarrollo de la AF a este tipo de pacientes han servido de referencia al resto de profesionales que realizan AF con otro tipo de pacientes para asimilar el modelo de trabajo a otras poblaciones (pacientes reumatológicos, neurológicos, oncohematológico etc).

El primer modelo de práctica farmacéutica publicado en España por la SEFH, se realizó a principios de los 2000 y sentó las bases para desarrollar, por primera vez, un trabajo directo con pacientes, con el objetivo de “lograr un adecuado control clínico a través del uso adecuado de los medicamentos prescritos” (69). A pesar de su indudable aportación a la práctica profesional, en un momento histórico, en el que no existían referencias al respecto, el cambio en el arsenal terapéutico, en el sistema sanitario y en el propio perfil de los

sujetos, tanto cuali como cuantitativamente, desencadenó un escenario en el que se identificaron numerosas situaciones de mejora del desarrollo del modelo preexistente y se hacían coincidir con los siguientes bloques de ideas:

-Control económico (C). El importante incremento en el gasto en antirretrovirales, derivó, en algunas ocasiones, hacia una mayor preocupación y necesidad de influencia sobre los parámetros de control económicos y las restricciones en la prescripción que sobre la propia actividad farmacéutica y su influencia sobre el paciente directamente.

-Medicamento (M). El eje principal de la actuación profesional se priorizó en el medicamento, particularmente, en el TAR. El crecimiento paulatino en el número de pacientes a atender derivó en la utilización del criterio de priorización conocido como “inicio y cambios de TAR”, como el elemento determinante para la actuación sobre los pacientes.

-Organización (O). La disponibilidad comercial de envases con múltiplos de tratamiento mensuales, junto con el control del gasto indicado en el punto anterior, derivó, según los datos disponibles del estudio Origen (114), en la realización de dispensaciones de tratamientos con una periodicidad acorde con la disponibilidad de las presentaciones comerciales de los medicamentos antirretrovirales (fundamentalmente mensual). Este hecho marcaba una importante distancia con las necesidades que los pacientes demandaban. La potenciación del acto único asistencial y la coordinación en la planificación y agenda de citas es muy escasa en la mayoría de los hospitales.

La necesidad de incrementar la calidad de la AF prestada en las unidades de pacientes externos de los Servicios de Farmacia y de disminuir la variabilidad asistencial motivo, en el año 2014, el arranque del denominado proyecto MAPEX (Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo) (115)(116). Entre sus grandes objetivos, se encuentran, el de llevar a cabo una transformación del modelo de AF y un reenfoque asistencial, potenciando, entre otras actividades, la integración en los equipos multidisciplinares.

Este proyecto, aún hoy vigente, tuvo entre sus primeras aportaciones la de acuñar una visión del colectivo que pasaba a ser “el puente que une al paciente con sus resultados en salud y al sistema sanitario con la máxima eficiencia”. El trabajo desarrollado en los últimos años con el proyecto MAPEX, tuvo, entre sus grandes aportaciones, el planteamiento de un nuevo modelo de AF que, continuando con las siglas de los tres principales puntos identificados en el modelo más clásico, se ha venido a denominar el nuevo “modelo CMO” (117). En esta ocasión, las 3 grandes ideas o pilares que aporta el nuevo modelo y que fueron definidas y refrendadas en el denominado “Documento de Barbate” (118) son:

-Capacidad (C): Atender a los pacientes siempre según sus necesidades, proveyendo una AF dinámica y continuada e intensificando la labor sobre aquellos que más lo necesitan y potenciando el autocuidado en los pacientes menos complejos.

En este punto la aplicación de modelos de estratificación, resulta fundamental. Siendo el modelo desarrollado para pacientes VIH+ uno de los primeros en publicarse.

-Motivación (M): La capacidad de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo, en relación con la farmacoterapia.

Aquí la entrevista motivacional supone la herramienta fundamental para potenciar la interacción y aportación de valor sobre los pacientes.

-Oportunidad (O): Llevar a cabo AF más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas externas de los hospitales. O, dicho de otra manera, poder tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos.

Es aquí donde las nuevas herramientas tecnológicas juegan un papel fundamental para mantener un contacto continuado en el tiempo.

El modelo pues, plantea algunas ideas disruptivas respecto al enfoque anterior. Entre las principales se encuentran dejar de trabajar desde el punto de vista transversal y pasar a una relación longitudinal con los pacientes (evitar el

concepto primera visita y cambios de tratamiento). Evitar el enfoque sobre los denominados “problemas relacionados con la medicación” para pasar a centrarse en los “objetivos en relación con la farmacoterapia” o incorporar la AF no presencial a través de la utilización de las TIC’s y las TAC’s.

Recientemente se ha publicado el denominado “Documento de Barbate” donde se incluye la nueva definición de AF en base a este modelo, siendo la misma: "La actividad profesional por la cual el farmacéutico se vincula con el paciente (y/o cuidador) y el resto de profesionales sanitarios para atender a este en función de sus necesidades, planteando las estrategias para alinear y alcanzar los objetivos a corto y medio/largo plazo en relación a la farmacoterapia e incorporando las nuevas tecnologías y medios disponibles para llevar a cabo una interacción continuada con el mismo, con el fin último de mejorar los resultados en salud". A continuación, se detallan, también, los tres elementos clave del modelo.

1.5.1 Capacidad.

El conocido como pilar de Capacidad, tiene su sinónimo en el uso de herramientas de estratificación de la AF para desarrollar una actividad individualizada y acorde a las necesidades de cada individuo.

En el caso de los pacientes VIH+, precisamente el modelo de estratificación fue de los primeros en publicarse, solo por detrás del de pacientes crónicos, dentro del seno de la SEFH. El mismo se desarrolló a través de una metodología de consenso, previa búsqueda de variables que pueden afectar a la consecución de objetivos farmacoterapéuticos en estos pacientes.

El modelo contiene, por un lado, los bloques de variables fundamentales: demográficos, estado cognitivo y funcional, utilización de recursos sanitarios y, por supuesto, farmacoterapéuticos, agrupando no solo el TAR sino otros elementos de importancia.

A partir de ahí, se incluyen en cada apartado las variables más relevantes. Cada una de ellas con una puntuación establecida del 1 al 4, en función de la evidencia que soporta su importancia para el paciente y su influencia en la consecución de esos objetivos.

La suma de cada una de las variables que cada paciente cumple va a otorgar una puntuación final que situará al paciente en cada uno de los 3 estratos establecidos. La clasificación en estos bloques es similar a la establecida por otros modelos análogos, el más relevante el de Kaiser-Permanente y propone una distribución aproximada de pacientes en unos términos porcentuales del 60-30-10%, para los pacientes nivel 3-2-1, de menor a mayor complejidad.

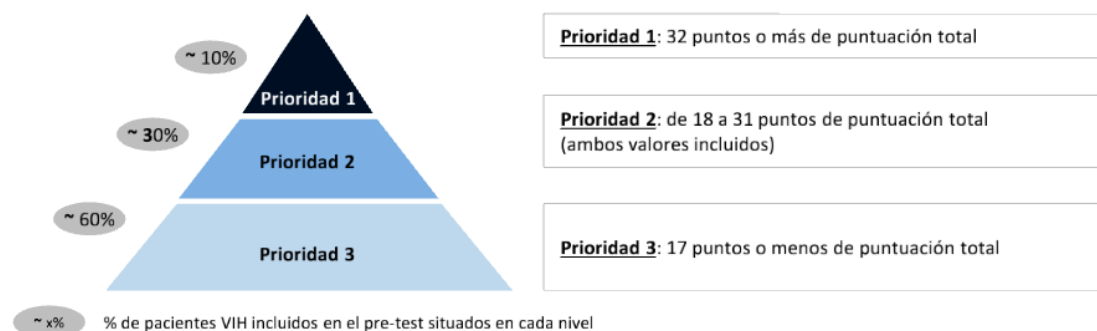


Figura 3. Priorización de los pacientes VIH según el modelo de Selección y Estratificación de la Atención Farmacéutica al paciente VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (115).

Obviamente, dadas las características dinámicas de cada paciente, la puntuación del modelo puede verse afectada. Por ello, el propio modelo establece la periodicidad en la que un paciente debe reestratificarse y así mismo, las situaciones en las que un paciente, al margen de lo establecido debe también volver a ser reclasificado.

Existen excepciones como, por ejemplo, el embarazo, en el que la paciente en cuestión automáticamente pasa a ser de nivel 1, aunque no tenga las puntuaciones necesarias para alcanzar ese nivel.

Una vez clasificado al paciente, el propio modelo determina una serie de actividades o funciones a llevar a cabo con el individuo en cuestión. Lógicamente la intensidad y complejidad irán en función de la menor o mayor necesidad que exprese el sujeto. En esta línea, también, se incluyen más actividades multidisciplinarias o de coordinación asistencial para los pacientes del primer nivel de complejidad.

Básicamente, las actividades a llevar a cabo con el paciente son de seguimiento farmacoterapéutico, de educación en farmacoterapia y, por último, de coordinación con el equipo asistencial.

Tabla 4. Elementos clave para el desarrollo de la Atención Farmacéutica según el pilar de Capacidad del Documento de Barbate (119).

- Todos los pacientes deben recibir una Atención Farmacéutica y unas actividades e iniciativas ligadas a la misma, acorde a sus necesidades farmacoterapéuticas y de otro tipo en relación con su salud.
- Todos los pacientes deberán tener un farmacéutico de referencia para que le realice una Atención Farmacéutica acorde a sus necesidades.
- La Atención Farmacéutica deberá realizarse siempre de la forma más planificada y programada y estandarizada posible.
- La Atención Farmacéutica se realizará siempre con una visión longitudinal, evitando la actividad episódica y ligada al inicio o cambios de la farmacoterapia dispensada.
- La Atención Farmacéutica será realizada siempre con una visión de trabajo multidisciplinar y, siempre que se requiera, a través de los diferentes niveles asistenciales en el ámbito sanitario.
- Todos los pacientes a los que se le realiza Atención Farmacéutica deberán estar incorporados a un nivel de estratificación o de intensidad en las actividades a llevar a cabo para su correcto seguimiento farmacoterapéutico.
- Se deberá estratificar a la población, de acuerdo con los modelos publicados para cada tipología de paciente y sus patologías principales o predominante/s.
- El resto de los profesionales sanitarios involucrados en la atención a pacientes conocerán, siempre que los sistemas de información lo faciliten, el nivel de estratificación otorgado a cada tipo de paciente atendido para la realización de Atención Farmacéutica.
- La información generada a partir de las actividades de Atención Farmacéutica se compartirá en los sistemas de información e Historia Clínica electrónicos, respetando la normativa actual vigente en materia de protección de datos, confidencialidad y ética deontológica.
- La Atención Farmacéutica se proveerá en contacto directo con el paciente, tanto presencial como no presencialmente, para ello, se utilizarán todas las herramientas disponibles para asegurar el contacto permanente con los pacientes.
- La Atención Farmacéutica se realizará con una visión integral y no parcial o parcelada de la farmacoterapia de los pacientes, incluyendo una evaluación metódica de los tratamientos para obtener los mejores resultados en salud.
- La Atención Farmacéutica deberá medir su impacto en términos de resultados en salud y eficiencia para el sistema sanitario y la sociedad.
- La Atención Farmacéutica utilizará la taxonomía de registro de intervenciones adecuada para compartir la información de las actividades realizadas con el resto de los profesionales, de acuerdo con la estandarización de la información.

1.5.2 Motivación.

Dentro del nuevo modelo de AF, el denominado pilar de “Motivación” es entendida y orientada hacia trabajar porque cada paciente alcance los objetivos en relación con la farmacoterapia que su equipo asistencial determine. Para ello, la entrevista motivacional, es la herramienta de trabajo fundamental.

Si se pasa de un enfoque basado en el medicamento a un enfoque cuyo elemento central es el paciente, parece lógico pensar en llevar a cabo una progresión en las herramientas utilizadas con anterioridad. Si bien la entrevista clínica se había utilizado hasta este momento, se había hecho con la idea básica de conseguir la identificación, prevención y manejo de problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. Poner el foco en el paciente obliga a utilizar nuevos recursos y, de entre ellos, la entrevista motivacional, resulta el óptimo.

Pero no solo internamente, con el paciente, sino también externamente, con el resto del equipo multidisciplinar, esta nueva concepción de la AF y la entrevista motivacional, resulta trascendental, ya que plantear, consensuar y trabajar porque los pacientes alcancen los mismos objetivos en relación a la farmacoterapia sitúa al farmacéutico, definitivamente, dentro de los equipos y perfectamente integrado con su rol y funciones definidas.

Particularmente llamativo supone ver como se supera el abordaje más clásico de la adherencia. Pasando de ser una actividad basada en el refuerzo y el estímulo puntual a un enfoque mucho más integral, continuado y participativo, al considerarse no solo las consecuencias de no tomar los fármacos, sino, de manera anticipatoria, todos aquellos elementos como son las creencias, actitudes, percepciones y hábitos que determinan los comportamientos en los pacientes. Además, de acuerdo con los nuevos tiempos y definiciones publicadas, se afronta la necesidad de analizar no sólo que pasa ya desde el propio momento de la prescripción y primera dispensación de los fármacos

(adherencia primaria) y, de forma longitudinal, que ocurre en el tiempo (adherencia secundaria), estableciendo las medidas adaptadas, individualizadas y coordinadas dentro de los equipos para alcanzar o mantener los niveles de adherencia óptimos y de forma mantenida en el tiempo.

Por tanto, la entrevista clínica queda superada, para alcanzar el uso de la entrevista motivacional. Dentro de este tipo de entrevistas habrá que identificar dos fases, la primera de generación de discrepancias internas en el paciente (incluyendo creencias y actitudes y experiencias farmacoterapéuticas previas) y una segunda fase de afrontamiento de las resistencias o mantener las fortalezas mostradas. De este segundo apartado se extrae que, contrariamente a formatos anteriores, con la entrevista motivacional se puede trabajar con todos los pacientes, tantos los que no consiguen previamente objetivos como los que sí, precisamente para que sigan manteniéndolos en el tiempo.

En los próximos años, el trabajo de influencia y persuasión clínica será el siguiente elemento a desarrollar en el trabajo de AF sobre este pilar.

Tabla 5. Elementos clave para el desarrollo de la Atención Farmacéutica según el pilar de Motivación del documento de Barbate (119).

- La Atención Farmacéutica estará centrada en el paciente y sus objetivos en relación con la farmacoterapia, siendo estos los que determinarán las acciones y actividades a llevar a cabo para asegurar los resultados en salud previstos para cada tipo de paciente.
- Los farmacéuticos deben tener la capacidad de alinear los objetivos a corto con los objetivos farmacoterapéuticos a medio y largo plazo de los pacientes que atienden, siempre con una visión clínica y de utilización eficiente de los recursos.
- La entrevista motivacional deberá incorporarse como herramienta fundamental para la realización de la Atención Farmacéutica a los pacientes.
- La Atención Farmacéutica deberá identificar el nivel de activación de los pacientes en relación con su farmacoterapia, velando siempre por intentar conseguir los niveles más altos en relación con este aspecto.
- La Atención Farmacéutica velará porque los diferentes tipos de adherencia en los pacientes sea siempre la adecuada y necesaria para alcanzar sus objetivos en relación con la farmacoterapia.
- La Atención Farmacéutica deberá incorporar, siempre que así se precise, la medición de la calidad de vida y los denominados *patient report outcomes* como elementos indispensables para conocer los beneficios y su impacto en los pacientes.

1.5.3 Oportunidad.

Si hasta ahora la presencia física de los pacientes en las consultas de AF era un elemento imprescindible para poder llevar a cabo esta actividad profesional, el nuevo concepto de oportunidad aboga por realizar una AF más allá de las paredes de los centros sanitarios. Dicho de otra manera, poder tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil, que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos. Ese es el tercer pilar de este modelo y que rompe con un enfoque más tradicional enrocado en la asistencial transversal

y encorsetada históricamente a la presencia del paciente en el entorno asistencial físicamente.

De acuerdo con los nuevos tiempos, el nuevo perfil del paciente y las demandas de la sociedad y el propio sistema sanitario, este pilar parte de la base de que la clásica relación entre el paciente y el profesional sanitario ya ha dejado de ser paternalista y que el presente para pasa ya por una relación en el que el paciente quiere tomar parte y ser protagonista de sus decisiones en salud. Han aparecido ya las figuras del paciente empoderado o experto y, consecuencia del acceso masivo a la información, cada vez con mayor frecuencia se están creando comunidades basadas en compartir experiencias, testimonios y opiniones sobre diferentes patologías (70).

Con semejante escenario, desde la perspectiva de la AF, hay que replantearse las actividades llevadas a cabo. Rápidamente, salta a la luz que la clásica aportación de información oral y escrita que adornaba los PNT sobre AF en consultas externas se queda ya desfasado para la mayoría de los pacientes. Hay que, por tanto, dar un paso más y apostar por la información visual y/o emocional, también en consultas de AF como un escalón superior del enfoque más tradicional.

Para todo este enfoque, la telefarmacia, es el elemento fundamental. Recientemente la SEFH ha elaborado un posicionamiento al respecto y un marco estratégico dentro del proyecto MAPEX(120)(121).

Llegados a este punto se observa el punto de inflexión histórico que está desarrollándose dentro de la AF. La nueva definición, la nueva visión y los pilares de actuación en los que se basa este nuevo modelo permitirá su aplicación en cualquier ámbito asistencial de una forma rápida, al no depender de elementos externos a la profesión, ni normativos, ni estructurales.

Los beneficios de su aplicación serán, evidentemente, para los propios pacientes, que obtendrán un mayor valor de su interacción con el profesional farmacéutico. Pero también, para los propios profesionales, ya que permitirá al

colectivo ser considerado el referente de la optimización de la farmacoterapia dentro del ámbito sanitario.

Y en este sentido, una vez más, la AF al paciente VIH está siendo pionera en la implantación de este modelo, con resultados publicados que hablan del beneficio de su aplicación a esta población.

Tabla 6. Elementos clave para el desarrollo de la Atención Farmacéutica según el pilar de Oportunidad del documento de Barbate (119).

-A todos los pacientes deberá proporcionárseles las herramientas tecnológicas acordes a su nivel de competencias digitales, tanto de la información y la comunicación, como del aprendizaje y el conocimiento, para mantener un contacto en tiempo real o tiempo útil con su farmacéutico.

-Los farmacéuticos que atiendan a pacientes donde se requiera una Atención Farmacéutica entre niveles asistenciales velarán porque esta se lleve a cabo de forma coordinada y conjunta

-Los farmacéuticos velarán por la potenciación de la educación sanitaria y el fomento del empoderamiento de los pacientes

-La Atención Farmacéutica realizada deberá asegurar siempre la mejora en la experiencia del paciente en relación con el sistema sanitario.

-La Atención Farmacéutica se realizará siempre en un entorno de estrategia de incorporación, diseño y potenciación de la humanización asistencial

-Los farmacéuticos velarán por su actualización permanente y la incorporación a su práctica de Atención Farmacéutica de los avances e innovaciones contrastados según la evidencia científica para la mejora de su actividad.

-La Atención Farmacéutica y sus avances metodológicos deberán ser divulgados tanto en el ámbito de las enseñanzas básicas como en el postgrado y ámbitos ligados a la especialización.

-Los farmacéuticos se comprometen a investigar permanentemente y, siempre que sea posible, de forma conjunta, multicéntrica, multinivel y multidisciplinar, con el fin de generar los resultados necesarios para demostrar los beneficios individuales y colectivos de la Atención Farmacéutica.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

2.1. Justificación.

En la actualidad, la infección por VIH es considerada ya como una enfermedad crónica. A este hecho ha contribuido, sustancialmente, la mayor potencia y mejor perfil de seguridad de los fármacos antirretrovirales disponibles en los últimos años, lo que ha traído aparejado un importante descenso de la mortalidad relacionada con esta patología y al fenómeno emergente del envejecimiento (87).

En paralelo a esta cronificación se ha incrementado la presencia de comorbilidades en estos pacientes, del mismo tipo, pero con mayor precocidad de aparición que en la población general. Preocupando, por su mayor prevalencia, fundamentalmente, la afectación cardiovascular. Pero sin dejar atrás otras comorbilidades como las renales, óseas y neuronales, que se presentan cada vez más frecuentemente (122)(123)(124)(125)(126)(127).

Como es lógico, la aparición de patologías concomitantes incrementa la prescripción de medicamentos. Cada vez son más los estudios que hablan de cómo, a partir de los 50 años el número de medicamentos concomitantes se dispara(128)(129)(130)(131)(122) El aumento de la medicación concomitante podría incluso afectar a la adherencia al TAR, aspecto clave en el manejo de la patología (132).

Diferentes estudios muestran como el envejecimiento puede alterar prácticamente todos los procesos farmacocinéticos del organismo, incluyendo la absorción, metabolismo de primer paso, biodisponibilidad, distribución, unión a proteínas y eliminación hepática y renal. Todas estas alteraciones contribuyen a aumentar el riesgo de no alcanzar los objetivos terapéuticos definidos para cada paciente (133).

Por otra parte, cada vez más autores, ponen encima de la mesa la relación directa existente entre la presencia de polifarmacia y los peores resultados en salud en esta población, incluyendo mayor presencia de efectos adversos, prevalencia de interacción, MPI, y otros aspectos como deterioro cognitivo e, incluso, hospitalizaciones (134)(18).

Existe cada vez mayor evidencia sobre la prevalencia y factores asociados a la polifarmacia en población general. Sin embargo, no existe, en nuestro entorno, datos que aborden este problema en el entorno del paciente VIH y lo relacionen con la complejidad farmacoterapéutica.

Con objeto de identificar los pacientes que más se beneficiarían de un estrecho seguimiento farmacoterapéutico es necesario establecer un indicador que nos marque la existencia de polifarmacia. Lo que nos permitiría realizar una AF individualizada, optimizar su farmacoterapia y mejorar sus resultados en salud.

Es necesario, también, conocer cuáles son los factores que se relacionan con la presencia de polifarmacia. Así como, conocer las características de la complejidad farmacoterapéutica con objeto de poder reducirla.

2.2. Objetivos.

2.2.1. Objetivo principal:

Identificar la prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH+, mayores de 50 años, en tratamiento antirretroviral activo, en una cohorte de pacientes de un hospital general de especialidades.

2.2.2. Objetivos específicos:

1. Describir los patrones de polifarmacia y multimorbilidad más frecuentemente identificados.
2. Identificar los factores relacionados con la polifarmacia.
3. Analizar la complejidad farmacoterapéutica asociada a la polifarmacia.
4. Conocer la adherencia a la medicación prescrita (TAR y concomitante) de esta población
5. Definir el umbral del índice de complejidad de la farmacoterapia, medido por el Medication Regimen Complexity Index, como indicador cuantitativo de la presencia de polifarmacia.

METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1 Ámbito y población de estudio.

El estudio se desarrolló en el Hospital Universitario de Valme, dentro del Área Gestión Sanitaria (AGS) Sur de Sevilla. Un centro sanitario general de especialidades, considerado de tercer nivel que incluye unas 550 camas aproximadamente. En el mismo se centraliza la dispensación de todo el TAR para los pacientes del área sanitaria, que cuenta con alrededor de 400.000 habitantes aproximadamente.

La población de estudio fueron todos los pacientes con infección VIH con TAR activo del área sanitaria, en seguimiento por las consultas de Enfermedades Infecciosas y Farmacia Hospitalaria.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron todos los sujetos mayores de 50 años, con diagnóstico de infección por VIH y en seguimiento rutinario por la consulta monográfica de AF de patologías víricas del Servicio de Farmacia del AGS Sur de Sevilla, Hospital Universitario de Valme, durante el año 2014.

Quedaron excluidos los pacientes que participaron en ensayos clínicos durante el periodo de seguimiento y aquellos que rechazaron firmar el correspondiente consentimiento informado elaborado para el estudio.

3.3. Tipo de estudio.

Estudio descriptivo, transversal, que abarca los pacientes VIH, mayores de 50 años, del AGS Sevilla-Sur, en seguimiento en la consulta de AF de patologías víricas del Servicio de Farmacia. Se seleccionaron los pacientes en tratamiento activo y seguimiento por consulta de AF desde el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2014.

3.4. Fuente de información.

Las fuentes de información utilizadas para recoger las variables seleccionadas para el desarrollo y análisis del estudio fueron:

- Historia clínica electrónica de Salud única de Andalucía (Diraya).
- Programa de dispensación de tratamientos a pacientes externos (Farmatools-Dominion®).
- Programa Receta XXI del Servicio Andaluz de Salud.

3.5 Definición de variables demográficas y clínicas.

Las variables seleccionadas y, posteriormente, recogidas para poder realizar el estudio se dividen en: demográficas; clínicas: comorbilidades y estilos de vida; farmacoterapéuticas: relacionadas con el TAR y con la medicación concomitante y, por último, relacionadas con la polifarmacia.

3.5.1. Variables demográficas

- Edad (>50 años)
- Sexo (Hombre, Mujer).
- Vía de adquisición de la enfermedad: Se recogió la vía de contagio de la infección, clasificándolas en: contacto sexual (heterosexual/homosexual), usuario de drogas de administración parenteral, u otros (materno-filial o desconocido).

Todas fueron recogidas de la historia clínica electrónica.

3.5.2. Variables clínicas:

- Número de linfocitos CD4 (células/ μ l). Se estableció como umbral para considerar un nivel adecuado el valor de 200 células/ μ l.
- CVP (nº copias/mL) basal: carga viral plasmática en el momento basal del estudio.
- Carga viral detectable/indetectable: (\leq 50 copias/ mL).
- Control viro-inmunológico: niveles de CD4 \geq 200 células/ μ l y carga viral indetectable, conjuntamente.

Estas variables se extrajeron del programa de laboratorio dentro de la historia clínica electrónica.

3.5.3. Variables relacionadas con las comorbilidades y estilos de vida del paciente:

- Comorbilidades presentes en el paciente durante el estudio.

Se incluyó la presencia o no de las siguientes: hepatopatía crónica por virus C o virus B, dislipemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, patología del SNC u otras patologías crónicas.

- Número de comorbilidades.
- Índice de Charlson
- Presencia de pluripatología (Si/No)
- Patrón de multimorbilidad (según estudio de Prado Torres et al). Se clasificó en: cardiometabólico (Si/No), depresivo-geriátrico (Si/No), mecánico-tiroideo (Si/No), Mixto (Si/No).
- Índice de masa corporal (kg/m^2)
- Fumador (Si/No).
- Control Tensión arterial (Si/No). Se consideró que un paciente tenía un mal control de la tensión arterial si teniendo diagnóstico de

hipertensión y tratamiento médico, sus cifras superaban los niveles de 130/90 mmHg).

- Consumo de alcohol (Sí/No). Se consideró que un paciente era consumidor de alcohol si superaba la ingesta de 17 UBE para las mujeres y a 28 UBE para los hombres, por semana. Considerándose la Unidad de Bebida Estándar (1UBE = 10g de alcohol puro = 1 caña de cerveza o 1 vaso pequeño de vino) (135).
- Usuario de drogas activos (Sí/No).
- Actividad física regular (Sí/No). Se consideró que un paciente realizaba actividad física regular si confirmó la realización de una práctica de, al menos, 150 minutos semanales de actividad física moderada o, al menos, 75 minutos semanales de forma intensa, o una combinación equivalente entre actividad moderada e intensa.

Estas variables se extrajeron a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes.

3.5.4. Variables relacionadas con el TAR:

- Tipo de TAR: clasificándose en: 2ITIAN+ITINN 2ITIAN+IP, 2ITIAN+INTI u Otros).
- Posología del TAR: QD o BID.
- Tipo de terapia antirretroviral prescrita: Monoterapia, biterapia o triple terapia.
- Estrategia de TAR: Single-tablet regimen (STR) o Multi-Drug Regimen (MDR).
- Adherencia al TAR. Se consideró paciente adherente si valor del cociente multiintervalo de dispensación >90% y las respuestas al cuestionario SMAQ fueron afirmativas (Adherente/No adherente).
- Situación del TAR: en relación con la prescripción del tratamiento para un paciente se consideró: naive: para el primer tratamiento prescrito; rescate: para el primer tratamiento después del inicio y

multifracaso: para aquellos pacientes que habían recibido más de un esquema de tratamiento diferente a lo largo de su vida.

Estos datos se extrajeron del Programa de dispensación de tratamientos a pacientes externos (Farmatools-Dominion®).

3.5.5. Variables relacionadas con la medicación concomitante:

- Polifarmacia: (≥ 6 principios activos concomitantes). Se incluye el uso del TAR)(18).

La presencia de polifarmacia o no fue la *variable dependiente* del estudio.

- Polifarmacia mayor: (≥ 11 principios activos concomitantes).
- Polifarmacia extrema: (≥ 21 principios activos concomitantes).
- Patrón de polifarmacia: Según el estudio de Calderón-Larrañaga et al. (136). Se agruparon en: Cardiovascular (Si/No), Depresivo-ansiedad (Si/No), EPOC (Si/No), Mixto (Si/No).
- Número de medicamentos concomitantes al TAR.
- Adherencia al tratamiento concomitante. Se consideró paciente adherente si valor del cociente multiintervalo de dispensación $>90\%$ y las respuestas al cuestionario Morisky fueron afirmativas.

Estos datos se extrajeron del programa de pacientes externos (Farmatools-Dominion®) del Servicio de Farmacia y del programa Receta XXI.

3.5.6. Variables relacionadas con la complejidad farmacoterapéutica:

- Se recogieron todas las variables que componen el índice de complejidad:
 - Posología.

-Pauta de administración.

-Instrucciones de administración.

- Índice de Complejidad total (ICT). Siendo la suma del índice de complejidad del TAR y la del índice de complejidad de la medicación concomitante, durante la realización del estudio.

La complejidad del tratamiento, tanto del TAR, como concomitante, se mide a través de la herramienta de la Universidad de Colorado disponible

en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx> y su adaptación al castellano (137).

Se recogieron todas las variables que componen el IC: posología, pauta de administración e instrucciones de administración.

3.6 Conceptos y definiciones.

Se describen, a continuación, algunas definiciones y conceptos de interés para la comprensión de las variables explicativas incluidas en el análisis.

-Se consideró CVP indetectable si el paciente presentaba un valor <50 copias/ml durante el estudio.

-Se determinó la media de los niveles de linfocitos CD4 a partir de las analíticas disponibles durante el estudio.

Para el análisis de la situación del TAR de los pacientes se consideró la clasificación basada en los siguientes criterios:

-Paciente *naïve*, aquel que mantenía el mismo TAR desde el inicio de su enfermedad hasta la fecha del estudio.

-Paciente en *rescate* aquel que había realizado a fecha de inicio del estudio un cambio de su TAR.

-Paciente *multifracaso* aquel que había realizado dos o más cambios de TAR desde el inicio de su enfermedad hasta la fecha del estudio.

-Se determinaron los siguientes grupos de pacientes, para el análisis del tipo de TAR recibido:

- Regímenes de dos ITIAN y un ITINN.
- Regímenes de dos ITIAN y un IP.
- Regímenes de dos ITIAN y un INTI.
- Otros regímenes diferentes a los anteriores.

El cálculo de la *adherencia* se realizó combinando dos métodos de medida, tal y como indican las guías disponibles (138). Por una parte, los registros de dispensación de la medicación del TAR, obtenidos a través del programa de pacientes externos (Farmatools-Dominion®) y, por otra, con el cuestionario SMAQ, validado para pacientes VIH (139)(138).

Para el cálculo de la adherencia mediante los registros de dispensación se empleó el índice de adherencia multintervalo para los 6 últimos meses de tratamiento anteriores a la fecha de inicio del estudio. El índice de adherencia se calculó a través de la siguiente fórmula: $[(N^{\circ} \text{ de comprimidos dispensados} / N^{\circ} \text{ de comprimidos prescritos por día}) / \text{Diferencia de días entre la recogida de medicación}] * 100$.

El cuestionario SMAQ validado para pacientes con TAR en España, está compuesto por 6 preguntas. Para considerar a un paciente como *no adherente* se debe cumplir alguno de los siguientes criterios: en la pregunta 5ª responder que se han perdido más de 2 dosis en la última semana o en la pregunta 6ª responder que, durante los últimos 3 meses, ha habido más de dos días que no se ha administrado el tratamiento.

Los pacientes se considerarán adherentes sólo si la adherencia a través de los registros de dispensación fue superior al 90% y, adicionalmente, fue considerado adherente a través del cuestionario SMAQ.

La evaluación del número de *comorbilidades* que presentaba el paciente se realizó mediante la recogida de información de la historia clínica electrónica y la historia de salud del usuario de atención primaria, tomando como referencia la medicación prescrita de manera electrónica en la aplicación del Sistema Andaluz de Salud, Receta XXI. Se consideró comorbilidad a aquella enfermedad crónica que presentaba el paciente al inicio del estudio. Se recogió, además, el tipo de comorbilidad.

En relación con la variable *pluripatología*, se consideraron pacientes con criterio de pluripatología a aquellos que presentaron dos o más enfermedades crónicas agrupadas en distintas categorías, que duran un año o más y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias, clasificados de acuerdo con la International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (140).

Finalmente, el *patrón de polifarmacia* fue analizado de acuerdo al estudio de Prados Torres et al. (141). Se utilizaron 4 patrones de acuerdo con la edad de los participantes: cardiovascular, depresión-ansiedad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y mixto. Un individuo fue clasificado dentro de uno de los patrones cuando tenía prescritos al menos 3 fármacos del mismo patrón. Para calcular los correspondientes patrones de polifarmacia de cada paciente, cada fármaco fue clasificado de acuerdo con el sistema Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC), usando solo los tres primeros niveles de clasificación (142).

Los *patrones de morbilidad* fueron también clasificados en 4 patrones: cardio-metabólico, depresivo-geriátrico, mecánico-tiroideo o mixto. Un paciente fue clasificado dentro de uno de los patrones si tenía diagnosticado dos enfermedades incluidas dentro del mismo patrón.

Se incluyó el valor del índice de comorbilidad de Charlson (143). Este índice calcula la esperanza de vida a los 10 años, en dependencia de la edad que se evalúa y las comorbilidades que se posee el sujeto.

Durante el estudio se llevó a cabo un seguimiento de la prescripción y dispensación de la medicación concomitante a través del programa Receta XXI. Se consideró como medicación concomitante aquella que permanecía prescrita durante, al menos, 60 días de forma estable (104)(106).

Para el cálculo de la adherencia de la medicación concomitante se utilizaron registros de dispensación de la prescripción electrónica de Receta XXI del Sistema Andaluz de Salud y la escala de adherencia de la medicación de Morisky (MMAS) (144).

Para el cálculo de la adherencia mediante los registros de dispensación se empleó el índice de adherencia multintervalo, para los 6 últimos meses de tratamiento anteriores a la fecha de inicio del estudio.

MMAS es un cuestionario de adherencia con 4 elementos que ha sido validado para enfermedades crónicas. La escala suma 1 punto por cada "no" y 0 puntos por cada "sí". La puntuación total oscila entre 0-3 (no adherentes) a 4 (adherente).

Los pacientes se considerarán adherentes si la adherencia a través de los registros de dispensación es mayor del 90% y, adicionalmente, la puntuación MMAS es 4.

3.7 Análisis estadístico.

El análisis de la base de datos creada al efecto para el estudio se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Para ello, se siguieron los siguientes planteamientos:

- Análisis *descriptivo* y de frecuencias de las variables independientes y dependientes con medidas de tendencia central y dispersión. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o como mediana y percentil P25 y P75 en el caso de las variables que no siguieron una distribución normal. Las variables

cuantitativas discretas y las variables cualitativas se expresaron como porcentajes (%).

- *Análisis univariante.*

Las diferencias entre las variables cualitativas se analizaron mediante la aplicación del test de Chi-cuadrado y Chi-cuadrado de tendencia lineal. Para la comparación de variables cuantitativas, con test previo de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se aplicó la t-Student y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney en casos de distribución no normal.

La dirección y fuerza de asociación lineal entre dos variables cuantitativas se evaluó mediante el coeficiente de correlación “r” de Pearson (prueba paramétrica) o el coeficiente de Spearman (prueba no paramétrica), en base a la distribución de los datos.

Con objeto de comparar el grado de complejidad farmacoterapéutica (Índices ICT, ICTAR, ICMC) y los diferentes patrones de polifarmacia, se llevó a cabo la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Para identificar los factores independientes asociados a la presencia de polifarmacia, se realizó una regresión logística univariante.

- *Análisis multivariante* mediante regresión logística binaria, para identificar las variables explicativas relacionadas con la presencia de polifarmacia. Fueron candidatas a formar parte del modelo de regresión logística aquellas variables independientes con un valor de $p < 0.25$. La validez del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

- Para determinar el mejor valor de corte para identificar la presencia de polifarmacia se realizó un *análisis de la curva* de características operativas del receptor (ROC) para calcular el área bajo la curva (AUC) para los valores de MRCI (ICT).

El AUC se utilizó para describir el rendimiento general de la prueba.

El valor de AUC de 1 indicó discriminación perfecta, mientras que un

AUC de 0.5 mostró que la discriminación no era mejor que la casualidad. Se calculó la sensibilidad y especificidad. El punto de corte óptimo se obtuvo utilizando el índice de Youden (sensibilidad \pm especificidad-1), sin ajustar las covariables.

El índice de Youden, se consideró por ser una medida resumida de la curva ROC que representa la efectividad potencial máxima de un marcador (145).

Los resultados de los análisis univariante y multivariante se expresaron mediante Odds Ratios con intervalos de confianza del 95% y representación gráfica de forest-plot.

En todas las comparaciones del análisis se consideraron diferencias significativas las estimaciones con $p < 0.05$ de dos colas para hipótesis bilaterales y de una cola para hipótesis unilaterales.

3.8. Consideraciones éticas y legales.

Se declara que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni con animales ya que se trata de un estudio observacional, como hace constar la clasificación de la Agencia Española de Medicamento y Producto Sanitario, la cual lo clasificó como “Estudio Post-autorización con otro diseño diferente al de prospectivo”.

El Comité de Ética de Investigación Clínica Sevilla Sur emitió el correspondiente dictamen favorable al estudio: “Prevalencia, factores relacionados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ mayores de 50 años”, confirmando que el mismo sigue los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)(146) (anexo 2).

Como actividad obligatoria, se solicitó el correspondiente consentimiento informado a cada uno de los pacientes incluidos. Ello se hizo atendiendo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos (L.O.P.D.), vigente en el momento del estudio. En este sentido, con el fin de proteger los datos de carácter confidencial de los pacientes, se identificó a éstos con un código alfanumérico correlativo (147).

Declaro la ausencia de conflicto de intereses en la realización de este estudio.

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Análisis descriptivo.

4.1.1 Características demográficas y basales de la población.

En el periodo de estudio, un total de 226 pacientes VIH, mayores de 50 años, en tratamiento con TAR, cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 53 (IQR:52-57) años. El 8,9% de los sujetos tenía una edad igual o superior a 65 años. En la serie se observó un predominio del sexo masculino (86,8%).

La mayoría de los individuos (54,3%) presentaron como vía de adquisición de la enfermedad la parenteral. En el 30,5% de los casos la vía de contagio fue la sexual y en el 12,5% se desconocía.

Las características clínicas y de estilo de vida en el momento basal relacionadas con el VIH se muestran en la Tabla 7.

Llamó la atención el importante porcentaje de pacientes con mal control de la tensión arterial (88,7%). Por otra parte, el bajo porcentaje de pacientes consumidores habituales de alcohol (28,2%) y el alto número de fumadores (44,3%). En todos los casos, solo se incluyó en los registros del estudio aquellas características verdaderamente confirmadas en las historias clínicas durante su seguimiento habitual.

Tabla 7. Características clínicas y de estilos de vida basales.

Pacientes incluidos (n=226 pacientes)		
Parámetros clínicos		
Carga viral Indetectable (<50 cop/mL) n (%)		187 (82,7)
Niveles de CD4 n (%)	<200 cels/ μ L	25 (11,1)
	\geq 200 cels/ μ L	201 (88,9)
Estilos de vida		
IMC (Kg/m ²) (mediana+IQR)		24,6 (22,2-27,6)
Fumadores (n= 149) n (%)		68 (44,3)
Consumidores de Alcohol (n=156) n (%)		44 (28,2)
Usuarios activos de drogas (n= 153) n (%)		10 (6,5)
Pacientes con mal control Tensión Arterial (n=53) n (%)		47(88,7)
Antecedentes de Enfermedad Cardiovascular, Hipertensión o Diabetes Mellitus (n=188) n (%)	Sí	15 (8,1)
	No	87 (46,2)
	Desconocido	86 (45,7)
Pacientes que realizan actividad física (n=31) n (%)		13 (41,9)

IMC: Índice de Masa Corporal.

4.1.2. Características clínicas y comorbilidades de la población.

La mayor parte de los pacientes presentaron CPV indetectable (82,7%). Respecto al estado inmunológico, el 88,9% de los pacientes presentaban niveles de CD4 superiores a 200 células/ μ l.

Respecto a las comorbilidades, el 82% presentó, al menos, una patología (n=183). La mediana de comorbilidades de los sujetos del estudio fue de 1 (RIQ: 1-2).

De los 126 pacientes a los que se les pudo calcular el patrón de multi-morbilidad, el 77% fue cardiometabólico, seguido por el depresivo-geriátrico, el mixto y el mecánico-tiroideo (Figura 4).

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Patrón de Multimorbilidad

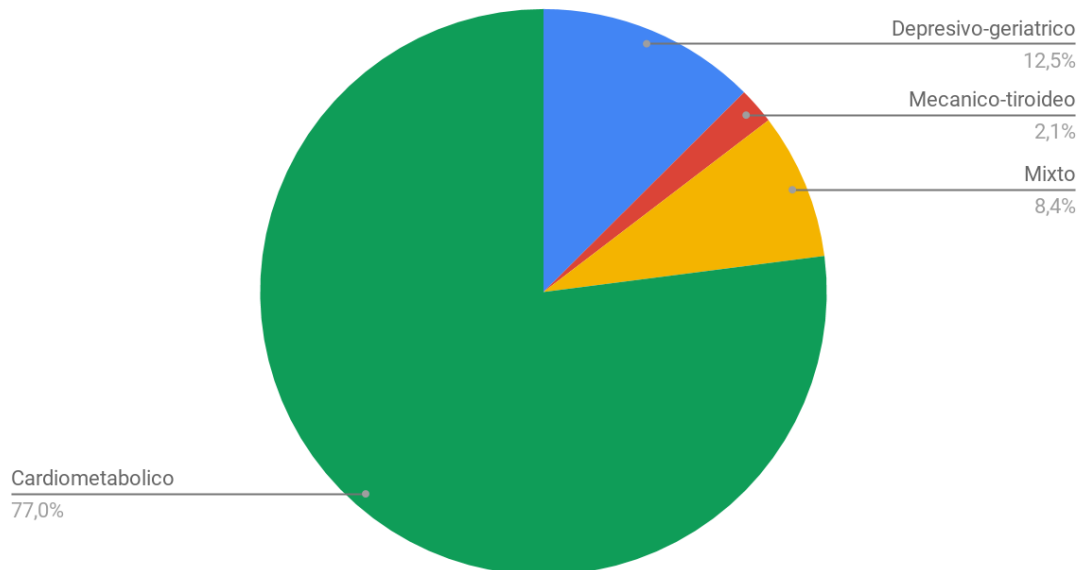
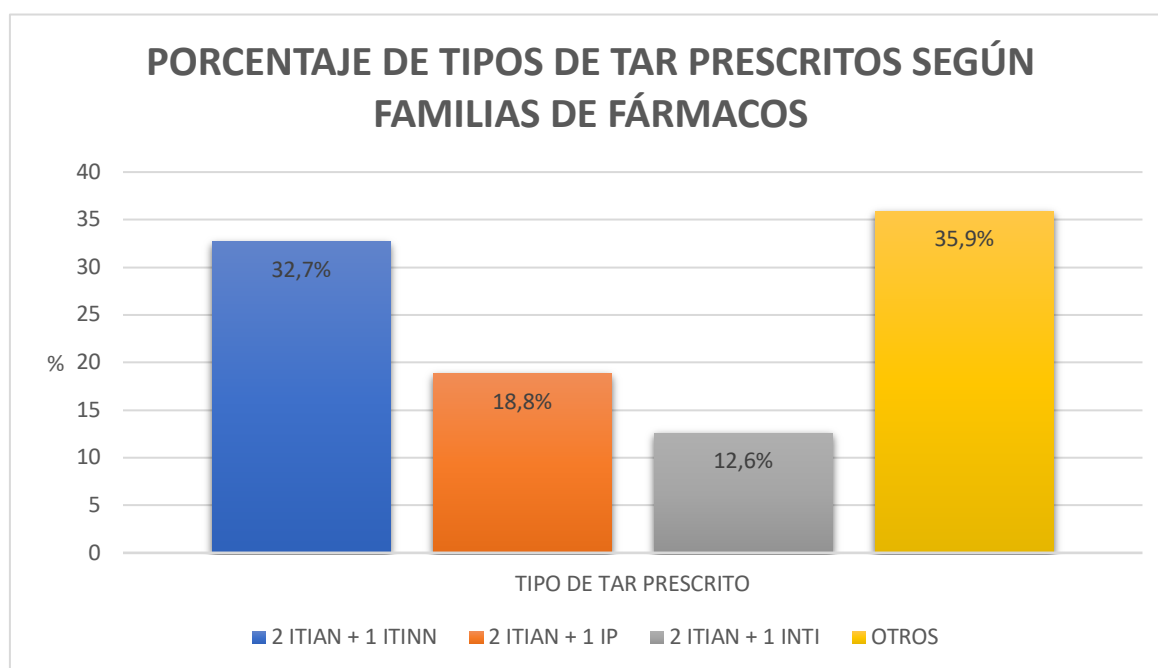


Figura 4. Patrón de multimorbilidad en los pacientes del estudio.

4.1.3. Tipo de tratamiento antirretroviral.

La distribución porcentual del TAR prescrito para los pacientes incluidos en el estudio se describe en la Figura 5.

Predominaron los regímenes clásicos de triple terapia, basados en un esqueleto terapéutico (backbone) de dos INTI y un no nucleósido (32,7%), por encima del resto de familias. No obstante, el porcentaje mayoritario, más de un tercio (35,9%) se incluyeron en regímenes no agrupados en familias, sino que se prescribieron de manera individualizada.



ITIAN=Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. ITINN=Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleosidos. IP=Inhibidores de la proteasa. INTI=Inhibidores de la integrasa.

Figura 5. Porcentajes de tipo de TAR prescrito según familias de fármacos.

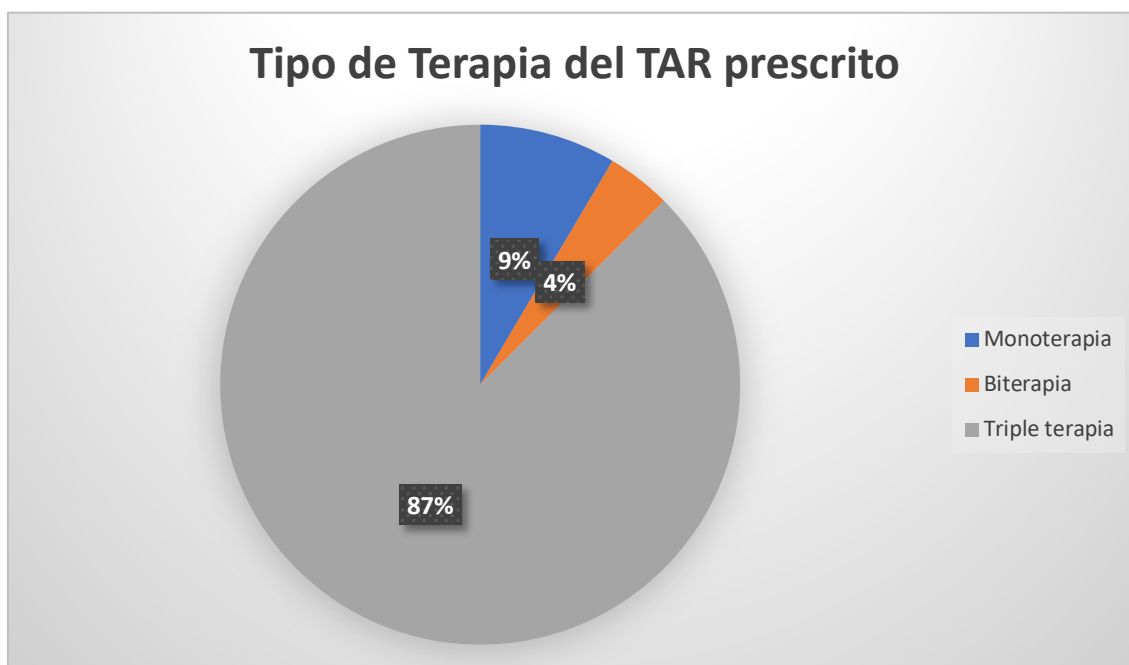
La mayoría de los pacientes (51,7%) iniciaron el TAR con anterioridad al año 2002 y el 15% habían recibido 3 o más regímenes de antirretrovirales.

En cuanto a las características propias del TAR, la mayoría de los sujetos estuvieron en tratamiento con un régimen de triple terapia, manteniéndose con estrategias de más de un fármaco y/o más de una toma diaria (MDR) 78,5%,

mientras que el resto (21,5%) se mantuvo con estrategias de varios fármacos en un comprimido único (STR).

Respecto a la situación del TAR, el grupo mayoritario de pacientes fueron clasificados como mult fracasado (56,5%), pacientes en rescate (26%) y, finalmente, pacientes naïves (17,5%)

En la figura 6 se recogen los distintos tipos de terapia de TAR.



Monoterapia= régimen de TAR a base de un solo fármaco. Biterapia= régimen de TAR a base de dos fármacos. Triple terapia= régimen antirretroviral a base de tres fármacos

Figura 6. Distribución porcentual del tipo de terapia TAR prescrito.

En la misma se observa que solo un 13% del total de pacientes tratados lo hicieron con esquemas de tratamiento que utilizaron menos de 3 fármacos para diseñar su régimen TAR, todos ellos basados en inhibidores de la proteasa (DRV o LPV/rit).

4.1.4. Adherencia

El porcentaje de pacientes adherentes al TAR fue de 83,6% (n=187).

Respecto a los pacientes con medicación concomitante, tan sólo el 37,9% presentó adherencia a todo su tratamiento. Únicamente el 25% de los pacientes incluidos en el estudio presentaron adherencia global (incluyéndose TAR y medicación concomitante).

4.1.5. Polifarmacia y Complejidad farmacoterapéutica.

Los pacientes tuvieron una mediana de 3 (1-5) fármacos concomitantes prescritos. Los más frecuentemente prescritos se incluyen en la Tabla 8.

Tabla 8. Frecuencia de los fármacos concomitantemente prescritos al TAR.

Grupo de fármacos prescritos	%
Fármacos SNC	35,3%
Hipolipemiantes	29,2%
Antihipertensivos	29,1%
Protectores gástricos	26,5%
Antidiabéticos	11,5%

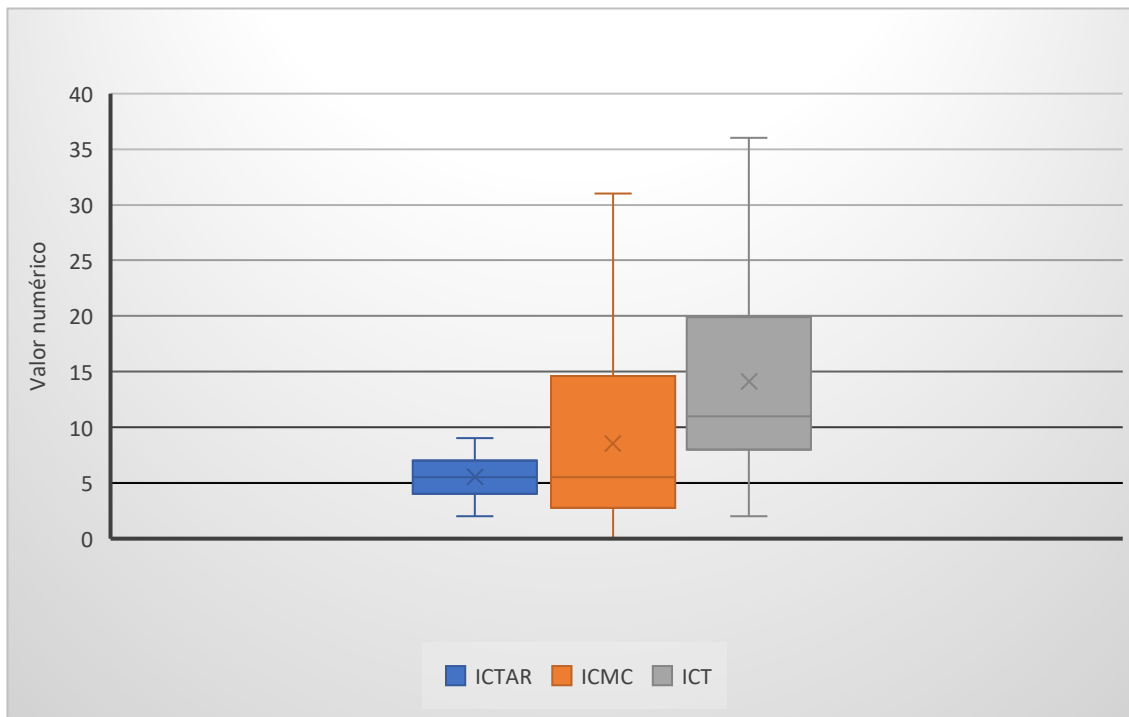
En relación con la variable principal, el 56,2% (n=127) de los pacientes presentó polifarmacia, siendo polifarmacia mayor en el 9,3% de los casos. Ningún paciente presentó polifarmacia extrema.

El 60% de los pacientes con polifarmacia presentaron un patrón cardiovascular.

4.2. Análisis univariante.

El indicador utilizado para determinar la complejidad farmacoterapéutica fue el índice de complejidad total (ICT). Los valores observados para la complejidad farmacoterapéutica se observan en la Figura 7.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

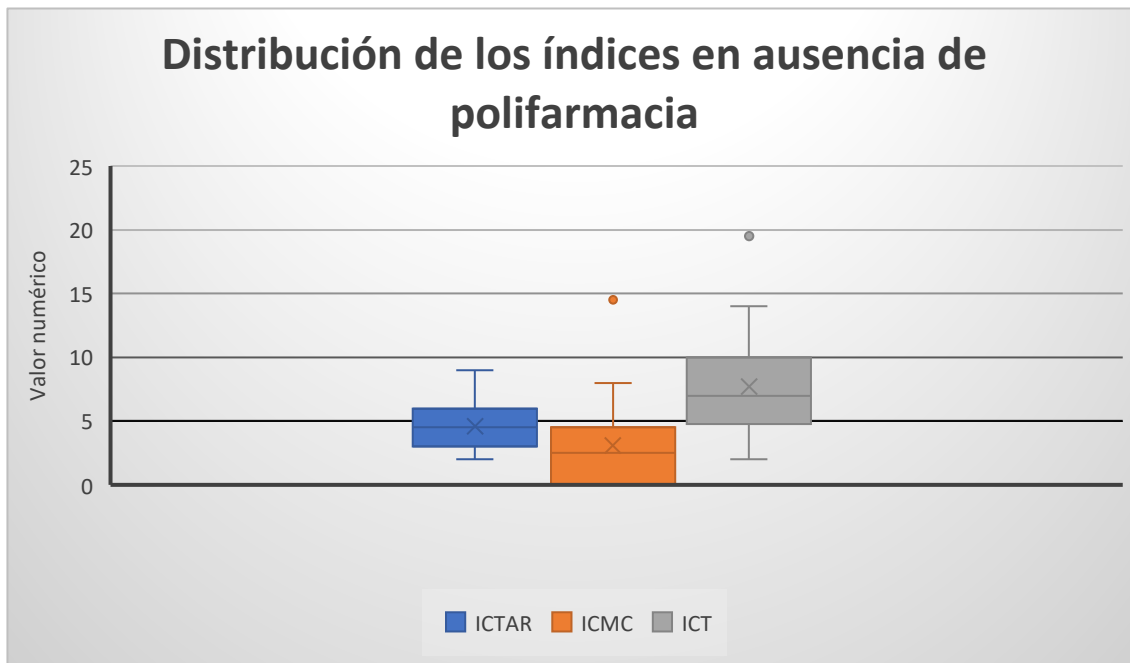


ICTAR=Índice de Complejidad del TAR. ICMC= Índice de Complejidad de la Medicación Concomitante. ICT= Índice de Complejidad Total.

Figura 7. Distribución del índice de complejidad farmacoterapéutica en el total de la medicación, en el TAR y en la medicación concomitante.

La mediana de los valores en el cálculo del ICT, ICTAR e ICMC fueron, respectivamente, 11 (IQR: 7-18), 5 (3-7) y 6 (3-11).

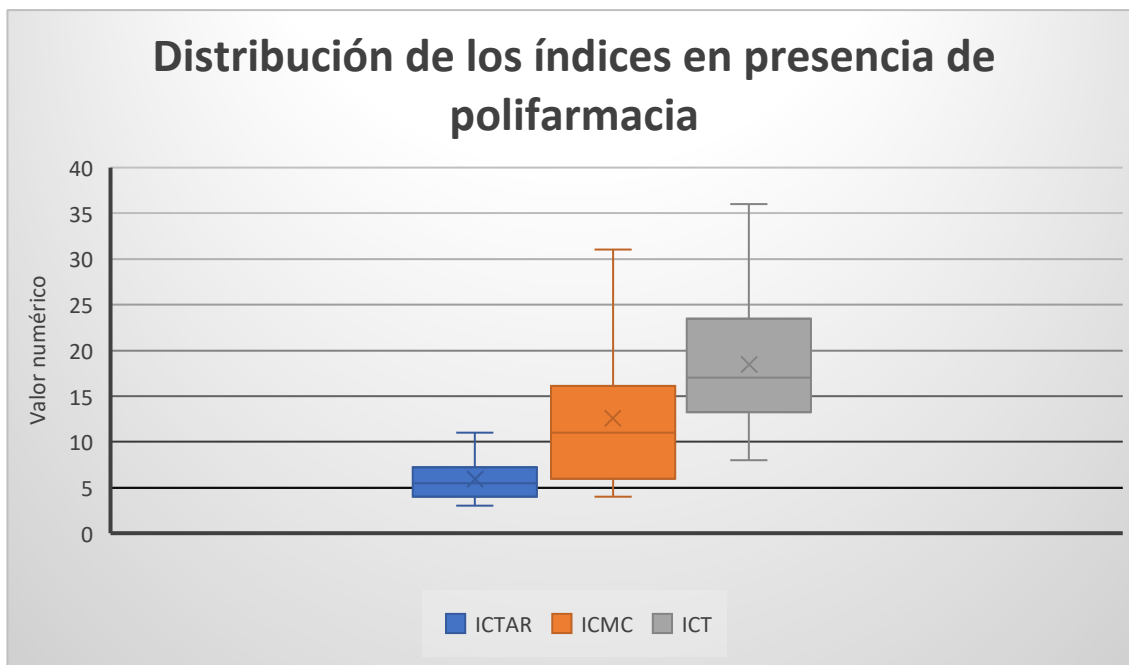
En las figuras 8 y 9 se observa la distribución de los diferentes índices de complejidad según la presencia o ausencia de polifarmacia en los pacientes del estudio.



ICTAR=Índice de Complejidad del TAR. ICMC= Índice de Complejidad de la Medicación Concomitante. ICT= Índice de Complejidad Total.

Figura 8. Distribución del índice de complejidad en ausencia de polifarmacia.

En los pacientes sin polifarmacia del estudio (n=98), se observó una mediana de los valores del ICT, ICTAR e ICMC fueron, respectivamente, 6,5 (IQR:2-19), 4 (2-12) y 3 (0-15).



ICTAR=Índice de Complejidad del TAR. ICMC= Índice de Complejidad de la Medicación Concomitante. ICT= Índice de Complejidad Total.

Figura 9. Distribución del índice de complejidad en presencia de polifarmacia.

Por el contrario, en los pacientes con polifarmacia del estudio (n=128), se observó una mediana para los valores del ICT, ICTAR e ICMC de, respectivamente, 17 (IQR:7-44), 5 (2-12) y 11 (3-37), superiores a los encontrados en el grupo anterior.

La distribución del patrón de polifarmacia en los pacientes del estudio se observa en la figura 10. El principal patrón encontrado fue el cardiovascular (60%), seguido por el de depresión-ansiedad, el mixto y el respiratorio.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Patron de Polifarmacia

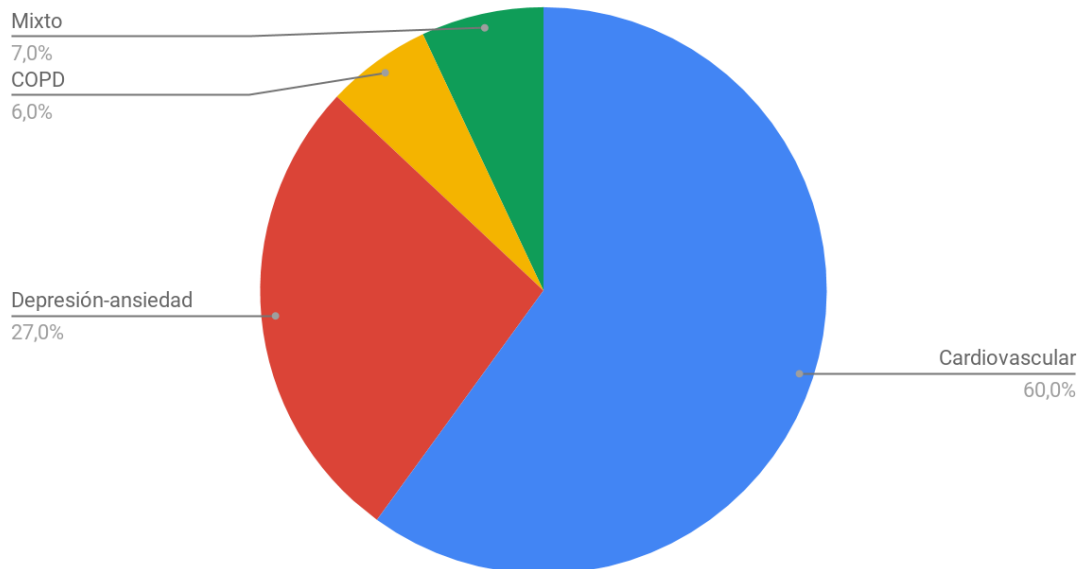
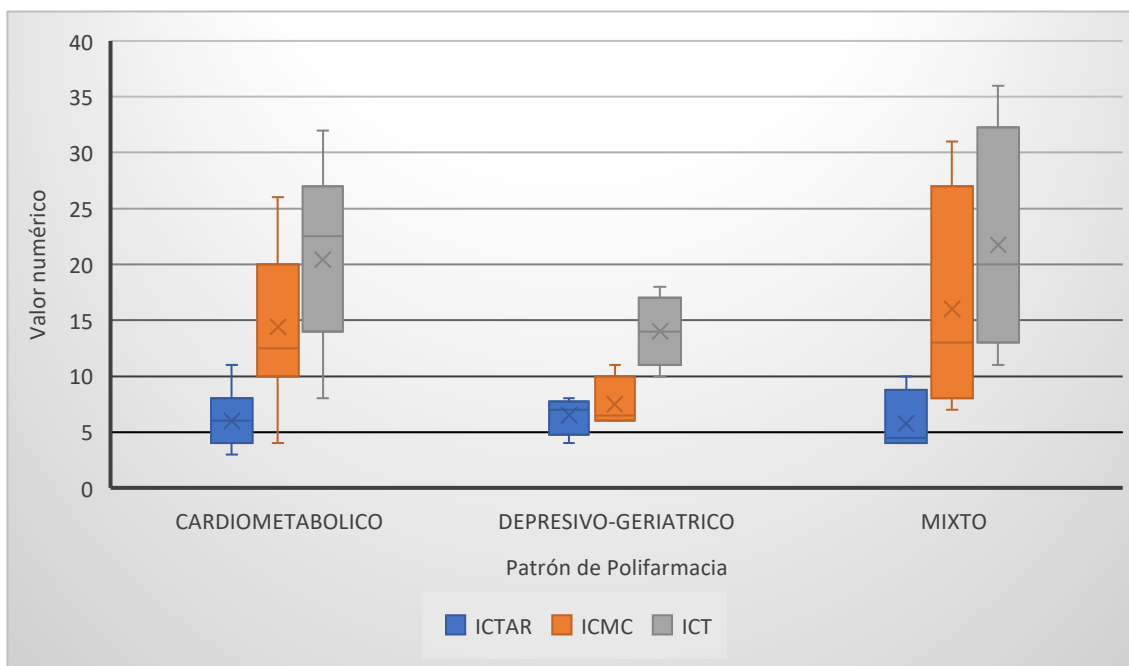


Figura 10. Frecuencia de distribución de los diferentes patrones de polifarmacia.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS



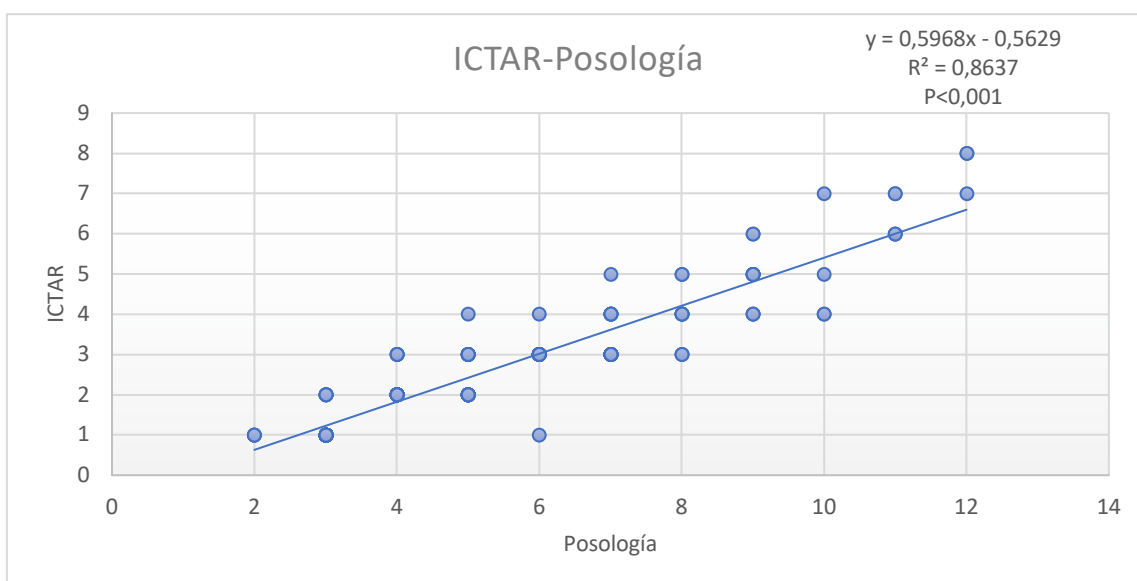
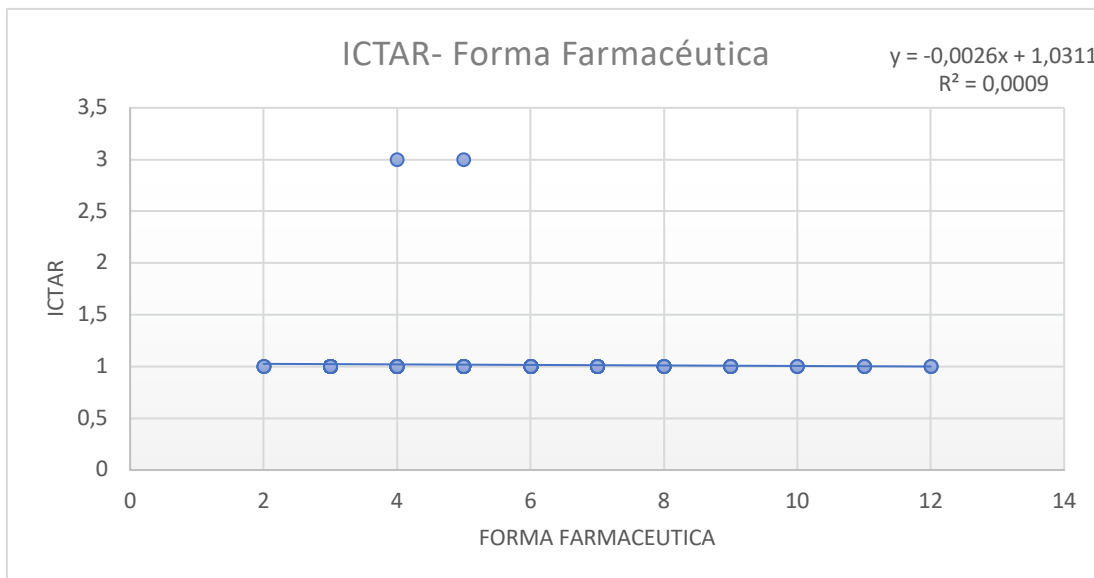
ICTAR=Índice de Complejidad del TAR. ICMC= Índice de Complejidad de la Medicación Concomitante. ICT= Índice de Complejidad Total.

Figura 11. Distribución de los valores de índice de complejidad del TAR, concomitante y total según el patrón de polifarmacia.

Los valores del ICT e ICMC fueron particularmente superiores en el patrón de polifarmacia cardiometabólico frente al resto de patrones, no así frente al ICTAR. Llama la atención los valores elevados en el grupo de pacientes con un patrón de polifarmacia mixto. Sólo nueve pacientes estuvieron incluidos en este grupo.

El ICT y el ICMC de la medicación concomitante se correlacionaron significativamente con los 3 elementos del índice (dosis, posología e instrucciones de administración). El ICTAR solo se asoció a posología e instrucciones ($p < 0,05$) (Figuras 12, 13 y 14).

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS



PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

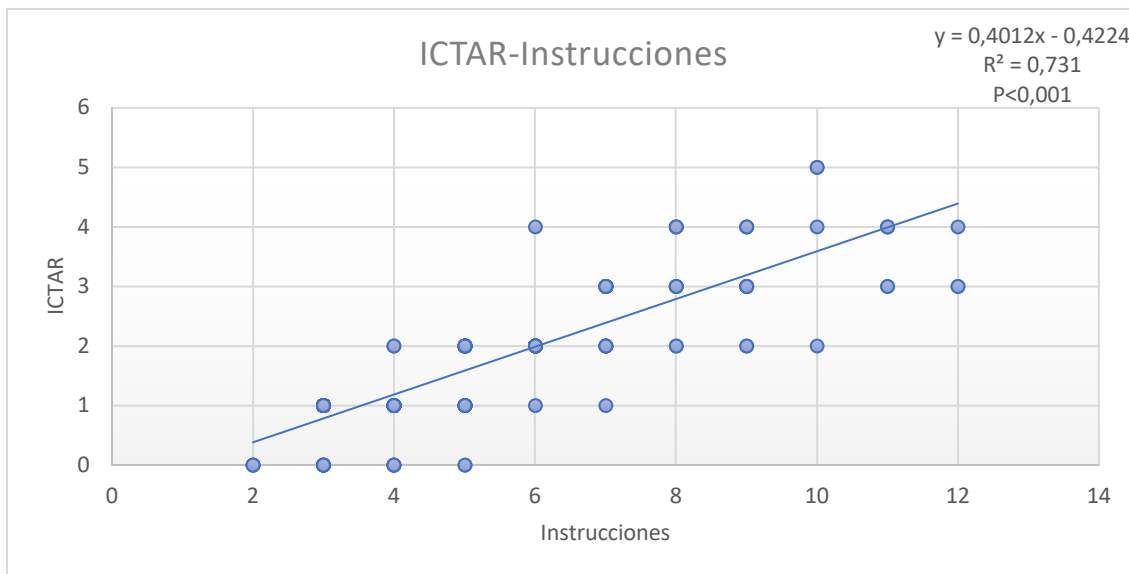
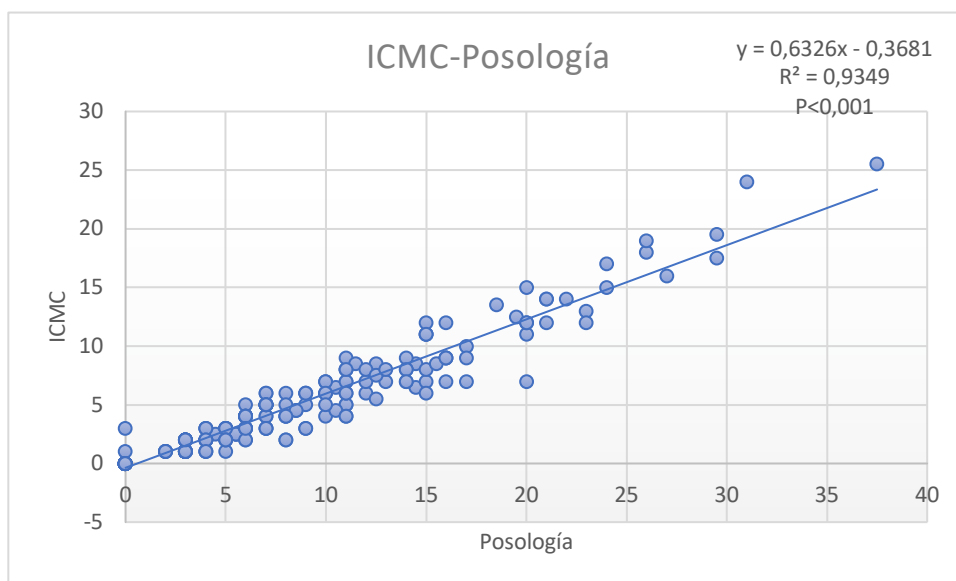
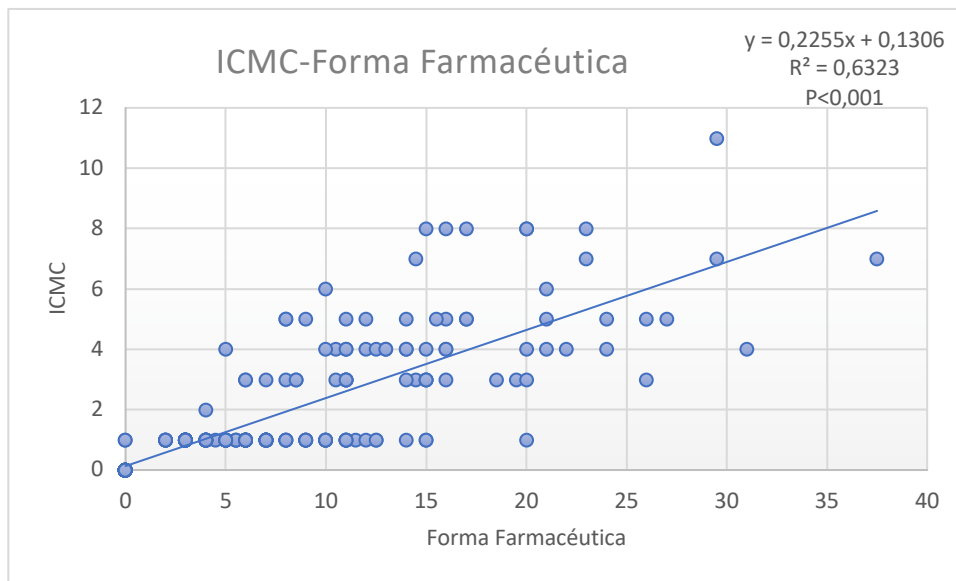


Figura 12. Asociación entre el valor del índice de complejidad del TAR y sus diferentes apartados que lo componen.

Al analizar la relación entre el ICTAR con sus componentes (forma farmacéutica, posología e instrucciones) se observó una tendencia lineal positiva. Dicha relación resultó ser estadísticamente significativa para la posología e instrucciones ($p < 0,05$) pero no para la forma farmacéutica. Este hecho se debe a que todas las formas farmacéuticas disponibles en el momento del estudio eran comprimidos.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS



PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

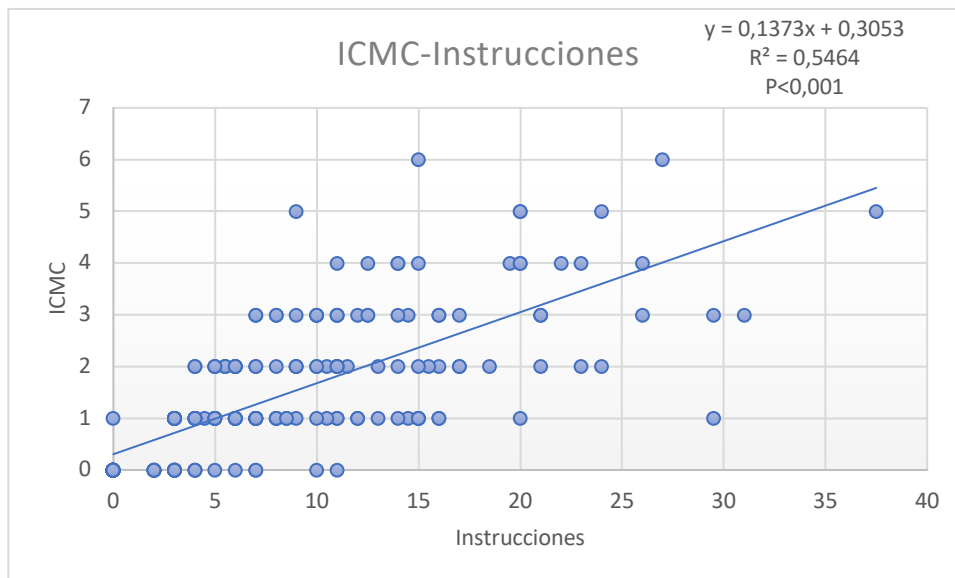
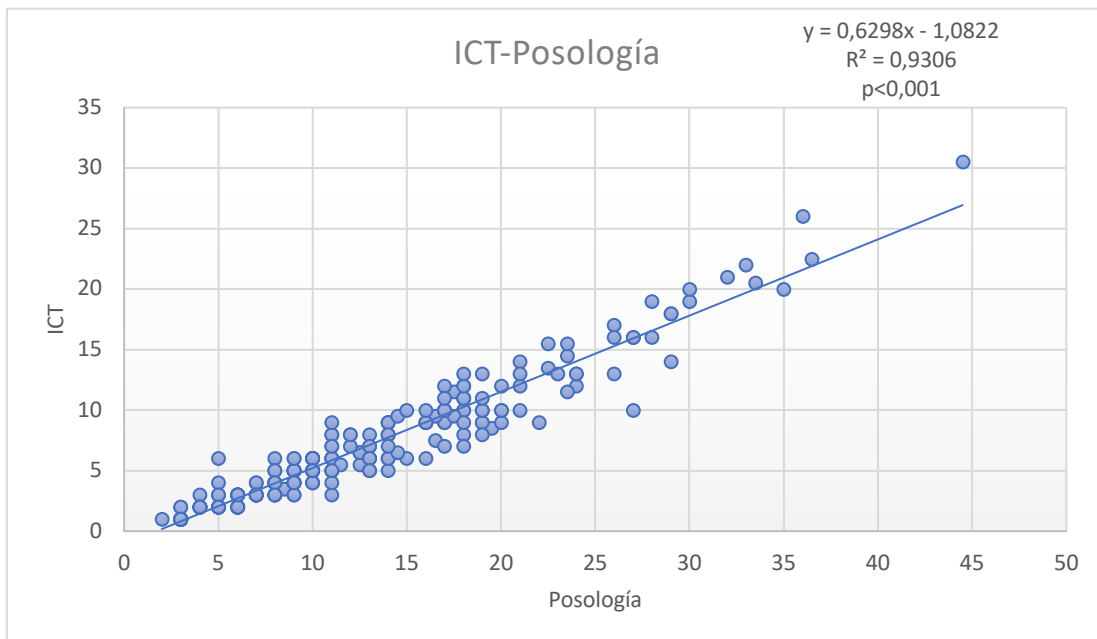
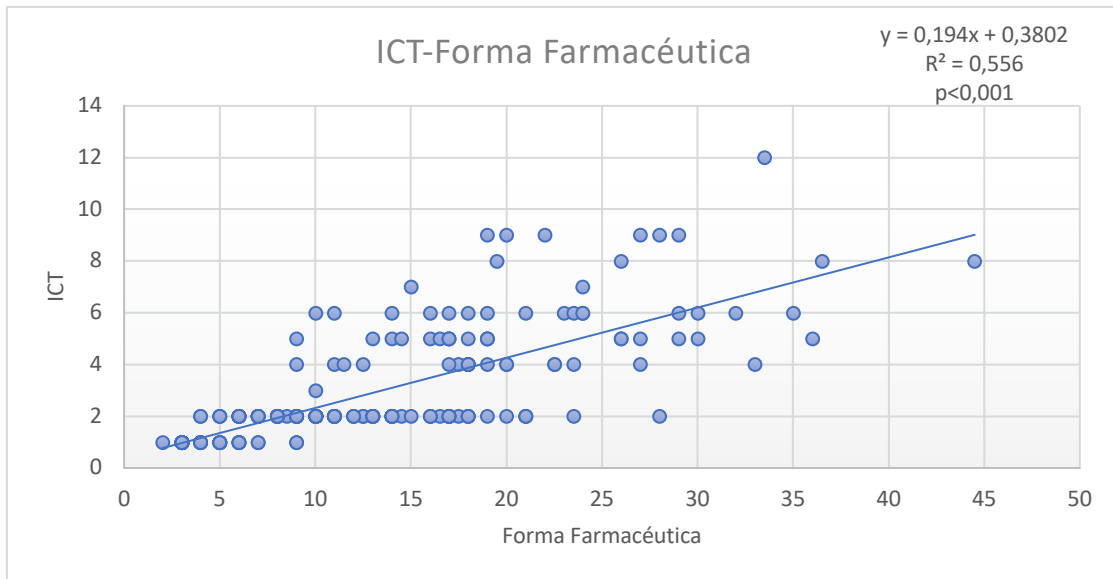


Figura 13. Asociación entre el valor del índice de complejidad de la medicación concomitante y sus diferentes apartados.

En el caso del ICMC, al analizar la relación entre este índice y sus diferentes componentes (forma farmacéutica, posología e instrucciones) también se observó una tendencia lineal positiva. Dicha relación resultó ser estadísticamente significativa para los 3 ámbitos de análisis ($p < 0,001$).

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS



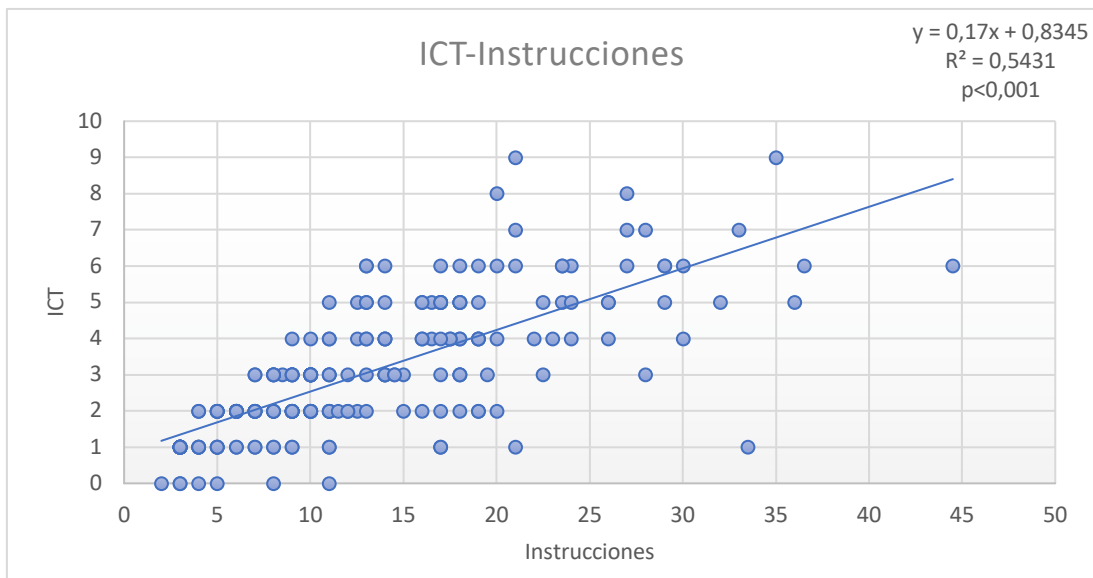


Figura 14. Asociación entre el valor del índice de complejidad total y los diferentes apartados que lo componen.

Por último, en el caso del ICT, al analizar la relación entre este índice y sus diferentes componentes (forma farmacéutica, posología e instrucciones) también se observó una tendencia lineal positiva. Dicha relación resultó ser estadísticamente significativa para los 3 ámbitos de análisis ($p < 0,001$).

Considerando la influencia del patrón de polifarmacia en la complejidad farmacoterapéutica, el valor de ICT y el de ICMC, fue diferente en pacientes con patrón cardiometabólico respecto a COPD y mixto ($p < 0,05$). Una situación que se repitió en el caso del patrón de depresión-ansiedad. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el patrón cardiometabólico y el de depresión-ansiedad.

En lo relativo a la posible relación entre el IC y los diferentes patrones de polifarmacia, se analizó este punto mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis que permite comparar una variable cuantitativa para 3 o más categorías independientes entre sí. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres patrones de polifarmacia considerados (cardiovascular, depresivo/ansiedad, otro) para el ICMC ($p=0.008$) así como para el ICT ($p=0.026$). En ambos casos, el grupo con mayor complejidad registrada fue el patrón de polifarmacia clasificado como 'otro' [19.5 (15,25-25) y 24 (20,25-31) puntos respectivamente].

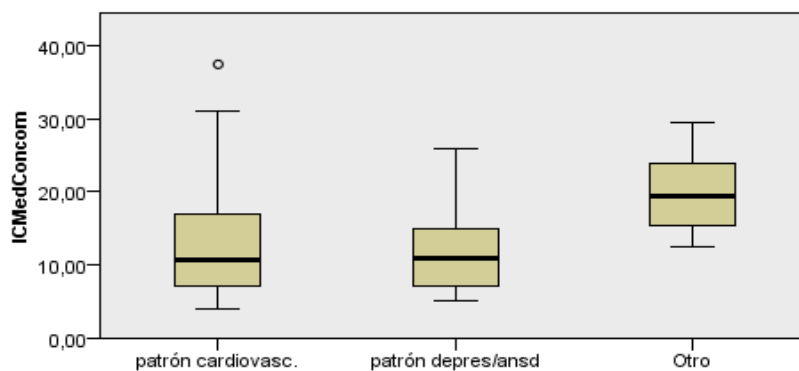


Figura 15. Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis de independencia entre la puntuación del índice de complejidad de la medicación concomitante y los diferentes patrones de polifarmacia.

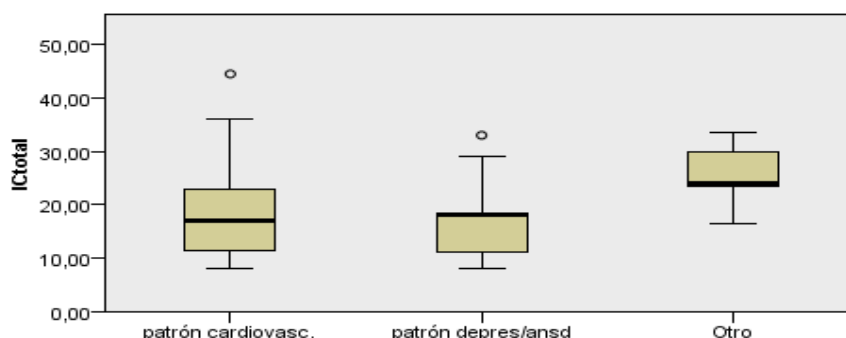


Figura 16. Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis de independencia entre la puntuación del índice de complejidad total y los diferentes patrones de polifarmacia.

La relación entre la adherencia al TAR y a la medicación concomitante y las puntuaciones obtenidas sobre la media de la complejidad farmacoterapéutica, según el patrón de multimorbilidad, se observan en las tablas 9 y 10.

Tabla 9. Relación entre la adherencia al TAR y las puntuaciones obtenidas en el Índice de Complejidad Total, según el patrón de multimorbilidad de los pacientes.

Patrón cardiometabólico		ICT		P
		<11 n (%)	>11 n (%)	
ADHERENCIA TAR	SI	38 (92,6)	40 (76,9)	<0,05
	NO	3 (7,3)	12 (23,1)	

ICT=Índice de complejidad Total

Patrón Depresivo-geriátrico		ICT		P
		<11 n (%)	>11 n (%)	
ADHERENCIA TAR	SI	5 (100)	8 (80)	ns
	NO	0 (0)	2 (20)	

ICT=Índice de complejidad Total

Patrón Otros		ICT		P
		<11 n (%)	>11 n (%)	
ADHERENCIA TAR	SI	5 (83,3)	10 (83,3)	ns
	NO	1 (16,6)	2 (16,6)	

ICT=Índice de complejidad Total

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

En el análisis de la adherencia al TAR, en el caso del patrón de multimorbilidad cardiometabólico, los pacientes con mayores puntuaciones de ICT eran menos adherentes ($p < 0,05$). Este hecho no se confirmó en el resto de patrones de multimorbilidad.

Tabla 10. Relación entre la adherencia a la medicación concomitante y las puntuaciones obtenidas en el Índice de Complejidad Total, según el patrón de multimorbilidad de los pacientes.

Patrón cardiometabólico		ICT		P
		<11 n (%)	>11 n (%)	
ADHERENCIA CONCOMITANTE	SI	16 (58,9)	21 (40,4)	ns
	NO	23 (41,0)	31 (59,6)	

ICT=Índice de complejidad Total

Patrón Depresivo-geriátrico		ICT		P
		<11 n (%)	>11 n (%)	
ADHERENCIA CONCOMITANTE	SI	3 (75)	3 (30)	0,05
	NO	1 (25)	7 (70)	

ICT=Índice de complejidad Total

Patrón Otros		ICT		P
		<11 n (%)	>11 n (%)	
ADHERENCIA CONCOMITANTE	SI	1 (14,3)	2 (18,2)	ns
	NO	6 (85,7)	9 (81,8)	

ICT=Índice de complejidad Total

En el análisis de la adherencia a la medicación concomitante, sólo en el caso del patrón de multimorbilidad depresivo-geriátrico, los pacientes con mayores puntuaciones de ICT eran menos adherentes ($p < 0,05$). Este hecho no se confirmó en el resto de los patrones de multimorbilidad.

Por último, en el análisis univariante, se relacionaron con la presencia de polifarmacia, en la población de estudio, las siguientes variables: edad, sexo femenino, número de comorbilidades, la presencia de comorbilidad cardiovascular, el número de TAR previos superior a 3, la prescripción de antiulcerosos, hipolipemiantes, fármacos del SNC, antihipertensivos, antidiabéticos y los valores del ICT, ICMC ICTAR ($P < 0,001$) (Tabla 11).

4.3 Análisis multivariante.

Respecto a las variables relacionadas con la presencia de polifarmacia, finalmente, en el análisis de OR ajustado, se identificaron al sexo femenino, la prescripción de fármacos antiulcerosos, antihipertensivo y el valor del ICT (Tabla 11).

Tabla 11 (a y b). Análisis bi y multivariante de los factores relacionados con la polifarmacia.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Tabla 11a. Análisis bivariante			
	Polifarmacia N = 127 (%)	No Polifarmacia N = 99 (%)	P*
Características demográficas			
Edad	54 (51-59)	53 (52-56)	0.013
Sexo femenino	24 (18.9)	6 (6.1)	0.005
Vía de adquisición (sexual/resto)	38/108 (35.2)	32/84 (38.1)	0.678
Hábitos de vida			
Fumador	45/97 (46.4)	23/55 (41.8)	0.586
Bebedor	26/96 (27.1)	18/63 (28.6)	0.837
Uso de drogas	7/96 (7.3)	3/60 (5)	0.570
Actividad física	5/19 (26.3)	8/12 (66.7)	0.027
Características clínicas			
Número de comorbilidades	3 (3-4)	2 (2-3)	<0.001
Índice de Charlson	2.9 (2.2-3.8)	2.2 (1.6-3.2)	<0.001
Comorbilidad Cardiovascular	48 (37.8)	8/96 (8.3)	<0.001
Tensión arterial controlada	29/34 (85.3)	19/20 (95)	0.273
Antecedentes de Riesgo cardiovascular	9/115 (7.8)	6/76 (7.9)	0.075
Características Viroinmunológicas			
Carga viral (indetectable)	104/126 (82.5)	83/95 (87.4)	0.325
Nivel de CD4 (≥ 200 cell/ml)	113 (89)	88/96 (91.7)	0.505
Control Viroinmunológico (SI)*	92 (72.4)	78 (78.8)	0.273
Características farmacoterapéuticas			
Uso previo de ritonavir a dosis plenas	4 (3.1)	3/96 (3.1)	0.992
Fecha de inicio de TAR (<2002)	73 (57.5)	44 (44.4)	0.052
Tipo de TAR (INTI)	16 (12.6)	12 (12.1)	0.914
Número de TAR Previos (>3)	25 (19.7)	9 (9.1)	0.027
Número de medicamentos concomitantes	5 (3-6)	1 (0-1)	<0.001
Protectores gástricos	56 (44.1)	4 (4)	<0.001
Hipolipemiantes	52 (40.9)	14 (14.1)	<0.001
Fármacos SNC	62 (48.8)	18 (18.2)	<0.001
Antihipertensivos	59 (46.5)	7 (7.1)	<0.001
Antidiabéticos	23 (18.1)	3 (3)	<0.001
Adherencia al TAR	102 (80.3)	83/96 (86.5)	0.227
Adherencia a la medicación concomitante	44 (34.6)	25/57 (43.9)	0.233
Índice de complejidad del TAR	5 (4-7)	4 (3-6)	<0.001
Índice de complejidad de medicación concomitante	11 (7-15)	3 (0-4)	<0.001
Índice de complejidad Total	17 (12-21)		<0.001

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Tabla 11b. Análisis multivariante.

	OR no ajustado (IC 95%)	P**	OR ajustado (IC 95%)	P**
Características demográficas				
Edad	0,96 (0,87-1,07)	0,512		
Sexo femenino	12,43 (2.25-68.47)	0,04	12.46 (2.36-65.76)	0.003
Características clínicas				
Índice de Charlson	0,95 (0,53-1,68)	0,869		
Características viroinmunológicas				
Carga Viral	1,96 (0,47-8,15)	0,351		
Nivel de CD4 (≥ 200 cell/ml)	0,69 (0,06-7,79)	0,769		

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Características farmacoterapéuticas				
Número de TAR previos (>3)	1.35 (0.29-6.18)	0.698		
Protectores gástricos	13.06 (2.91-58.53)	0.001	13.28 (3.13-56.29)	<0.001
Hipolipemiantes	2.25 (0.59-8.57)	0.232		
Fármacos SNC	2.75 (0.78-9.63)	0.113		
Antihipertensivos	21.52 (4.68-98.82)	<0.001	15.47 (4.29-55.72)	<0.001
ICT	1.68 (1.39-2.04)	<0.001	1.72 (1.44-2.05)	<0.001

ICT=Índice de Complejidad Total

*Las diferencias entre las variables cualitativas se analizaron mediante la aplicación del test de Chi-cuadrado y Chi-cuadrado de tendencia lineal. Para la comparación de variables cuantitativas, con test previo de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se aplicó la t-Student y la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney en casos de distribución no normal.

**Regresión logística binaria. La validez del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow.

4.4. Modelo relación complejidad-polifarmacia.

La curva ROC que calcula el área bajo la curva (AUC) del valor de complejidad farmacoterapéutica y que determina el mejor punto de corte para identificar polifarmacia se observa en la figura 17.

Un índice con valor de ICT de 11.25 fue el que mejor predijo la presencia de polifarmacia: AUC=0.931 (0,901-0,962); sensibilidad=77.6% y especificidad=91.8%.

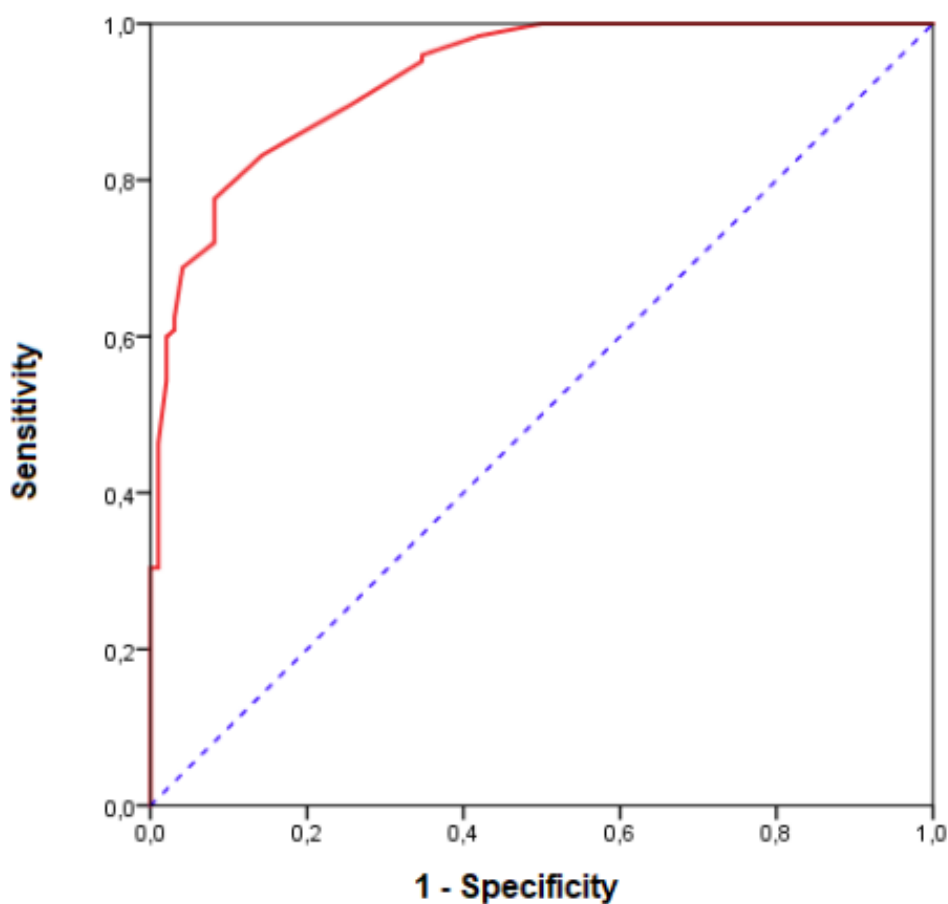


Figura 17. Curva ROC para determinar el punto de corte que relaciona polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Tabla 12. Coordenadas de la curva ROC para identificar el valor umbral de polifarmacia y su relación con la complejidad farmacoterapéutica.

Coordenadas de la curva		
Variables de resultado de prueba: ICT		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
1,000	1,000	1,000
2,500	1,000	,990
3,500	1,000	,806
4,500	1,000	,745
5,500	1,000	,633
6,500	1,000	,500
7,500	,984	,418
8,250	,960	,347
8,750	,952	,347
9,500	,896	,255
10,500	,832	,143
11,250	,776	,082
11,750	,768	,082
12,250	,744	,082
12,750	,720	,082
13,500	,688	,041
14,250	,624	,031
14,750	,608	,031
15,500	,600	,020
16,250	,560	,020
16,750	,544	,020
17,250	,464	,010
17,750	,448	,010
18,500	,360	,010
19,250	,304	,010
19,750	,304	,000
20,500	,272	,000
21,500	,240	,000
22,250	,232	,000

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

22,750	,216	,000
23,250	,208	,000
23,750	,184	,000
25,000	,160	,000
26,500	,136	,000
27,500	,112	,000
28,500	,096	,000
29,500	,072	,000
31,000	,056	,000
32,500	,048	,000
33,250	,040	,000
34,250	,032	,000
35,500	,024	,000
36,250	,016	,000
40,500	,008	,000
45,500	,000	,000

Las variables de resultado de prueba: IC Total tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El valor de corte más pequeño es el valor mínimo de prueba observado menos 1 y el valor de corte más grande es el valor máximo de prueba observado más 1. Todos los demás valores de corte son los promedios de los dos valores de prueba observados solicitados consecutivos.

ICT= Índice de Complejidad Total.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1 Principales aportaciones.

Los resultados de este estudio muestran una elevada prevalencia de polifarmacia (56,2%) entre los pacientes VIH, mayores de 50 años, atendidos en las consultas de AF del Servicio de Farmacia del Hospital de Valme, AGS Sevilla-Sur.

Los principales patrones de polifarmacia y multimorbilidad identificados fueron el cardiometabólico y el depresivo-geriátrico.

Asimismo, entre los factores relacionados con la polifarmacia en el análisis multivariante se han identificado al sexo femenino, la prescripción de antiulcerosos, antihipertensivos y el incremento del ICT.

La elevada complejidad farmacoterapéutica observada se explicó, fundamentalmente, por la complejidad de la medicación concomitante.

La adherencia al TAR de los pacientes del estudio fue elevada (83,6%). En cambio, la adherencia a la medicación concomitante fue baja (38%). Sólo el 25% de los pacientes mostraron adherencia a toda la farmacoterapia prescrita.

Un valor de ICT > 11,25 se relacionó con la presencia de polifarmacia.

5.2 Prevalencia de polifarmacia.

La prevalencia de polifarmacia observada (56,2%), se encuentra en el límite superior de lo publicado en otros estudios análogos en población VIH a nivel mundial, tanto en América (148)(149)(150)(151), África (152), Asia (153)(154), Oceanía (155), Europa (84)(130)(156), e incluso, en estudios publicados en cohortes nacionales (122)(157)(158).

Para poder contextualizar correctamente los datos de este estudio con el de otras poblaciones analizadas hay que tener en cuenta dos factores fundamentales. En primer lugar, en nuestro estudio, se consideró como polifarmacia un número de fármacos ≥ 6 (incluyendo el TAR), tal y como indican

las guías (18). Si bien, es un valor superior a lo que habitualmente otros autores consideran (5 fármacos). No existe consenso en este sentido, aunque diversos protocolos metodológicos recomiendan definir polifarmacia cuando el número de fármacos es similar al de nuestro estudio (159)(80), tanto en población VIH, como en población general.

Por otra parte, no todos los estudios publicados se realizan, exclusivamente, en población de edad avanzada (definida como superior a 50 años). En nuestro país, el estudio publicado por Gimeno-Gracia et al. (160), realizado en un población de edad similar encontró una prevalencia de polifarmacia menor (40,0%), considerando polifarmacia ≥ 5 fármacos.

Todo lo anterior subraya que la prevalencia de polifarmacia, en pacientes VIH, mayores de 50 años, en nuestro entorno, es especialmente elevada.

5.3 Patrón de polifarmacia y multimorbilidad

El patrón de polifarmacia más frecuente fue el cardiometabólico, seguido del de depresión-ansiedad. Lo que es consistente con una mayor frecuencia del patrón de multimorbilidad cardiometabólico, seguido del depresivo-geriátrico.

Los hallazgos encontrados en nuestro estudio sugieren que la polifarmacia, en esta población, podría ser consecuencia del envejecimiento acelerado, éste es el caso de la prescripción de los fármacos antihipertensivos. Pero, también, consecuencia de la propia enfermedad y de su tratamiento. Lo que ocurre con los fármacos hipolipemiantes, para tratar el impacto negativo de ciertos fármacos del TAR (161), particularmente los de generaciones previas. O, en la misma línea, el importante uso de fármacos psicótopos, debido a la alta prevalencia de patología psiquiátrica o relacionada con adicciones. Lo que es también muy frecuente en la gran mayoría de pacientes de esta edad, considerados, en muchos casos, supervivientes de la primera época del TAR(162). El importante porcentaje de pacientes con prescripciones de

fármacos antiulcerosos, especialmente inhibidores de la bomba de protones, como ocurre en nuestro estudio, ha sido previamente publicado por otros autores. Este hecho no parece tener relación directa con la infección por VIH o su tratamiento. Tampoco se ha observado que sea significativamente mayor que en la población VIH con el mismo número de fármacos prescritos de forma simultánea (149)(154).

Maggi et al. (163) describe las comorbilidades más frecuentes en la población VIH de todas las edades y como se relacionan entre sí, a modo de clusters. Los patrones más prevalentes fueron el de dislipemia-hipertensión-eventos cardiovasculares-neoplasias no definatorias de SIDA, dislipemia-hipertensión-EPOC-infección por VHB e hipertensión-infección por VHB-patología psiquiátrica-EPOC. Estos patrones son similares a los observados en nuestro estudio.

Todos estos resultados demuestran la necesidad de un reenfoque en el abordaje de las comorbilidades del paciente VIH. Es preciso pasar de un abordaje unilateral a uno más integral, que aborde esta problemática en su conjunto (164)(165)(166)(167). Del mismo modo, sería deseable comenzar a incorporar estrategias de evaluación de la fragilidad. Incluso de la denominada capacidad intrínseca. Ésta implica una valoración más exhaustiva y comprensiva de los pacientes y su entorno. Se facilita, así, la implementación de medidas individualizadas (168)(169). Este estudio, por su diseño y por la dinámica de trabajo y abordaje de los pacientes en el momento en que se realizó, tampoco pudo llevar a cabo un análisis ni de la fragilidad ni de la capacidad intrínseca de los sujetos incluidos.

Uno de los riesgos de la polifarmacia es el incremento de las interacciones farmacológicas (88)(170)(171)(172). Bien a través del citocromo P450 (por ejemplo, con el uso de benzodiazepinas, antidepresivos o estatinas) u otros mecanismos, como la absorción reducida de ciertos medicamentos antirretrovirales que requieren acidez gástrica para una absorción óptima, o, la

menos conocida, de algunos oligoelementos con los INTI (52)(51). Considerar las interacciones farmacológicas, es fundamental en el abordaje de la optimización de la farmacoterapia de estos pacientes de edad avanzada (128) (173). Algunos autores (157) señalan la elevada prevalencia de interacciones farmacológicas en éste tipo de pacientes. Lo que hace necesario redefinir el modelo de trabajo, fomentando la colaboración y comunicación entre atención especializada y primaria.

5.4 Factores relacionados con la polifarmacia.

Las variables que, en nuestro estudio, se han relacionado con la presencia de polifarmacia en población VIH mayor de 50 años han sido el sexo femenino, la prescripción simultánea de antiulcerosos, antihipertensivo y el incremento de la complejidad farmacoterapéutica.

En relación a la influencia del género en la polifarmacia, existen datos contradictorios en la literatura (174). Si bien, existe evidencia sobre la relevancia de la menopausia en el incremento de la polifarmacia (175). Por lo que sería deseable que se analizara esta relación en futuros estudios, para determinar en qué medida puede afectar el sexo a la caracterización de la polifarmacia.

Al igual que en otros estudios la medicación concomitante prescrita con mayor frecuencia en los pacientes VIH, de esta edad, es la cardiovascular (estatinas, beta-bloqueantes e IECAS) y los fármacos para alteraciones del SNC (antidepresivos, benzodiazepinas, analgésicos y terapias sustitutivas de opioides) (130)(156)(149)(155)(154)(176). En términos generales, la prevalencia de comorbilidades y de prescripción de fármacos, es particularmente mayor y se da con mayor precocidad, en población VIH respecto a la no infectada (130)(177)(129).

5.5 Análisis de la complejidad farmacoterapéutica.

Nuestros resultados muestran como la complejidad farmacoterapéutica es elevada y se debe fundamentalmente al peso de la medicación concomitante, más que al propio TAR. Se ha observado ya, un descenso progresivo en la complejidad del TAR, en los últimos años. Existen nuevas estrategias de simplificación STR. Particularmente aquellas que incluyen fármacos INTI, con un demostrado mejor perfil de interacciones (26)(178) (179). Queda, sin embargo, todavía por determinar la influencia en la complejidad farmacoterapéutica de las liberaciones “long-acting” de administración intramuscular, si finalmente se comercializan (180). Este tipo de formas farmacéuticas son particularmente interesantes, ya que en nuestro estudio se demuestra la relación de la complejidad del TAR y dos de los componentes del IC la posología y las instrucciones de administración. No ocurrió así con la forma farmacéutica, por cuanto, todos los fármacos y combinaciones disponibles son en forma de comprimidos.

Nuestros datos están en la línea de lo publicado por Metz et al. (106), que observó también la medicación concomitante como la principal contribuyente a ICT.

Pocos autores, analizan la complejidad farmacoterapéutica asociada al tratamiento en el paciente VIH. Zhou et al. (90) observan una mediana de 8 medicamentos prescritos (IQR: 6–11), 8 formas farmacéuticas (IQR: 5–15), 3 (IQR: 2–5) de antirretrovirales y 5 (IQR: 3–12,5) de medicación concomitante. La duración del tiempo en tratamiento con antirretrovirales (por cada dos años en tratamiento) y poseer tres o más comorbilidades se asociaban significativamente a una mayor carga posológica (más de 10 formas farmacéuticas al día). En esta línea, Cuzin et al., observó un 71% de medicación concomitante en población VIH de edad avanzada (133).

Krentz et al. (181) mostró como las pautas posológicas del TAR con el tiempo, se han simplificado, pasando a ser la medicación concomitante la

causante de la complejidad farmacoterapéutica. En esta línea, las estrategias de TAR también se han visto afectadas por la aparición de la polifarmacia. El estudio de Guaraldi et al. demostró como las estrategias STR son menos prescritas en aquellos pacientes con prescripción simultánea de varios fármacos concomitantes, debido, entre otros factores, a la posibilidad de interacciones (84). La cohorte GEPPPO, en Italia, también ha comunicado como el TAR en pacientes VIH de edad mayor edad se ven determinados por la presencia o no, en los sujetos, de polifarmacia (79).

La dificultad técnica del cálculo no automatizado del valor de ICT, como actualmente se realiza y se elaboró para este estudio, una vez superada, podría ayudar a implantar de una manera más extensiva el cálculo de la complejidad farmacoterapéutica en la práctica habitual.

5.6 Análisis de la adherencia.

En nuestro estudio observamos que la adherencia al TAR fue elevada. Sin embargo, fue especialmente baja para la medicación concomitante. De hecho, solo un 25% de los pacientes fue adherente a toda la farmacoterapia prescrita. Esto podría manifestar una priorización en la toma de fármacos por los propios sujetos, siendo más adherentes a aquellos que consideran de mayor importancia o que suponen un mayor riesgo vital a corto plazo (113).

Por otra parte, la relación entre la adherencia y la complejidad del tratamiento también puede verse afectado por otros factores, como la presencia de depresión o el deterioro cognitivo (182)(183)(184), muy presentes tanto en nuestros patrones de polifarmacia como de morbilidad.

No obstante, hay que tener en cuenta, que, en nuestro estudio, los criterios de adherencia incluyen dos métodos de medida (registros y cuestionario específico), tal y como recomiendan las guías (63)(138). Por tanto, para ser considerado adherente a toda la farmacoterapia se necesita cumplir correctamente, con los 4 métodos de medición simultáneamente.

Sin duda alguna, resulta fundamental encontrar nuevos escenarios de mejora de la medición y caracterización de la adherencia en un escenario de individuos VIH+ envejecidos y con comorbilidades y prescripciones concomitantes al TAR, ya que las herramientas disponibles no están diseñadas ni validadas para este tipo de población (185). Igualmente, es necesario desarrollar nuevas herramientas de valoración integral de la adherencia, ya que, en la actualidad, las que se disponen (SMAQ, MMAS, registros) están diseñadas y validadas en entornos de prescripción diferentes al actual, más cercanos al inicio de siglo.

Por todo ello, es fundamental implementar estrategias de mejora de la adherencia a la medicación concomitante, basadas en una visión integral de la farmacoterapia y de los objetivos a conseguir, en cada momento, con cada paciente.

5.7 Polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica: implicaciones para el abordaje del paciente VIH mayor de 50 años.

Nuestro estudio demuestra la estrecha relación entre la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica. Además, proporciona un valor umbral para el índice de complejidad (>11.25), a partir del cual detectar la presencia de polifarmacia.

Otros autores demuestran la influencia de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica, sobre los efectos adversos, empeoramiento de las condiciones clínicas y hospitalizaciones (186)(187) (188). En esta línea Justice et al. (149), en un estudio desarrollado tanto en sujetos VIH como en individuos no infectados, con características demográficas similares, mostró que la polifarmacia se relacionaba con un aumento del riesgo de ingreso hospitalario del 47%, existiendo una asociación entre el número de fármacos prescritos y la

hospitalización, de manera que, por cada nueva prescripción, el riesgo se incrementaba en un 8%.

La “carga colinérgica” es otro de los problemas que puede ocasionar la polifarmacia. Es producida por la utilización de un determinado grupo de fármacos, de diferentes familias y para distintas indicaciones clínicas. Se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos, generalmente relacionados con el deterioro cognitivo y funcional (189). Esta elevada carga colinérgica incrementa el declive funcional especialmente en personas mayores (190) (184). En población VIH, la carga colinérgica es significativamente mayor a la población no-VIH. Los antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas son las familias de fármacos mayormente implicados (191)(192)(193).

Por otra parte, el envejecimiento acelerado en el paciente VIH, que tiene como consecuencia la aparición de comorbilidades y la consiguiente polifarmacia y las posibles interacciones, junto con, por otro lado, el deterioro fisiológico natural que se produce en un paciente de edad avanzada, con los consiguientes cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos, puede derivar en la aparición de la denominada MIP. Esto tiene, como consecuencia, el aumento del riesgo de efectos adversos, deterioro cognitivo, caídas, morbilidad y hospitalizaciones. Toda esta situación en conjunto, ha sido denominada como la “triada iatrogénica” por algunos autores (194)(195)(196). Sin embargo, para que ello ocurra es fundamental tener en cuenta el elemento fundamental de la adherencia a la farmacoterapia, en su totalidad. Dada la relación expresada entre complejidad y adherencia, es necesario disponer de elementos que valoren no solo la complejidad calculada, sino también la percibida por los pacientes, ya que se ha visto que existen diferencias entre ambos elementos y esto puede tener una relación determinante con la adherencia a la farmacoterapia (197).

Reducir la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica, ajustar dosis, detectar interacciones, van a ser actividades prioritarias para el cuidado del individuo con infección por VIH de edad avanzada en el presente y futuro próximo (133)(134). Algunos autores incluso, van más allá, planteando que, dado el creciente y preocupante problema de la polifarmacia en el paciente VIH y la incorporación a la práctica rutinaria de nuevos conceptos asociados, es necesario desarrollar e implementar nuevos sistemas de ayuda a la prescripción informatizada, análisis matemáticos y estadísticos, incluso inteligencia artificial para conocer con mayor profundidad esta problemática y realizar un nuevo abordaje de la misma, más predictivo y menos reactivo (198). Mientras llega este enfoque que, aun considerándolo oportuno, tardará en estar disponible de forma masiva en los entornos especializados de atención al paciente VIH, es posible llevar a cabo una estrategia igualmente útil y más accesible, a corto plazo, y de forma generalizada. Esta no es otra que el abordaje de la desprescripción (199) (200)(201). Una intervención multidisciplinar que ya se ha llevado con éxito en población no VIH, pero que en este tipo de individuos aún no hay mucha evidencia disponible (202). Gracias a la experiencia acumulada en población general, se ha acumulado una gran cantidad de datos y experiencias para asesorar a los equipos de trabajo multidisciplinarios sobre la prescripción y el inicio de fármacos en población de edad avanzada. Pero sigue existiendo un importante desconocimiento sobre la disminución y/o cancelación de la denominada PIM, manteniendo, en todo momento, la seguridad y la efectividad terapéutica (203). Por todo ello, la decisión de realizar un proceso de desprescripción suele verse obstaculizada por la escasez de metodologías y algoritmos que den seguridad al proceso (204). Se asume que estamos ante un procedimiento complejo, en el que hay que tener en cuenta, además, efectos negativos derivados de la retirada de los fármacos, como la abstinencia, rebrote de síntomas ya controlados y cambio en el perfil de interacciones (205). A todo esto, habría que añadir, además, la perspectiva del paciente y su relación con los profesionales sanitarios que le cuidan, ya que este abordaje no es el que habitualmente está acostumbrado (96). Sin embargo, existen experiencias que

indican que las intervenciones son seguras, factibles y, generalmente, efectivas (206). Aunque las metodologías utilizadas en la población general son heterogéneas y es necesario un mayor rigor al respecto, los datos actualmente disponibles hablan de que las estrategias de desprescripción mejoran la calidad de vida y la satisfacción del paciente. Sin embargo, no parecen contribuir a disminuir el número de consultas y hospitalizaciones (207).

Actualmente, en España, disponemos de la primera guía elaborada al respecto, específicamente para pacientes VIH (202). La misma sienta las bases para llevar a cabo futuros proyectos de investigación y reenfoques asistenciales para incorporar esta metodología de una forma estandarizada y masiva. De forma general, los pacientes de edad avanzada, frágiles o con expectativas de vida limitadas (VACS>25), polimedicados y con mayor riesgo global de no conseguir los objetivos farmacoterapéuticos (nivel 1 del modelo de estratificación de la SEFH) serían los candidatos prioritarios para llevar a cabo este tipo de estrategias. Añadir, a estos criterios, el valor umbral del ICT determinado en nuestro estudio, permitiría seleccionar a aquellos candidatos que necesitan de una estrategia más intensiva.

5.8 Polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica: Implicaciones para la Atención Farmacéutica.

Los resultados de nuestro estudio que han permitido conocer la prevalencia de polifarmacia y los factores relacionados con la misma, determinar la adherencia, tanto a nivel integral, como a nivel particular respecto al TAR y a la medicación concomitante y, por último, relacionar la polifarmacia con la complejidad farmacoterapéutica van en la línea del desarrollo del nuevo enfoque de la AF expuesto en el modelo CMO y el Documento de Barbate.

En primer lugar, porque proporciona una herramienta para la individualización farmacoterapéutica de los pacientes. Disponer del conocimiento de las características de los pacientes, tanto desde el punto de

vista clínico, como farmacoterapéutico, permite individualizar la atención a los pacientes, tal y como indica el pilar de “capacidad” del modelo CMO. Por otro lado, porque proporciona una visión integral de toda la farmacoterapia. Lo que permitirá trabajar con los pacientes el alcance de sus objetivos individuales, desde un punto de vista dinámico en el tiempo. En ese elemento, el trabajo de entrevista motivacional será fundamental, muy en la línea del pilar de “motivación”. Disponer de una herramienta que relacione ambos factores puede permitir mejorar aún más si cabe, los modelos de selección y estratificación de pacientes, así como las intervenciones a llevar a cabo para cada tipología de sujeto. El objetivo a corto plazo es mejorar la adherencia de toda la farmacoterapia. Por último, la nueva aportación de valor que supone la incorporación de esta información dentro de los equipos multidisciplinares de atención al paciente VIH, permitirá diseñar e implementar estrategias de mejora intra e interniveles asistenciales. También se hace protagonista al paciente, al hacerlo más participe de la toma de decisiones para optimizar su farmacoterapia y para solucionar incidencias a la misma, en tiempo real o tiempo útil, como define el pilar de “oportunidad” del modelo de AF. Todo ello redundará, además, en el reenfoque profesional orientado hacia una atención no ya solo multidisciplinar sino, sobre todo, multidimensional.

Este reenfoque sanitario, promueve un nuevo modelo de atención y prestación de servicios que fomenta el bienestar de los pacientes y no solo la supervivencia de los mismos (208)(209). Los desafíos a los que nos vamos a enfrentar en la década de los 20 irán más allá del mero control viroinmunológico. Por todo ello, es necesario integrar de una manera conjunta todas las necesidades de atención al paciente VIH, abordar la complejidad clínica y farmacoterapéutica, disminuir la discriminación y el aislamiento de los pacientes VIH de edad avanzada y aumentar nuevas formas de participación de los pacientes dentro del modelo sanitario. De esa manera, se avanzará hasta alcanzar un envejecimiento saludable en el paciente VIH.

Por tanto, nuestros resultados abundan en un cambio de orientación profesional para el farmacéutico especialista en lo que corresponde a la AF. Para ello necesita evolucionar desde su concepción de experto en el medicamento hacia un planteamiento de experto en la relación del paciente con su farmacoterapia. Para ello, igualmente se debe evolucionar en la estrategia de integración en los equipos de trabajo, desde el abordaje multidisciplinar hacia la participación y aportación multidimensional.

5.9 Limitaciones.

Aunque el diseño del estudio transversal es el más adecuado para determinar la prevalencia de polifarmacia, presenta limitaciones para establecer relaciones de causalidad por su carácter atemporal. Sin embargo, esto no resta validez a los resultados aquí obtenidos que sirven como hipótesis de trabajo para futuras líneas de investigación en torno a los resultados obtenidos.

Otra posible limitación radica en que podríamos infraestimar la prevalencia de polifarmacia, ya que no se incluyó en su valor, ni en la determinación de la complejidad farmacoterapéutica, la medicación no considerada crónica o estable (inferior a 60 días de prescripción) o la denominada OTC (medicación de venta libre o sin receta) o de uso esporádico o recomendada en la farmacia comunitaria para dolencias leves o síntomas menores. No obstante, creemos que este elemento, por su escasa limitación temporal, no produce un efecto relevante y mantenido ni en la polifarmacia ni en la complejidad y que, por tanto, no permite extraer relaciones al efecto, motivo por el cual se desestimó su incorporación en el proyecto.

5.10 Futuras líneas de investigación.

Una vez incorporado a la práctica asistencial, el umbral definido para identificar la relación polifarmacia-complejidad farmacoterapéutica puede servir de base para llevar a cabo futuros estudios de investigación que permitan demostrar los beneficios en resultados en salud, calidad de vida y experiencia del paciente de una estrategia que implique la individualización de la asistencia sanitaria y el seguimiento más estrecho y exhaustivo para pacientes que obtengan un valor superior a 11,25 frente al resto.

Otra de las posibles líneas de investigación a desarrollar deberá orientarse a cómo la polifarmacia y el aumento de la complejidad pueden interferir en la consecución de resultados en salud en los pacientes, particularmente en aquellos pacientes con mayor deterioro cognitivo y con prescripción de anticolinérgicos.

La posibilidad de disponer del umbral identificado permitirá también avanzar en la investigación, sobre pacientes de edad avanzada, de cómo estrategias multidimensionales de aplicación del modelo CMO de AF pueden ayudar a los pacientes a optimizar la farmacoterapia y mejorar los resultados en salud y la experiencia, controlando la presencia de comorbilidades y los factores de riesgo asociados.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH mayores de 50 años, en tratamiento antirretroviral del Hospital de Valme es muy elevada.
2. Los patrones más comunes de polifarmacia son el cardiovascular y el depresivo-ansiedad.
3. El patrón más común de multimorbilidad es el cardiometabólico y el depresivo-geriátrico.
4. Los factores relacionados con la presencia de polifarmacia en la población analizada son el sexo femenino, la prescripción de antiulcerosos y antihipertensivos y el valor del ICT.
5. La adherencia en los pacientes VIH mayores de 50 años es muy elevada al TAR pero no a la calculada para la medicación concomitante. Solo una cuarta parte de los pacientes fue considerado adherente a toda la farmacoterapia prescrita.
6. La complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH mayores de 50 años es muy elevada y se debe, fundamentalmente, a la aportación al valor total de los fármacos concomitante prescritos, en lugar de al TAR.
7. La complejidad farmacoterapéutica total y la de la medicación concomitante se relacionan significativamente con los 3 elementos de valoración del índice (forma farmacéutica, posología e instrucciones) y sólo se asocia a posología e instrucciones, en el caso del TAR.
8. Se ha definido, por primera vez, un valor umbral de índice de complejidad farmacoterapéutica que se asocia a la presencia de polifarmacia. Este valor puede ser apropiado, en la práctica diaria, para identificar pacientes candidatos a un seguimiento más intensivo y estrecho, una AF individualizada y estrategias multidisciplinares y multidimensionales de optimización de la farmacoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men: Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency. N Engl J Med [Internet]. 1981 Dec 10 [cited 2020 Mar 26];305(24):1425–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272109>
2. Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-lymphotropic retroviruses. Nature [Internet]. 1985 [cited 2020 Mar 26];317(6036):395–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2413364>
3. Conte JE. Infection with human immunodeficiency virus in the hospital: Epidemiology, infection control, and biosafety considerations [Internet]. Vol. 105, Annals of Internal Medicine. 1986 [cited 2020 Mar 26]. p. 730–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3532895>
4. van der Graaf M, Diepersloot RJ. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV/HTLV-III/LAV): a review. Infection [Internet]. [cited 2020 Mar 26];14(5):203–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3539811>
5. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Rev Investig Clin. 2004 Mar;56(2):126–9.
6. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science (80-). 1984;225(4664):840–2.
7. Alcami J. [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ALCAMI+J+AND+2011>
8. Delgado R. Características virológicas del VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(1):58–65.
9. infoSIDA | Información sobre el tratamiento y los ensayos clínicos del VIH/SIDA [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://infosida.nih.gov/>
10. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker LJ. Pathogenesis of HIV infection: What the virus spares is as important as what it destroys. Nat Med [Internet]. 2006 Mar [cited 2020 Mar 26];12(3):289–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16520776>
11. Gougeon ML. To kill or be killed: How HIV exhausts the immune system.

- Cell Death Differ [Internet]. 2005 Aug [cited 2020 Mar 26];12:845–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15832178>
12. Dion ML, Poulin JF, Bordi R, Sylvestre M, Corsini R, Kettaf N, et al. HIV infection rapidly induces and maintains a substantial suppression of thymocyte proliferation. *Immunity* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Mar 26];21(6):757–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15589165>
 13. 90-90-90: Tratamiento para todos | ONUSIDA [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.unaids.org/es/resources/909090>
 14. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2018. Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH. Registro nacional de casos de SIDA. Dirección General de Salud pública, calidad e innovación. Sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica.
 15. Monitoreo Global del Sida 2020 | ONUSIDA [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.unaids.org/es/global-aids-monitoring>
 16. Guaraldi G, Zona S, Silva AR, Menozzi M, Dolci G, Milic J, et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. *PLoS One* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Mar 30];14(2):e0212283. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30763363>
 17. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2010 Nov [cited 2020 Mar 26];28(9):583–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20541845>
 18. Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). (Noviembre 2015) [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-de-edad-avanzada-y-VIH.pdf>.
 19. Antinori A, Johnson M, Moreno S, Yazdanpanah Y, Rockstroh JK. Report of a European Working Group on late presentation with HIV infection: Recommendations and regional variation [Internet]. Vol. 15, *Antiviral Therapy*. 2010 [cited 2020 Mar 26]. p. 31–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20442459>
 20. GESIDA Tratamiento antirretroviral en el adulto con infección por VIH. [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/borradores/>

21. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jun 1;75(2):211–8.
22. Manji H. Neuropathy in HIV infection. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2000 Oct [cited 2020 Mar 30];13(5):589–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11073368>
23. Moyle GJ, Gazzard BG. The role of stavudine in the management of adults with HIV infection. *Antivir Ther* [Internet]. 1997 Dec [cited 2020 Mar 30];2(4):207–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327440>
24. Ficha técnica nevirapina [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81164/FT_81164.html
25. Ficha técnica efavirenz [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99110009/FT_99110009.html
26. Ficha técnica rilpivirina [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99110009/FT_99110009.html
27. Ficha técnica etravirina [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08468002/FT_08468002.html
28. Colombier M-A, Molina J-M. Doravirine. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Jul;13(4):308–14.
29. Wang Y, De Clercq E, Li G. Current and emerging non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for HIV-1 treatment. Vol. 15, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd; 2019. p. 813–29.
30. Aguilera A, Álvarez M, Luis Blanco J, Deltoro M, Llibre Hospital Germans Trias Pujol JM, Carmen de Mendoza B, et al. Guía de resistencia a los antirretrovirales. Actualización 2019. Red Iris.
31. Ficha técnica ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07430001/FT_07430001.html
32. Van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med* [Internet]. 2004 Oct [cited 2020 Mar 26];1(1):064–74. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15526045>

33. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2011 Jul 16 [cited 2020 Mar 26];378(9787):238–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763936>
34. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2011 Jul 16 [cited 2020 Mar 26];378(9787):229–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763935>
35. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2020 Mar 26];14(3):81–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23835510>
36. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: Final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2013 May 1 [cited 2020 Mar 26];63(1):77–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412015>
37. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* [Internet]. 2012 Jun 30 [cited 2020 Mar 30];379(9835):2439–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748591>
38. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2020 Mar 30];71(5):530–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627107>
39. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-

- Josses MA, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: Week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet]. 2015 Dec 15 [cited 2020 Mar 26];70(5):515–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26262777>
40. Ficha técnica ritonavir [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/96016005/FT_96016005.html
 41. Ficha técnica lopinavir/ritonavir [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172008/FT_01172008.html
 42. Ficha técnica atazanavir [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161091017/FT_1161091017.html
 43. Ficha técnica tipranavir [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05315001/FT_05315001.html
 44. Ficha técnica darunavir [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106380007/FT_106380007.html
 45. Ficha técnica fosamprenavir [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04282001/FT_04282001.html
 46. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Mar 26];14(1):49–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088336>
 47. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A Randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):461–71.
 48. Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* [Internet]. 2014 Jun 28 [cited 2020 Mar 26];383(9936):2222–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24698485>
 49. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-

- naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis* [Internet]. 2013 Jul [cited 2020 Mar 26];208(1):32–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23532097>
50. Orkin C, Eron JJ, Rockstroh J, Podzamczer D, Esser S, Vandekerckhove L, et al. Week 96 results of a phase 3 trial of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide in treatment-naive HIV-1 patients. *AIDS*. 2020 Apr;34(5):707–18.
 51. Ficha técnica raltegravir [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107436006/FT_107436006.html
 52. Ficha técnica dolutegravir [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113892001/FT_113892001.html
 53. CHMP. Genvoya, INN-Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (as fumarate).
 54. Ficha técnica TRIUMEQ [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114940001/FT_114940001.html
 55. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017 Nov 1;4(11):e486–94.
 56. Brogan AJ, Davis AE, Goodwin B. Short-term cost analysis of raltegravir versus atazanavir + ritonavir or darunavir + ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection in the United States. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Mar 30];13(8):e0203293. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30161205>
 57. Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Mccomsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the Metabolic Effects of Ritonavir-Boosted Darunavir or Atazanavir Versus Raltegravir, and the Impact of Ritonavir Plasma Exposure: ACTG 5257. 2015;
 58. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Mar 30];16(1):43–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26538525>
 59. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob*

- Chemother [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 26];72(6):1752–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28333231>
60. Ficha tecnica enfuvirtida [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03252001/FT_03252001.html
61. Gutiérrez F, Carlos Rodríguez J, García F, Poveda E. Methods for determination of HIV tropism and their clinical use. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Mar 30];29(SUPPL. 5):45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22305669>
62. Fadel H, Temesgen Z. Maraviroc [Internet]. Vol. 43, *Drugs of Today*. 2007 [cited 2020 Mar 30]. p. 749–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174962>
63. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Legislación - Sobre actividades generales [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/legislacion/asistenciaGeneral/home.htm>
64. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology [Internet]. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019 [cited 2020 Mar 30]. p. 787–805. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31395145>
65. Silva BF, Peixoto GML, da Luz SR, de Moraes SMF, Peres SB. Adverse effects of chronic treatment with the Main subclasses of highly active antiretroviral therapy: a systematic review [Internet]. Vol. 20, *HIV Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2019 [cited 2020 Mar 30]. p. 429–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31006976>
66. Common Side Effects of HIV Medicines. *Am Fam Physician* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2020 Mar 30];96(3):Online. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28762698>
67. Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, et al. Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV*. 2018 Jun 1;5(6):e291–300.
68. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Cozzi Lepri A, et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: Results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001 Jan 26;15(2):185–94.
69. Delgado O, Codina C. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica. Available from <http://www.sefh.es>

70. Ficha técnica TRIZIVIR [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/100156004/FT_100156004.html
71. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. Vol. 13, Expert Opinion on Drug Safety. 2014. p. 57–65.
72. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson P V., Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. J Am Med Assoc [Internet]. 2005 Mar 16 [cited 2020 Mar 26];293(11):1348–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15769968>
73. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. Int J Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2007 Dec [cited 2020 Mar 26];45(12):643–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184532>
74. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. Ann Pharmacother [Internet]. 2013 Nov [cited 2020 Mar 26];47(11):1429–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285760>
75. Morillo Verdugo R, Polo R, Knobel H. Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: https://www.sefh.es/fh/194_11441esp20200703.pdf
76. Moulis F, Moulis G, Balardy L, Gérard S, Sourdet S, Rougé-Bugat ME, et al. Searching for a polypharmacy threshold associated with frailty [Internet]. Vol. 16, Journal of the American Medical Directors Association. Elsevier Inc.; 2015 [cited 2020 Mar 26]. p. 259–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25548031>
77. Moluis F, Moluis G, Balardy L, Gerard S, Monstratuc F, Sourdet. S, et al. Exposure to atropinic drugs and frailty status. J Am Med Dir Assoc [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 26];16(3):253–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L601042373>
78. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar 1;56(3):M146–57.
79. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPO cohort study. J

- Antimicrob Chemother [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 26];72(10):2961. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29091220>
80. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012 Sep;65(9):989–95.
81. Franconi I, Theou O, Wallace L, Malagoli A, Mussini C, Rockwood K, et al. Construct validation of a Frailty Index, an HIV Index and a Protective Index from a clinical HIV database. *PLoS One*. 2018 Oct 1;13(10).
82. Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Barton SE, Costagliola D, Dedes N, del Amo Valero J, et al. Beyond viral suppression of HIV - the new quality of life frontier [Internet]. Vol. 14, *BMC Medicine*. BioMed Central Ltd.; 2016 [cited 2020 Apr 2]. p. 94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27334606>
83. Guaraldi G, Francesco D De, Malagoli A, Zona S, Franconi I, Santoro A, et al. Compression of frailty in adults living with HIV. *BMC Geriatr*. 2019 Aug 22;19(1).
84. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 26];72(2):511–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834193>
85. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Mar 26];53(11):1120–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998278>
86. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2014 Dec 15 [cited 2020 Mar 26];59(12):1787–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182245>
87. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study.[Erratum appears in *Lancet Infect Dis*. 2015 Sep;15(9):998; PMID: 26333319]. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 26];15(7):810–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medc&AN=26070969>

88. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107–11. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107–11.
89. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med [Internet].* 2013 Oct [cited 2020 Mar 26];28(10):1302–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23605401>
90. Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total daily pill burden in HIV-infected patients in the Southern United States. *AIDS Patient Care STDS [Internet].* 2014 Jun 1 [cited 2020 Mar 26];28(6):311–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24901464>
91. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. In: *American Journal of Health-System Pharmacy.* American Society of Health-Systems Pharmacy; 2011. p. 1148–52.
92. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing [Internet].* 2015 Mar [cited 2020 Mar 26];44(2):213–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25324330>
93. Fick D, Semla T, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, DuBeau CE, et al. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Vol. 60, *Journal of the American Geriatrics Society.* 2012. p. 616–31.
94. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy [Internet].* 2017 Dec 1 [cited 2020 Mar 26];37(12):1498–506. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29023938>
95. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA - J Am Med Assoc [Internet].* 2013 Apr 3 [cited 2020 Mar 26];309(13):1397–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23549585>
96. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications [Internet]. Vol. 36, *International Journal of Clinical Pharmacy.* Kluwer Academic Publishers; 2014 [cited 2020 Mar 26]. p. 26–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24242974>
97. Dearing ME, Bowles S, Isenor J, Kits O, Kouladjian O'Donnell L, Neville H,

- et al. Pharmacist-led intervention to improve medication use in older inpatients using the Drug Burden Index: A study protocol for a before/after intervention with a retrospective control group and multiple case analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 26];10(2):e035656. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32086361>
98. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs and Aging* [Internet]. 2009 [cited 2020 Mar 26];26(12):1039–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929031>
99. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls - A qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr*. 2016 Jan 15;16(1).
100. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Couteur D Le, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. Vol. 175, *JAMA Internal Medicine*. American Medical Association; 2015. p. 827–34.
101. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy [Internet]. Vol. 6, *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2015 [cited 2020 Mar 26]. p. 212–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26668713>
102. Bemben NM. Deprescribing: An Application to Medication Management in Older Adults. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 Mar 26];36(7):774–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27263530>
103. Morillo-Verdugo R, Ramos Blanco JR, Abdel-kader Martín L, Alvarez-De Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient [Internet]. Vol. 42, *Farmacia Hospitalaria*. Grupo Aula Medica S.L.; 2018 [cited 2020 Mar 25]. p. 120–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730983>
104. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood L V., Roby G, et al. The antiretroviral regimen complexity index: A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Aug;45(5):535–44.
105. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair K V., et al. Patient-Level Medication Regimen Complexity Across Populations With Chronic Disease. *Clin Ther* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Mar 26];35(4):385–398.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23541707>
106. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level

- Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2014 Sep [cited 2020 Mar 26];48(9):1129–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24939633>
107. Jimenez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. *INCOFAR Project. Farm Hosp.* 2016;40(2).
 108. Calvo Cidoncha E, Gonzalez Bueno J, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfecting patients. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 27];21(2):153–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L604634789%5Cnhttp://ak7rt6cb3z.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=10834087&id=doi:&atitle=Influence+of+treatment+complexity+on+adherence+and+incidence+of+blips+in+HIV%2FHCV>
 109. Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-Based Interventions to Improve Medication Adherence in Older Adults Prescribed Polypharmacy: A Systematic Review [Internet]. Vol. 34, *Drugs and Aging*. Springer International Publishing; 2017 [cited 2020 Mar 26]. p. 97–113. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025725>
 110. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2020 Mar 26];65(4):747–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27991653>
 111. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* [Internet]. 2009 Jan 26 [cited 2020 Mar 26];338(7689):a3172. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171560>
 112. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: Polypharmacy [Internet]. Vol. 30, *Drugs and Aging*. 2013 [cited 2020 Mar 26]. p. 613–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23740523>
 113. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González C V., Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(8):844–50.
 114. Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. [Status of the structure, process and outcomes of pharmaceutical care to HIV patient in Spain. Origen study].

- Farm Hosp [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2020 Mar 30];38(2):89–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24669892>
115. Proyecto Mapex [Internet]. [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.sefh.es/mapex/index.php>
116. Morillo-Verdugo R, Saez De La Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: Look deeper, looking away. *Farm Hosp*. 2015;39(4).
117. Calleja Hernández MÁ, Morillo-Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 26]. Available from: www.euromedice.net
118. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés M de las A, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 13];44(4):158–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646347/>
119. Morillo-Verdugo R, Ángel Calleja-Hernández M, De Las M, Robustillo-Cortés A, Luis Poveda-Andrés J, De Trabajo Documento De Barbate G. Una nueva definición y reenfoque de la Atención Farmacéutica: el documento de Barbate. *Farm Hosp*. 2020;44(4):158-62.
120. Proyecto MAPEX: Marco Estratégico en Telefarmacia. 2020 Available from: <https://www.sefh.es>.
121. Morillo-Verdugo R, Margusino Framinan L, Monte-Boquet E, Morell A, Barreda D, Rey XM, et al. Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for Its Implementation and Development. *Farm Hosp* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 13];44(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646349/>
122. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired-Turlán V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* [Internet]. 2016 Aug 24 [cited 2020 Mar 26];11:1149–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27616883>
123. Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges ÁH, Edwards S, Duvivier C, Stephan C, et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS* [Internet]. 2018 Oct 23 [cited 2020 Mar 30];32(16):2405–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30134296>
124. Erlandson KM, Karris MY. HIV and Aging: Reconsidering the Approach to Management of Comorbidities [Internet]. Vol. 33, *Infectious Disease Clinics*

- of North America. W.B. Saunders; 2019 [cited 2020 Mar 30]. p. 769–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31395144>
125. Knobel H, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Palacios R, et al. Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Mar 30];37(6):373–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30389268>
126. Estrada V, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutiérrez F, Knobel H, Palacios R, et al. Risk of cardiovascular disease in patients with HIV infection undergoing antiretroviral therapy. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2020 Mar 30]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31690452>
127. Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, et al. HIV infection and aging. Vol. 12, *AIDS Reviews*. 2010. p. 218–30.
128. Halloran MO, Boyle C, Kehoe B, Bagkeris E, Mallon P, Post FA, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in older and younger people living with HIV: The POPPY study. *Antivir Ther* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30];24(3):193–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700636>
129. Kong AM, Pozen A, Anastos K, Kelvin EA, Nash D. Non-HIV comorbid conditions and polypharmacy among people living with HIV age 65 or older compared with HIV-negative individuals age 65 or older in the United States: A retrospective claims-based analysis. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2020 Mar 30];33(3):93–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844304>
130. Ware D, Palella FJ, Chew KW, Reuel Friedman M, D'Souza G, Ho K, et al. Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016 [Internet]. Vol. 13, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2018 [cited 2020 Mar 30]. p. e0203890. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30204807>
131. Mata-Marín JA, Martínez-Osio MH, Arroyo-Anduiza CI, Berrospe-Silva MDLÁ, Chaparro-Sánchez A, Cruz-Grajales I, et al. Comorbidities and polypharmacy among HIV-positive patients aged 50 years and over: A case-control study. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2020 Mar 30];12(1):556. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31481133>
132. Freedman SF, Johnston C, Faragon JJ, Siegler EL, Del Carmen T. Older HIV-infected adults: complex patients (III)—polypharmacy [Internet]. Vol.

- 10, *European Geriatric Medicine*. Springer International Publishing; 2019 [cited 2020 Mar 30]. p. 199–211. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31983932>
133. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and poly medication drive treatment optimization? *HIV Med* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2020 Mar 26];18(6):395–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28858437>
134. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population [Internet]. Vol. 8, *Clinical Interventions in Aging*. 2013 [cited 2020 Mar 26]. p. 749–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818773>
135. Guía de referencia rápida para abordar el abuso del alcohol. [Internet] [cited 2020 Mar 26]. Available from: <https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2016/07/abuso-alcohol.pdf>
136. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: Unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 20 [cited 2020 Mar 30];8(12):e84967. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24376858>
137. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-García E, Esteban C, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 Apr 2];50(11):918–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27371950>
138. Polo R, Knobel H, Morillo R, Arazo P, Blanch J. Plan Nacional sobre el SIDA Tragsatec Rosa Badía Marta Cobos T. Documento de consenso PNS-GESIDA-SEFH para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero-2020) [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA_GESIDA_febrero_2020_Adherencia.pdf
139. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA study. *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):605–13.
140. ICD-9 - International Classification of Diseases, Ninth Revision [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9.htm>
141. Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hancoco-Saavedra J, Poblador-Plou B, Van Den Akker M. Multimorbidity patterns: A systematic review

- [Internet]. Vol. 67, Journal of Clinical Epidemiology. 2014 [cited 2020 Mar 30]. p. 254–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24472295>
142. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
143. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
144. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74.
145. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Medidas del rendimiento de modelos de predicción y marcadores pronósticos: evaluación de las predicciones y clasificaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Sep 1;64(9):788–94.
146. Declaración de Helsinki – WMA – The World Medical Association [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>
147. BOE.es - Documento consolidado BOE-A-1999-23750 [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1999-23750>
148. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *AIDS Care* [Internet]. 2015 Dec 2 [cited 2020 Mar 31];27(12):1443–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26608408>
149. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelman EJ, Akgün KM, Gibert CL, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS* [Internet]. 2018 Mar 27 [cited 2020 Mar 31];32(6):739–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29543653>
150. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2020 Mar 31];30(1):11–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26544766>
151. Harmon JL, McGee KS. Addressing Polypharmacy in Older Adults Living With HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Mar 31];30(1):73–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30586084>

152. Ssonko M, Stanaway F, Mayanja HK, Namuleme T, Cumming R, Kyalimpa JL, et al. Polypharmacy among HIV positive older adults on anti-retroviral therapy attending an urban clinic in Uganda. *BMC Geriatr* [Internet]. 2018 May 29 [cited 2020 Mar 31];18(1):125. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29843635>
153. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Greater burden of chronic comorbidities and co-medications among people living with HIV versus people without HIV in Japan: A hospital claims database study. *J Infect Chemother* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2020 Mar 31];25(2):89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30396821>
154. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: A cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2020 Mar 31];8(6):e019985. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29903786>
155. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2020 Mar 31];32(1):35–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29135584>
156. Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2020 Mar 31];16(9):583–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26331609>
157. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019 Aug 20 [cited 2020 Mar 31]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31428770>
158. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Erratum: Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population (*Farmacia Hospitalaria* (2017) 41:5 (618-624)) [Internet]. Vol. 41, *Farmacia Hospitalaria*. Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria; 2017 [cited 2020 Mar 31]. p. 700. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29112499>
159. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. Vol. 17, *BMC Geriatrics*. BioMed Central Ltd.; 2017.
160. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Rabanaque-Hernandez MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+

- patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2020 Mar 30];16(3):117–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25978302>
161. Cunha J da. Impact of antiretroviral therapy on lipid metabolism of human immunodeficiency virus-infected patients: Old and new drugs. *World J Virol* [Internet]. 2015 May 12 [cited 2020 Mar 31];4(2):56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25964872>
162. Chaponda M, Aldhouse N, Kroes M, Wild L, Robinson C, Smith A. Systematic review of the prevalence of psychiatric illness and sleep disturbance as co-morbidities of HIV infection in the UK [Internet]. Vol. 29, *International Journal of STD and AIDS*. SAGE Publications Ltd; 2018 [cited 2020 Mar 31]. p. 704–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29393007>
163. Maggi P, Santoro CR, Nofri M, Ricci E, De Gennaro N, Bellacosa C, et al. Clusterization of co-morbidities and multi-morbidities among persons living with HIV: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2019 Jun 25;19(1).
164. Costagliola D. Demographics of HIV and aging [Internet]. Vol. 9, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [cited 2020 Mar 31]. p. 294–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24824889>
165. Hawkins KL, Brown TT, Margolick JB, Erlandson KM. Geriatric syndromes: New frontiers in HIV and sarcopenia. *AIDS*. 2017 Jun 1;31:S137–46.
166. Brown TT, Guaraldi G. Multimorbidity and Burden of Disease. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr* [Internet]. 2016 [cited 2020 Mar 31];42:59–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27875824>
167. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 3;66(8):1230–8.
168. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud OMS 2015. [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. <https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>.
169. Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med* [Internet]. 2019 Jun 18 [cited 2020 Apr 2];6:133. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31275941>
170. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2020 Mar 31];51(5):365–72.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28367698>

171. Hughes CA, Tseng A, Cooper R. Managing drug interactions in HIV-infected adults with comorbid illness [Internet]. Vol. 187, CMAJ. Canadian Medical Association; 2015 [cited 2020 Mar 31]. p. 36–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25225224>
172. Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. Vol. 10, Expert Review of Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 1329–52.
173. Hastain N V, Santana A, Schafer JJ. The Incidence and Severity of Drug Interactions Before and After Antiretroviral Therapy Simplification in Treatment-Experienced Patients With HIV Infection. Ann Pharmacother [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2020 Mar 31];54(1):36–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31364373>
174. Focà E, Magro P, Guaraldi G, Riva A, Cattelan AM, de Socio GV, et al. Elderly HIV-positive women: A gender-based analysis from the Multicenter Italian “GEPO” Cohort. PLoS One [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 11];14(10):e0222225. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31622347>
175. Blanco JR, Barrio I, Ramalle-Gómara E, Beltran MI, Ibarra V, Metola L, et al. Gender differences for frailty in HIV-infected patients on stable antiretroviral therapy and with an undetectable viral load. PLoS One [Internet]. 2019 May 1 [cited 2020 Apr 11];14(5):e0215764. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31071105>
176. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: A cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. BMC Geriatr. 2018 Apr 20;18(1).
177. Guaraldi G, Zona S, Brothers TD, Carli F, Stentarelli C, Dolci G, et al. Aging with HIV vs. HIV seroconversion at older age: A diverse population with distinct comorbidity profiles. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4).
178. Ficha tecnica DOVATO [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191370001/FT_1191370001.html
179. Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Almeida-González C V, Morillo-Verdugo R. [Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice]. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2017 Dec [cited 2020 Mar 25];30(6):429–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29115368>
180. Rial-Crestelo D, Pinto-Martínez A, Pulido F. Cabotegravir and rilpivirine for

the treatment of HIV. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020;

181. Krentz HB, Cosman I, Lee K, Ming JM, Gill MJ. Pill burden in HIV infection: 20 Years of experience. *Antivir Ther [Internet].* 2012 [cited 2020 Apr 1];17(5):833–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22358155>
182. Kumar V, Encinosa W. Effects of antidepressant treatment on antiretroviral regimen adherence among depressed HIV-infected patients. *Psychiatr Q.* 2009 Sep;80(3):131–41.
183. Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, et al. Medication adherence among HIV+ adults: Effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology.* 2002 Dec 24;59(12):1944–50.
184. Underwood J, De Francesco D, Post FA, Vera JH, Williams I, Boffito M, et al. Associations between cognitive impairment and patient-reported measures of physical/mental functioning in older people living with HIV. *HIV Med.* 2017 May 1;18(5):363–9.
185. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS [Internet].* 2012 Jul 31 [cited 2020 Apr 1];26(SUPPL.1):S39-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22781176>
186. Alves-Conceição V, Rocha KSS, Silva FVN, Silva ROS, Silva DT da, Lyra-Jr DP de. Medication Regimen Complexity Measured by MRCI: A Systematic Review to Identify Health Outcomes. Vol. 52, *Annals of Pharmacotherapy.* SAGE Publications Inc.; 2018. p. 1117–34.
187. Alves-Conceição V, Rocha KSS, Silva FVN, Silva R de OS, Cerqueira-Santos S, Nunes MAP, et al. Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 54, *Annals of Pharmacotherapy.* SAGE Publications Inc.; 2020 [cited 2020 Apr 2]. p. 301–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31718244>
188. Robustillo Cortés MA, Morillo Verdugo R, Fernández E, Pavon Plata A, Monje Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp [Internet].* 2017 Jul 1 [cited 2020 Mar 25];41(4):518–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28683703>
189. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain - How well is it Measured? Vol. 114, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology.* 2014. p. 151–9.

190. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. In: *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001. p. 11–4.
191. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. Vol. 62, *Journal of the American Geriatrics Society*. Blackwell Publishing Inc.; 2014. p. 447–53.
192. Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Mar 26];42(1):1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29306305>
193. Mazzitelli M, Milinkovic A, Pereira B, Palmer J, Tong T, Asboe D, et al. Polypharmacy and evaluation of anticholinergic risk in a cohort of elderly people living with HIV. *AIDS* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2020 Apr 1];33(15):2439–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31764110>
194. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, Leite ICG, Lucchetti G. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm*. 2017 Aug 1;39(4):818–25.
195. EACS 2019 Guidelines [Internet]. [cited 2020 Mar 31]. Available from: <http://www.eacsociety.org>
196. Guaraldi G, Pintassilgo I, Milic J, Mussini C. Managing antiretroviral therapy in the elderly HIV patient [Internet]. Vol. 11, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd; 2018 [cited 2020 Mar 31]. p. 1171–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30444968>
197. Manzano-García M, Serrano-Giménez R, Robustillo-Cortés MA, Morillo-Verdugo R. Concordancia entre la complejidad farmacoterapéutica calculada y la percibida por los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2019 Jan 1;43(1):31–5.
198. Edelman EJ, Rentsch CT, Justice AC. Polypharmacy in HIV: Recent insights and future directions [Internet]. Vol. 15, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020 [cited 2020 Apr 1]. p. 126–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31833963>
199. Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy [Internet]. Vol. 23, *Journal of the International AIDS Society*. John Wiley and Sons Inc.; 2020 [cited 2020 Mar 31]. p. e25449. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32011104>

200. Marzolini C, Livio F. Prescribing issues in elderly individuals living with HIV [Internet]. Vol. 12, Expert Review of Clinical Pharmacology. Taylor and Francis Ltd; 2019 [cited 2020 Mar 31]. p. 643–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31155978>
201. Blanco JR, Morillo-Verdugo R, Abril V, Escobar I, Bernal E, Folguera C, et al. Deprescribing of non-antiretroviral therapy in HIV-infected patients [Internet]. Vol. 76, European Journal of Clinical Pharmacology. Springer; 2020 [cited 2020 Apr 1]. p. 305–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31865412>
202. Blanco JR Morillo-Verdugo R. Desprescripción farmacologica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH [Internet]. [cited 2020 Apr 1]. Available from: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf
203. Hortal Carmona J, Aguilar Cruz I, Parrilla Ruiz F. [A prudent deprescription model]. Med Clin (Barc) [Internet]. 2015 Apr 20 [cited 2020 Apr 1];144(8):362–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24792173>
204. Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, Mannucci PM, Franchi C, Tettamanti M, et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. Int J Clin Pharm. 2016 Apr 1;38(2):454–61.
205. Poots AJ, Jubraj B, Barnett NL. Education around deprescribing: “Spread and embed” the story so far [Internet]. Vol. 24, European Journal of Hospital Pharmacy . BMJ Publishing Group; 2017 [cited 2020 Apr 1]. p. 7–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31156890>
206. Thillainadesan J, Gnjidic D, Green S, Hilmer SN. Impact of Deprescribing Interventions in Older Hospitalised Patients on Prescribing and Clinical Outcomes: A Systematic Review of Randomised Trials. Vol. 35, Drugs and Aging. Springer International Publishing; 2018. p. 303–19.
207. Pruskowski JA, Springer S, Thorpe CT, Klein-Fedyshin M, Handler SM. Does Deprescribing Improve Quality of Life? A Systematic Review of the Literature [Internet]. Vol. 36, Drugs and Aging. Adis; 2019 [cited 2020 Apr 1]. p. 1097–110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31598908>
208. Safreed-Harmon K, Anderson J, Azzopardi-Muscat N, Behrens GMN, d’Arminio Monforte A, Davidovich U, et al. Reorienting health systems to care for people with HIV beyond viral suppression [Internet]. Vol. 6, The Lancet HIV. Elsevier Ltd; 2019 [cited 2020 Apr 2]. p. e869–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31776099>

209. Kall M, Marcellin F, Harding R, Lazarus J V., Carrieri P. Patient-reported outcomes to enhance person-centred HIV care [Internet]. Vol. 7, The Lancet HIV. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2020 Apr 2]. p. e59–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31776101>
210. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. Clin Infect Dis [Internet]. 2011 Dec [cited 2020 Apr 1];53(11):1130–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21998280>
211. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2017 [cited 2020 Mar 31];72(2):511–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834193>
212. Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés M de las A, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV Positive Patients. Ann Pharmacother [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Mar 25];52(9):862–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29592537>

ANEXOS

8. ANEXOS

ANEXO 1. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica al Pacientes VIH y/o VHC.

Tipología de variable	Variable	Descripción	Peso
Variables demográficas	Edad	Paciente 18-30 años (paciente Naïve)	3
		Paciente > 50 años	4
	Embarazo	Paciente embarazada	
	Nivel educativo ⁽¹⁾	Sin estudios	3
Variables sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional	Hábitos de vida no saludables	Consumo de drogas y/o de alcohol superior a 17 UBE/sem en mujeres y >28 UBE/sem en hombres ^{(2) (20)} <i>A modo informativo se registrará si el paciente: a) está parado; b) está jubilado; c) Está de baja; d) tiene carga doméstica</i>	2
		El paciente tiene desórdenes mentales o conductuales no transitorios, con una puntuación > 10 en el cuestionario PHQ-9 (Patients Health Questionnaires, detecta presencia de depresión/ansiedad) ^{(3) (3)} <i>A modo informativo se registrará la puntuación del PHQ - 9</i>	2
	Desórdenes mentales, deterioro cognitivo y dependencia funcional <i>Puntuación máxima de la variable: 4</i>	El paciente está en tratamiento con algún medicamento de los grupos N05, N06 Y N07B que corresponden a: antipsicóticos, ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, psicoestimulantes, antidecencia y medicamentos para los desórdenes adictivos. <i>A modo informativo se registrará el medicamento</i>	4
		Deterioro cognitivo: <i>Cuestionario de Pfeiffer</i> ⁽⁴⁾	Leve deterioro cognitivo
	Deterioro cognitivo moderado	2	

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

		<i>*A modo informativo se registrará la puntuación del Cuestionario de Pfeiffer</i>	Importante deterioro cognitivo	4
		Dependencia funcional: <i>Índice de Katz (Categorías C-G y otros)</i> ⁽⁸⁾ <i>*A modo informativo se registrará el Índice de Katz</i>		2
	Factores relacionados con el trato paciente profesional ⁽⁶⁾	El paciente ha mostrado en los últimos 6 meses desconfianza, hostilidad, vergüenza, temor e. adv., baja percepción de autoeficacia, insatisfacción con la At. Sanitaria, bajo grado de conocimiento enf/tto, incomprensión del tto o barrera idiomática.		2
	Soporte social y condiciones socioeconómicas ⁽⁷⁾	Paciente sin domicilio fijo o sin soporte social o familiar (teniendo o no dependencia funcional) o con condiciones socioeconómicas que pueden provocar que no mantenga o se administre el medicamento en las condiciones de salubridad y conservación adecuadas o mantenimiento de condiciones de vida saludables (alimentación, etc.)		3
Clínicas y de utilización de servicios sanitarios	Pluripatología/comorbilidades ⁽⁸⁾	El paciente presenta dos o más enfermedades crónicas con especial complejidad o comorbilidad: <ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad CV ● HTA ● DM ● Síndrome metabólico ● Cirrosis hepática ● Enfermedad renal crónica ● Deterioro neurocognitivo ● Osteoporosis y fracturas óseas ● Bronquitis crónica ● Tumores no definitorios de SIDA ● Fragilidad <i>*A modo informativo se registrarán las manifestaciones extrahepáticas, tanto si están incluidas en el listado anterior o no</i>		3
	Coinfección <i>coinfección con HB</i>	VHC SIN tratamiento		2
		VHC CON tratamiento		4

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

	Situación analítica/VACS ⁽⁹⁾	CD4 <200/μL	2
		Paciente con TAR de más de 6 meses y carga viral plasmática > 1.000 copias en la última analítica	4
		Índice VACS ≥ 25 <i>*A modo informativo registrará el valor del índice de VACS</i>	3
	Riesgo de mortalidad CV aterosclerótica ⁽¹⁰⁾	Riesgo estimado de mortalidad CV aterosclerótica en 10 años > 5% ó paciente fumador y con colesterol > 200 mg/Dl <i>*A modo informativo registrará si Paciente fumador y/o paciente con colesterol > 20 mg/Dl</i>	3
	Número de hospitalizaciones ⁽¹¹⁾	El paciente ha tenido al menos un ingreso en los últimos 6 meses	3
	Polimedicación	El paciente toma más de 6 fármacos (incluyendo TAR) ⁽¹²⁾	4
	Riesgo de la medicación	El paciente toma algún medicamento incluido en el listado del ISMP ⁽¹³⁾ <i>*A modo informativo se registrarán los medicamentos</i>	2
	Interacciones del tratamiento ⁽¹⁴⁾ <i>Puntuación máxima de la variable: 4</i> <i>*A modo informativo se registrarán las interacciones</i>	1 interacción potencial que requiera monitorización de algún parámetro (ej. TA, niveles plasmáticos de algún fármaco) o modificación de la dosis. Potential interaction: may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration”	2
		≥ 2 interacciones potenciales que requieran monitorización de algún parámetro (ej. TA, niveles plasmáticos de algún fármaco) o modificación de la dosis. Potential interaction: may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration”	4
		Coadministraciones no recomendadas “These drugs should not be coadministered”	4
		Interacción no documentada en las bases de datos (Liverpool, Medscape, Lexicomp, Micromedex, Ficha técnica, etc.)	2
	Cambios en el régimen regular de la medicación ⁽¹⁵⁾	El paciente ha sufrido cambios en el régimen de la medicación en los últimos 4-6 meses	3

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

	Inicio de tratamiento	El paciente ha comenzado TAR hace menos de < 6 meses	3
	Sospecha de PRM	Existe evidencia de que el paciente padece o puede padecer PRM mediante la utilización de la aplicación <i>PREDICTOR</i> ⁽¹⁶⁾ (<i>resultado: riesgo elevado</i>) <i>*A modo informativo se registrará el valor de Predictor</i>	4
	Adherencia	< 90% según las dispensaciones realizadas en los últimos 6 meses o abandono previo de un TAR <i>*A modo informativo se registrará el % de Adherencia</i>	4
	Índice de complejidad ⁽¹⁷⁾	5 según el http://indicedecomplejidad.com/ <i>*A modo informativo se registrará el Índice de complejidad</i>	4
	Satisfacción al TAR	< 7, mediante el empleo de una escala EVA de 0-10 (no satisfecho- muy satisfecho) <i>*A modo informativo se registrará el valor de satisfacción al TAR</i>	2

Detalle de superíndices del anexo 1.

Referencia 1. Nivel educativo.

(1) *Fuente:* Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Yébenes Cortés M, Casado Gómez MA. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS. FarmHosp. 2014;38(4):291-299.

Referencia 2. Consumo alcohólico de riesgo.

(2) UBE = Unidad de Bebida Estándar (1UBE = 10g de alcohol puro = 1 caña de cerveza o 1 vaso pequeño de vino).

- Mujeres > 17 UBE/semana.
- Hombres > 28 UBE/semana.

Fuente: Guía de referencia rápida para abordar el abuso de alcohol. Grupo de Educación Sanitaria y Promoción de la Salud del PAPPS. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, 2005.

Referencia 3. Desórdenes mentales.

(3) El paciente tiene desórdenes mentales o conductuales no transitorios.

Para detectar la presencia de depresión/ansiedad utilización del cuestionario PHQ-9 (Patients Health Questionnaires) o paciente en tratamiento con algún medicamento de los códigos ATC: N05, N06 Y N07B.

Fuentes:

a) Robert L. Spitzer, Janet B.W. Williams, Kurt Kroenke et al. PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9. Pfizer Inc.

b) Díez-Quevedo C. et al. Validation and Utility of the Patient Health Questionnaire in Diagnosing Mental Disorders in 1003 General Hospital Spanish In patients. *Psychosom Med.* 2001;63(4):679-86. <http://www.communitycarenc.com/media/tool-resource-files/phq-9-screening-and-diagnosis-spanish.pdf>

Referencia 4. Deterioro cognitivo.

4. Utilización del cuestionario de Pfeiffer.

Referencia 5. Dependencia funcional.

5. Utilización del cuestionario índice de Katz.

6. *Fuente 4 y 5:* cuestionario de Pfeiffer y cuestionario índice de Katz: Programa de atención a enfermos crónicos dependientes. Escalas de valoración funcional y cognitiva. <http://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/09/docs/Ciudadano/InformacionEstadisticaSanitaria/InformacionSanitaria/ANEXO+IX+ESCALA+DE+VALORACION+FUNCIONAL+Y+COGNITIVA.PDF>

Referencia 6. Soporte social y condiciones socioeconómicas.

7. *Fuente:* Jacob A. Udell et al. Living Alone and Cardiovascular Risk in Outpatients at Risk of or With Atherothrombosis. *Arch Intern Med.* 2012;172(14):1086-1095.

Referencia 7. Factores relacionados con el trato paciente-profesional.

(7) Si el paciente ha mostrado en los últimos 6 meses desconfianza, hostilidad, vergüenza, temor, efectos adversos, baja percepción de autoeficacia, insatisfacción con la atención sanitaria, bajo grado de conocimiento de la enfermedad o del tratamiento, incompreensión del tratamiento o barrera idiomática.

Fuentes:

a) Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (actualización junio de 2008). Knobel H, Polo R, Escobar I.

b) 5º Seminario de Atención Farmacéutica. Novedades en adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR). Dra. Nuria Muñoz Muñoz, Farmacéutica adjunta, Hospital Universitario Puerta del Mar Cádiz.

- c. Wei-Ti C, Wantland D, Reid P, Corless IB, Eller LS, et al. (2013) Engagement with Health Care Providers Affects Self- Efficacy, Self-Esteem, Medication Adherence and Quality of Life in People Living with HIV. J AIDS Clin Res 4: 256. doi: 10.4172/21556113.1000256.

Referencia 8. Pluripatología/ comorbilidades.

(8) El paciente presenta dos o más enfermedades crónicas con especial complejidad o comorbilidad:

- Enfermedad CV.
- HTA.
- DM.
- Síndrome metabólico.
- Cirrosis hepática.
- Enfermedad renal crónica.
- Deterioro neurocognitivo.
- Osteoporosis y fracturas óseas.
- Bronquitis crónica.
- Tumores no definitivos de SIDA.
- Fragilidad.

Fuentes:

- a) Tseng A. et al. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV Positive Patients. *Annals of Pharmacotherapy* 47(11) 1429–1439.
- b) Schouten J. et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* (2014) 59 (12): 1787-1797 first published online September 2, 2014.
- c) Ollero M, Álvarez TM, Barón FB, Bernabeu M, Codina A, Fernández A, et al. *Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico.* 2ª Ed. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2007. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/pluri.pdf>
- d. Vicente Estrada. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Comorbilidades en el paciente VIH. Presente y futuro de la asistencia al paciente VIH. Jornadas 2014 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas, Madrid 24 y 25 abril 2014.

Referencia 9. Situación analítica/VACS.

(9) Situación analítica: Fuente: Clasificación de la infección por el VIH y criterios de SIDA del CDC (Centros para el control de las Enfermedades Infecciosas de EEUU), 1993.

Riesgo de mortalidad: empleando el índice de VACS. Veterans Aging Cohort Study Risk Index (VACS Index). Herramienta disponible en: <http://vacs.med.yale.edu/IC/>

Fuentes:

a) Tate JP, Justice AC, Hughes MD, Bonnet F, ReissP, Mocroft A, et al. An internationally generalizable risk index for mortality after one year of antiretroviral therapy. AIDS 2013;27(4):563-72.

b) Justice AC, Modur SP, Tate JP, Althoff KN, Jacobson LP, Gebo KA, et al. Predictive accuracy of the Veterans Aging Cohort Study index for mortality with HIV infection: a North American cross cohort analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2013;62(2):149-63.
<http://www.vacohort.org/welcome/vacsindexinfo.aspx>

Referencia 10. Riesgo de mortalidad cardiovascular aterosclerótica.

(10) Riesgo estimado de mortalidad CV aterosclerótica en 10 años > 5% ó paciente fumador y con colesterol > 200 mg/dL.

Tabla de riesgo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation): estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total del suero y el tabaquismo actual. HeartScore® es la versión electrónica e interactiva de esta tabla. Herramienta disponible en <https://escol.escardio.org/HeartScore3/Login.aspx?ReturnUrl=/HeartScore3/default.aspx?model=spain-castillan&model=spaincastillan> (es necesario registrarse):

Fuente: Sans S et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60(5):476-85.

Referencia 11. El paciente ha tenido al menos un ingreso en los últimos 6 meses.

(11) Fuente: Development of a new predictive model for poly pathological patients. The PROFUND index. Eur J Intern Med 2011; 22:311-317 y consenso alcanzado por la SEFH.

Referencia 12. Polimedicación.

(12) Paciente en tratamiento con más de 6 fármacos (incluyendo el TAR).

Fuente: Kim H-A, Shin J-Y, Kim M-H, Park B-J (2014) Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Korean Elderly. Plo ONE 9(6):e98043. doi:10.1371/journal.pone.0098043.

Referencia 13. Listado del ISMP español de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos.

(13) El paciente toma algún medicamento incluido en el listado del ISMP español de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. Fuente: ISMP-España. Boletín nº 38 (Octubre 2014)

Grupos terapéuticos:

- Antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina).
- Anticoagulantes orales.
- Antiepilépticos de estrecho margen (carbamazepina, fenitoína y valpróico).
- Antiinflamatorios no esteroideos.
- Antipsicóticos.
- Benzodiacepinas y análogos.
- β -Bloqueantes adrenérgicos.
- Citostáticosorales.
- Corticosteroides largo plazo (≥ 3 meses).
- Diuréticos del asa.
- Hipoglucemiantes orales.
- Inmunosupresores.
- Insulinas.
- Opioides.

Medicamentos específicos:

- Amiodarona/dronedarona.
- Digoxina.
- Espironolactona/eplerenona.
- Metotrexato oral (uso no oncológico).

Referencia 14. Interacciones del tratamiento.

(14) Interacciones:

1) Emplear la aplicación de la Universidad de Liverpool: <http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>

2) Otras bases de datos sobre interacciones: Lexicomp, Micromedex o Medscape.

3. Emplear la vía de metabolización del fármaco.

Referencia 15. Cambios en el régimen regular de la medicación.

15. *Fuente:* Implementing and evaluating a parallel post- discharge Home Medicine Review(HMR) Model. Sólo se incluyen aquellos medicamentos que se toman diariamente durante un periodo igual a superior a 3 meses.

Referencia 16. Sospecha de PRM (Problema Relacionado con la Medicación).

16. Existe evidencia de que el paciente padece o puede padecer un PRM mediante la utilización de la aplicación PREDICTOR. Herramienta disponible en: <http://estudiopredictor.sefh.es/index.html>

Fuente: Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharm. 2007;48:5-17.

Referencia 17. Índice de complejidad del TAR.

17. Herramienta disponible en: <http://indicedecomplejidad.com/>

Fuentes:

a) Martin S. et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Aug 15;45(5):535-44.

b) The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. Am J Health-Syst Pharm. 2011;

68:1148-52.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Anexo 2. Interfaz de la herramienta web del calculo de la complejidad farmacoterapéutica según Medication Regimen Complexity Index e instrucciones de cumplimentación.

ID: 52	Dosage Form: 12	Report 1: Score Summary	Prev ID	Next ID
Type: Other Rx	Frequency: 25.5	Report 2: Special Notes	Prev Type	Next Type
Med Count: 15	Directions: 6	Report 3: Cohort Summary	Delete Current Record	
Blank Freqs: 2	Total Score: 43.5	Open Directions		

Section A - Dosage Forms				
<input checked="" type="checkbox"/> Capsule/Tab:	<input type="checkbox"/> Paints/Solns:	<input checked="" type="checkbox"/> Nasal Spray:	<input type="checkbox"/> Dialysate:	
<input type="checkbox"/> Gargle:	<input type="checkbox"/> Pastes:	<input type="checkbox"/> Accuhalers:	<input type="checkbox"/> Enemas:	
<input type="checkbox"/> Gums:	<input type="checkbox"/> Patches:	<input type="checkbox"/> Aerolizers:	<input checked="" type="checkbox"/> Inj. Prefilled:	
<input checked="" type="checkbox"/> Liquids:	<input type="checkbox"/> Sprays:	<input checked="" type="checkbox"/> Metered Dose:	<input type="checkbox"/> Inj. Amp/Vial:	
<input type="checkbox"/> Powders:	<input type="checkbox"/> Ear Drops:	<input type="checkbox"/> Nebulizer:	<input type="checkbox"/> Pessaries:	
<input type="checkbox"/> Sublingual:	<input type="checkbox"/> Eye Drops:	<input type="checkbox"/> Oxygen:	<input type="checkbox"/> Analgesia:	
<input type="checkbox"/> Creams:	<input type="checkbox"/> Eye Gels:	<input type="checkbox"/> Turbuhalers:	<input type="checkbox"/> Suppositories:	
<input type="checkbox"/> Dressings:	<input type="checkbox"/> Nasal Drops:	<input type="checkbox"/> OtherDPIs:	<input type="checkbox"/> Vaginal:	

Special Notes
id0900
Record: 1 of 3 No Filter Search

<http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCTool.aspx>

Sección A: forma farmacéutica

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Section B - Dosage Frequency

Once Daily:	<input type="text" value="5"/>	-	+	Q12H:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Q2H:	<input type="text" value="0"/>	-	+
Once Daily PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Q12H PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Q2H PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+
Twice Daily:	<input type="text" value="3"/>	-	+	Q8H:	<input type="text" value="0"/>	-	+	PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+
Twice Daily PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Q8H PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Alternate Days:	<input type="text" value="0"/>	-	+
Three Times Daily:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Q6H:	<input type="text" value="0"/>	-	+	OxygenPRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+
Three Times Daily PRN:	<input type="text" value="1"/>	-	+	Q6H PRN:	<input type="text" value="2"/>	-	+	Oxygen < 15: hrs	<input type="text" value="0"/>	-	+
Four Times Daily:	<input type="text" value="2"/>	-	+	Q4H:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Oxygen < 15 hrs:	<input type="text" value="0"/>	-	+
Four Times Daily PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+	Q4H PRN:	<input type="text" value="0"/>	-	+				

<http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCTool.aspx>

Sección B: posología

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Section C - Additional Directions

Break/crush tablet:	<input type="text" value="0"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>	Take at specified time:	<input type="text" value="1"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>	Take/use as directed:	<input type="text" value="0"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>
Dissolve tablet/powder:	<input type="text" value="0"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>	Relation to food:	<input type="text" value="2"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>	Tapering/increasing:	<input type="text" value="0"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>
Multiple units at once:	<input type="text" value="2"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>	Take with spec fluid:	<input type="text" value="0"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>	Alternating dose:	<input type="text" value="0"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>
Variable dose:	<input type="text" value="1"/>	<input type="button" value="-"/>	<input type="button" value="+"/>								

<http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCTool.aspx>

Sección C: Instrucciones adicionales

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

ID: <input type="text" value="52"/> ? Type: <input type="text" value="Other Rx"/> ? Med Count: <input type="text" value="15"/> Blank Freqs: <input type="text" value="2"/> ?	Dosage Form: <input type="text" value="12"/> Frequency: <input type="text" value="25.5"/> Directions: <input type="text" value="6"/> Total Score: <input type="text" value="43.5"/>	Report 1: Score Summary Report 2: Special Notes Report 3: Cohort Summary Open Directions	Prev ID Next ID Prev Type Next Type Delete Current Record
---	--	---	---

Section A - Dosage Forms ?

<input checked="" type="checkbox"/> Capsule/Tab	<input type="checkbox"/> Paints/Solns:	<input checked="" type="checkbox"/> Nasal Spray	<input type="checkbox"/> Dialysate:
<input type="checkbox"/> Gargle:	<input type="checkbox"/> Pastes:	<input type="checkbox"/> Accuhalers:	<input type="checkbox"/> Enemas:
<input type="checkbox"/> Gums:	<input type="checkbox"/> Patches:	<input type="checkbox"/> Aerolizers:	<input checked="" type="checkbox"/> Inj. Prefilled
<input checked="" type="checkbox"/> Liquids:	<input type="checkbox"/> Sprays:	<input checked="" type="checkbox"/> Metered Dose:	<input type="checkbox"/> Inj. Amp/Vial:
<input type="checkbox"/> Powders:	<input type="checkbox"/> Ear Drops:	<input type="checkbox"/> Nebulizer:	<input type="checkbox"/> Pessaries:
<input type="checkbox"/> Sublingual:	<input type="checkbox"/> Eye Drops:	<input type="checkbox"/> Oxygen:	<input type="checkbox"/> Analgesia:
<input type="checkbox"/> Creams:	<input type="checkbox"/> Eye Gels:	<input type="checkbox"/> Turbuhalers:	<input type="checkbox"/> Suppositories:
<input type="checkbox"/> Dressings:	<input type="checkbox"/> Nasal Drops:	<input type="checkbox"/> OtherDPIS:	<input type="checkbox"/> Vaginal:

Special Notes

id0900

Record: 1 of 3 No Filter Search

Section B - Dosage Frequency ?

Once Daily: <input type="text" value="5"/> - +	Q12H: <input type="text" value="0"/> - +	Q2H: <input type="text" value="0"/> - +
Once Daily PRN: <input type="text" value="0"/> - +	Q12H PRN: <input type="text" value="0"/> - +	Q2H PRN: <input type="text" value="0"/> - +
Twice Daily: <input type="text" value="3"/> - +	Q8H: <input type="text" value="0"/> - +	PRN: <input type="text" value="0"/> - +
Twice Daily PRN: <input type="text" value="0"/> - +	Q8H PRN: <input type="text" value="0"/> - +	Alternate Days: <input type="text" value="0"/> - +
Three Times Daily: <input type="text" value="0"/> - +	Q6H: <input type="text" value="0"/> - +	OxygenPRN: <input type="text" value="0"/> - +
Three Times Daily PRN: <input type="text" value="1"/> - +	Q6H PRN: <input type="text" value="2"/> - +	Oxygen < 15: hrs: <input type="text" value="0"/> - +
Four Times Daily: <input type="text" value="2"/> - +	Q4H: <input type="text" value="0"/> - +	Oxygen < 15 hrs: <input type="text" value="0"/> - +
Four Times Daily PRN: <input type="text" value="0"/> - +	Q4H PRN: <input type="text" value="0"/> - +	

Section C - Additional Directions ?

Break/crush tablet: <input type="text" value="0"/> - +	Take at specified time: <input type="text" value="1"/> - +	Take/use as directed: <input type="text" value="0"/> - +
Dissolve tablet/powder: <input type="text" value="0"/> - +	Relation to food: <input type="text" value="2"/> - +	Tapering/increasing: <input type="text" value="0"/> - +
Multiple units at once: <input type="text" value="2"/> - +	Take with spec fluid: <input type="text" value="0"/> - +	Alternating dose: <input type="text" value="0"/> - +
Variable dose: <input type="text" value="1"/> - +		

<http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/MRCTool.aspx>

Sección D: Pantalla completa y obtención de la puntuación final.

Instrucciones adicionales. Adaptado de (137).

Índice de Complejidad del Tratamiento Farmacológico (MRCI)

Identificación del paciente:

No total de medicamentos (incluyendo medicamentos a demanda o si precisa):

El objetivo del MRCI es evaluar la complejidad del tratamiento valorando la forma farmacéutica, frecuencia de administración e instrucciones adicionales que recibe el paciente. Toda la información debe obtenerse de la prescripción médica reflejada en el tratamiento del paciente. No deben hacerse conjeturas basadas en juicios clínicos.

La escala consta de tres secciones: Formas farmacéuticas, Frecuencias de administración e Instrucciones adicionales. Complete cada sección antes de pasar a la siguiente. El resultado final está formado por la suma del valor de los tres apartados o secciones.

Si el mismo principio activo y forma farmacéutica aparece en el tratamiento más de una vez en distintas dosis (p. ej. levetiracetam 250 mg comp. en el desayuno y 500 mg comp. en la cena) se considerará como un solo medicamento

-Sección A: Formas farmacéuticas.

La sección de formas farmacéuticas solo puntúa una vez por cada forma farmacéutica diferente, aunque se repita varias veces en el tratamiento (p. ej. Acenocumarol comp. y levofloxacino comp., solo puntúa una vez por comprimidos).

-Sección B: Frecuencia de administración

En algunos casos, la frecuencia de administración se deberá calcular para adaptarse a alguna de las opciones del MRCI-E. Las pautas 1-0-1 o 1 comprimido en desayuno y otro en la cena, equivalen a "dos veces al día" y las pautas del tipo 1-1-1 o desayuno, comida y cena equivalen a "tres veces al día".

En aquellos casos donde no hay una opción que coincida con el tratamiento del paciente, deberá elegir la que más se aproxime (p. ej. seis veces al día puede considerarse como cada 4 horas).

Si una misma prescripción incluye diferentes frecuencias de administración deberán puntuar todas y cada una de ellas (p. ej. Salbutamol 2 inhalaciones 2 veces al día, repitiendo si disnea, puntuará por "Inhalador en cartucho presurizado", "Varias dosis en la misma administración", "dos veces al día", así como por "pauta si precisa").

En los casos donde la dosis/frecuencia sea opcional, elija la pauta con la menor dosis/frecuencia. (p.ej. salbutamol 1-2 inhalaciones, 2-3 veces al día, puntuará por "dosis variable" y "dos veces al día" pero no por "Varias dosis en la misma administración")

Si una misma pauta incluye medicamentos mutuamente excluyentes, cada uno de ellos puntuará en la sección de frecuencias de administración como “pauta si precisa” con la frecuencia de dosificación prescrita. (p.ej. Salbutamol inhalador o salbutamol nebulizado cada 8 horas puntuará en la sección de formas farmacéuticas como “Inhalador en cartucho presurizado” y como “nebulizador”, y además puntuará dos veces como “cada 8 horas si precisa” en la sección de frecuencias de administración).

-Sección C: Instrucciones adicionales

Las pautas que no especifiquen una hora o momento del día para su administración no puntuarán como “Administrar a una hora/momento específico”. P. ej. Pautas del tipo 1-0-1 o cada 12 horas puntuarán como “dos veces al día” y “cada 12 horas” respectivamente en la sección de frecuencias de administración, pero no como “Administrar a una hora/momento específico” en la sección de instrucciones adicionales. En cambio, un comprimido en desayuno y cena si puntuará como “Administrar a una hora/momento específico”.

“Administrar conforme indicación médica” se refiere a aquellas indicaciones o instrucciones adicionales no especificadas en el tratamiento (p. ej. acenocumarol según informe de hematología, enalapril según tratamiento habitual o insulina según glucemia). Este tipo de instrucciones no puntuaran en la sección de frecuencia de administración.

Por “escala móvil de insulina” se entiende aquellas escalas de dosis variables de insulina rápida basadas en rangos de glucemias capilares predefinidos en el tratamiento.

Aquellos medicamentos dosificados en mL o unidades no puntuarán como “varias dosis en la misma administración” (p. ej. insulina 20-0-23 UI, lactulosa 15ml al día).

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

Sección A: Formas farmacéuticas. Marque UNA UNICA VEZ el peso correspondiente a cada forma de dosificación presente en el tratamiento.

	Forma Farmacéutica	Peso
ORAL	Capsula/comprimido/Gragea	1
	Gargarismo/enjuague	2
	Chicle/comprimido para chupar/Bucodispersable	2
	Líquido	2
	Polvo/Granulado/comprimido efervescente	2
	Comprimido sublingual/Espray sublingual	2
	TOPICA	Crema/Gel/Pomada/Unguento
	Apósito	3
	Tintura/Solución tópica	2
	Pasta	3
	Parche	2
	Espray tópico	1
OFTÁLMICA, ÓTICA Y NASAL	Gotas óticas/Crema ótica/Pomada ótica	3
	Gotas oftálmicas o colirio	3
	Gel oftálmico/pomada oftálmica	3
	Gotas nasales/Crema nasal/Pomada nasal	3
	Espray nasal	2
INHALADA	Accuhaler	3
	Aerolizer	3
	Inhalador en cartucho presurizado	4
	Nebulizado	5
	Oxígeno	3
	Turbuhaler	3
	Otros dispositivos inhalados de polvo seco	3
OTRAS	Soluciones de diálisis	5
	Enema	2
	Dispositivos inyectables precargados	3
	Ampolla inyectable/vial inyectable	4
	Dispositivo intrauterino/óvulos vaginales/comprimido vaginal	3
	Bomba de analgesia controlada por paciente	2
	Supositorio	2
	Crema vaginal	2
Total sección A-forma farmacéutica		

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

Sección B: Por cada medicamento prescrito marque la casilla [] correspondiente al régimen posológico. Después, sume el número de casillas marcadas [] en cada categoría y multiplique por el peso asignado. En aquellos casos en los que no haya una opción exacta, elija la más aproximada

Frecuencia de administración	Medicamentos										Total	Peso	Peso x n° med	
Una vez al día													1	
Una vez al día si precisa													0.5	
Dos veces al día													2	
Dos veces al día si precisa													1	
Tres veces a día													3	
Tres veces al día si precisa													1.5	
Cuatro veces al día													4	
Cuatro veces al día si precisa													2	
Cada 12 h													2.5	
Cada 12 h si precisa													1.5	
Cada 8 h													3.5	
Cada 8 h si precisa													2	
Cada 6 h													4.5	
Cada 6h si precisa													2.5	
Cada 4 h													6.5	
Cada 4 h si precisa													3.5	

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

Cada 2h												12.5	
Cada 2h si precisa												6.5	
A demanda o si precisa (prn)												0.5	
En días alternos o con frecuencia menor (pej una vez a la semana)												2	
Oxigeno si precisa												1	
Oxigeno < 15 h												2	
Oxigeno > 15 h												3	
Total Sección B-Posología													

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

Sección C: Marque la casilla [] correspondiente en caso de que aparezcan instrucciones adicionales en el tratamiento. Después, sume el número de casillas marcadas [] en cada categoría y multiplíquelo por el peso asignado

Instrucciones adicionales	Medicamentos										Total	Peso	Peso x n° med	
Partir los comprimidos													1	
Disolver el comprimido (excluyendo efervescentes)													1	
Varias dosis en la misma administración (pej 2 comprimidos, 2 inhalaciones, 20 gotas etc)													1	
Dosis variable (pej 1 o 2 cápsulas)													1	
Administrar a una hora/momento específico (pej en la cena, en la comida)													1	
Instrucciones específicas referida a la la toma de alimentos (pej con la comida, antes de las comidas)													1	
Tomar con una bebida específica													1	

Anexo 3. Certificado aprobación del Comité de ética de la investigación.



SERVICIO ANDALUZ DE SALUD
CONSEJERÍA DE SALUD

ÁREA HOSPITALARIA DE VALME

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA
DE LA INVESTIGACIÓN SEVILLA SUR

**INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
SEVILLA SUR**

D^a. ANA LOZA VAZQUEZ

Presidenta del Comité de Ética de la Investigación Sevilla Sur del Hospital
Universitario de Valme de Sevilla

CERTIFICA:

Que este Comité conoce la evaluación por otro comité del siguiente estudio
EPA-OD:

- **Título:** 'Prevalencia, factores asociados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH mayores de cincuenta años' PROYECTO SEVILLA-50.
- **Código:** RAM-VIH-2015-02.
- **Promotor:** FISEVI.
- **Investigador principal en este Centro:** D. Ramón Morillo Verdugo.

Que este Comité en sesión celebrada el día 27 de enero de 2015 tuvo conocimiento de dicha evaluación y valoró la idoneidad del investigador y de sus colaboradores, la idoneidad de las instalaciones del centro y la previsión de compensaciones previstas en la memoria económica para el investigador, correspondiendo a la Dirección del Hospital de Valme valorar, en el Documento de conformidad, si la capacidad del investigador y los medios son apropiados para llevar a cabo el estudio en este centro.

Lo que firmo en Sevilla a 21 de Mayo de 2015.



Fdo.: Ana Loza Vazquez
Secretario del Comité de Ética de la
Investigación Sevilla Sur

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

Anexo 4. Conclusiones de los artículos publicados sobre la temática en investigación de la presente Tesis Doctoral en pacientes VIH.

ITEM ANALIZADO	AUTORES-AÑO (REFERENCIA)	PRINCIPALES APORTACIONES
ENVEJECIMIENTO Y FRAGILIDAD		
	Deeks et al. 2009 (111)	<p>La mortalidad en población VIH es mayor que en población no-VIH, a pesar de ir descendiendo</p> <p>Las comorbilidades no SIDA, son más prevalentes en población VIH, destacando la cardiovascular, hepática y oncológica</p>
	Blanco JR et al. 2010 (127)	<p>Es prioritario rediseñar estrategias de optimización farmacoterapéutica enfocada al paciente con infección por VIH de edad más avanzada. Resulta fundamental diseñar ensayos clínicos específicos y estudios farmacocinéticos sobre esta población.</p>
	Guaraldi G et al. 2011(85)	<p>En población VIH, tener un recuento de CD4 bajo y haber estado expuesto de forma prolongada al TAR están asociado a la presencia de mayor número de comorbilidades.</p> <p>A partir de los 50 años, la población VIH tiene la misma prevalencia de enfermedades concomitantes que la población no VIH con una edad 10 años superior.</p>
	Schouten J et al. 2014)(86)	<p>Se pone de manifiesto la influencia del permanente estado de inflamación residual presente en los individuos con infección por VIH en la aparición de enfermedades concomitantes.</p>

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

	Smit M et al. 2015 (87)	Según las estimaciones realizadas, el 80% de la población VIH, para el año 2030, tendrá dos o más comorbilidades asociadas. Se augura un importante incremento de la polifarmacia asociada y las interacciones.
	Hasse B et al. 2011 (210)	La diabetes, la osteoporosis, los problemas cardiovasculares y las neoplasias serán los mayores problemas en cuanto a comorbilidades y su manejo en el paciente VIH en esta década.
POLIFARMACIA Y NUEVOS CONCEPTOS ASOCIADOS		
	Gimeno-Gracia M et al. 2016 (122)	Para la población VIH, la presencia de fármacos IECA, estatinas, antidiabéticos, antitrombóticos y antagonistas del calcio son superiores a la población no VIH de la misma edad.
	Edelman EJ et al. 2013 (112)	Se plantea el análisis del balance beneficio-riesgo de los fármacos prescritos y la individualización y la optimización de la farmacoterapia.
	Krentz HB et al. 2012 (181)	Se pone de manifiesto el incremento de la carga posológica en población VIH, tras un importante periodo de seguimiento.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

	Nozza S et al. 2017(79)	Las características propias de la población VIH de edad avanzada, obliga a individualizar el TAR y a prescribir estrategias individualizadas y, en ocasiones, no sencillas de cumplir.
	Gleason LJ et al. 2013 (134)	Las claves de la optimización de la farmacoterapia en población VIH pasan por ajustar dosis, revisar interacciones, llevar a cabo una metodología de adecuación periódica de los tratamientos y disminuir la carga posológica.
	Marzolini C et al. 2011 (88)	Las interacciones medicamentosas están cada vez más presentes en la población VIH y van a ir incrementándose en la presente década.
	Holtzman C et al. 2013 (89)	Además de las interacciones medicamentosas, un importante porcentaje de pacientes consumen plantas medicinales y suplementos multivitamínicos, con potencial de interacción también sobre el TAR prescrito.
	Cuzin L et al. 2017 (133)	Los pacientes VIH más pretratados son los que tienen mayor riesgo de aparición de comorbilidades y polifarmacia.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

	Guaraldi G et al. 2017(211)	Las estrategias STR son menos prescritas en población VIH de edad avanzada, por el riesgo de interacciones.
	Cantudo-Cuenca MR et al. 2014 (113)	Aquellos pacientes con mayor número de fármacos prescritos, presentan una peor adherencia al TAR.
	Nachega JB et al. 2012 (185)	Resultan imprescindibles nuevos escenarios de valoración de la adherencia y la prescripción en el paciente VIH.
	McNicholl IR et al. 2017	Se identifica un 54% de prescripción potencialmente inadecuada y un 63,0% en pacientes VIH+ mayores de 50 años, utilizando los criterios STOPP y Beers respectivamente.
	Casajús-Navasal A et al. 2018	Los pacientes VIH de edad avanzada tienen mayor carga colinérgica que población no VIH, medida por diferentes escalas.
	Lopez-Centeno et al. 2019 (157)	En un estudio hecho sobre pacientes de toda una región de España, se de identificó como la polifarmacia en pacientes VIH era mayor en todas las franjas de edad, salvo para los ≥ 75 años, siendo más frecuente en las mujeres. La importante detección de interacciones contraindicadas, manifiesta la necesidad de coordinación entre la atención especializada y la primaria.
	Edelman EJ et al (2020)	Dado el creciente y preocupante problema de la polifarmacia en el paciente VIH y los nuevos conceptos asociados, es necesario incorporar análisis estadísticos y con inteligencia artificial para conocer con mayor profundidad esta problemática y realizar un nuevo abordaje de la misma.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA		
	Martin S et al. 2007 (104)	Primer índice de complejidad desarrollado. Incluye la valoración del esquema, la administración, las instrucciones previas y la preparación.
	Metz KR et al. 2014 (106)	La contribución del TAR sobre el valor del ICT es sólo de un 25% del valor total.
	Zhou S et al. 2014 (90)	El tiempo en TAR y tener más de tres comorbilidades se asocian a mayor carga posológica en población con VIH. El valor medio obtenido fue de 8 puntos.
	Jiménez Galán R et al. 2016 (107)	La complejidad farmacoterapéutica constituye un factor clave en la consecución de los objetivos de salud en pacientes VIH+ que reciben tratamiento para la dislipemia. El IC fue significativamente mayor en pacientes que no alcanzaron los valores objetivo para su tratamiento de hiperlipemia.
	Manzano M et al 2018 (212)	La complejidad farmacoterapéutica es un factor asociado a la adherencia en los pacientes VIH, siendo peor cuanto mayores son los valores de complejidad.

PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS

	Calvo-Cidoncha E et al. 2015 (108)	<p>La adición de un tratamiento frente al VHC en pacientes VIH+, aumentando su complejidad farmacoterapéutica, se asocia a mayor probabilidad de aparición de <i>blips</i> en la carga viral del VIH.</p> <p>Durante el periodo de tratamiento frente al VHC en pacientes VIH+ la adherencia al TAR disminuye.</p>
	Manzano M et al 2017 (179)	<p>La complejidad del TAR ha ido disminuyendo en los últimos años, gracias a la aparición de las denominadas estrategias STR y LDR.</p>

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL.

9.1 Publicaciones.

- **Morillo-Verdugo R**, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacoterapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp.* 2018 May 1;42(3):120-127.
- **Morillo-Verdugo R**, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Almeida González CV Prevalence of Polypharmacy and Association to Pharmacotherapy Complexity in Older HIV-Positive Patients. The Sevihlla Study. *International Journal of Aging Research*, 2019, 2:35.
- **Morillo-Verdugo R**, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Almeida González CV. Determination of a cutoff value for medication regimen complexity index to predict polypharmacy in HIV+ older patient. *Rev Esp Quimioter.* 2019 Oct;32(5)

9.2 Comunicaciones a congresos

- **Morillo Verdugo R**, Robustillo-Cortes MA, Guzmán Ramos MI, Almeida González CV Determinación del valor umbral del índice de complejidad de la farmacoterapia para la identificación del criterio de polifarmacia en pacientes VIH+. 62 Congreso SEFH-Madrid 2017.
- **Morillo Verdugo R**, Robustillo-Cortes MA, Guzmán Ramos MI, Almeida González CV. Prevalencia de polifarmacia y asociación con la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH mayores de 50 años. Estudio SEVHILLA. 62 Congreso SEFH-Madrid 2017.

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**

**PREVALENCIA, FACTORES RELACIONADOS Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA DE LA
POLIFARMACIA EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS**
