



Facultad de Farmacia

MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS SEGÚN
CRITERIOS MARC, STOPP Y PRISCUS EN UNA COHORTE
DE PACIENTES VIH+ DE EDAD AVANZADA

YOLANDA BORREGO IZQUIERDO

Curso 2020-21



Trabajo fin de Máster
Máster en Especialización Profesional en Farmacia.
Especialidad Oficina de Farmacia

MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS SEGÚN
CRITERIOS MARC, STOPP Y PRISCUS EN UNA COHORTE
DE PACIENTES VIH+ DE EDAD AVANZADA

YOLANDA BORREGO IZQUIERDO
SEMILLA 2021

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TUTORES: ELENA M^ª TALERÓ BARRIENTOS

RAMÓN MORILLO VERDUGO

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada



RAMON ALEJANDRO MORILLO VERDUGO, Profesor del Departamento de Farmacología de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado "Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada" ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacología durante el curso académico 2020/21, constituyendo la memoria que presenta el Ldo. YOLANDA BORREGO IZQUIERDO como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad Oficina de Farmacia, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 2 de Julio de 2021.

Fdo.: RAMON ALEJANDRO MORILLO VERDUGO

Vº Bº

Fdo.: CONCEPCIÓN PÉREZ GUERRERO
Director del Departamento

Código Seguro De Verificación	806q1FndqDwaLVnd8au/A==	Fecha	02/07/2021	
Elaborado Por	MARIA CONCEPCION PEREZ GUERRERO ELENA Mª TALERIO BARRIENTOS	Página	1/1	
Url De Verificación	https://p1elena.us.es/vos/Elena/code/806q1FndqDwaLVnd8au/A==			

RESUMEN

Introducción: El aumento de la supervivencia de la población VIH+ va asociado a un aumento de las comorbilidades y el número de fármacos prescritos. Se ha observado que la prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) en pacientes VIH es elevada. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de la presencia de MPI según los listados Marc, STOPP y Priscus en pacientes VIH+ de edad avanzada.

Material y métodos: Estudio observacional, unicéntrico y retrospectivo. Se incluyeron los pacientes VIH+ mayores de 65 años con tratamiento antirretroviral (TAR) activo y algún tratamiento crónico. Se realizó un análisis descriptivo expresando las variables cualitativas como porcentaje y las cuantitativas como mediana y percentil 25-75 e inferencial usando la prueba de Chi-cuadrado.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes, 84,4% varones y mediana de edad de 70 años (RIC: 67-76). La mediana de comorbilidades fue 4 (RIC: 2-6) y el patrón de multimorbilidad más frecuente fue cardiometabólico (73,9%). En el TAR hubo predominio de biterapia (59,4%). El 75,0% de los pacientes presentaron polifarmacia siendo el 65,6% polifarmacia mayor. El patrón de polifarmacia predominante fue el cardiovascular (66,7%). El 34,4% presentaron carga anticolinérgica elevada. El porcentaje de MPI según el listado Marc, STOPP y Priscus fue de 71,9%, 37,5% y 12,5%, respectivamente ($p < 0,001$). La presencia de algún MPI no se ve afectada por la edad, sexo o polifarmacia.

Conclusión: Polifarmacia y MPI presentan una prevalencia elevada. Existe una gran variabilidad en el porcentaje de pacientes que presenta MPI según el listado aplicado. La edad, sexo y presencia de polifarmacia no son factores predisponentes a presentar MPI.

PALABRAS CLAVE (3-5)

Listado STOPP, Listado Priscus, Proyecto Marc, Medicación potencialmente inapropiada, VIH

ABSTRACT

Introduction and objectives: HIV+ patients have increased their life expectancy with a parallel increase in age-associated comorbidities and pharmacotherapeutic complexity. The prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) is high in HIV patients. The aim of this study is to determine the prevalence of PMI according to Marc, STOPP and Priscus list in HIV+ older patients.

Patients and methods: A retrospective observational single cohort study was conducted. Patients included were HIV patients over 65 years of age on active antiretroviral treatment and chronic concomitant medication. Quantitative variables were given as median and interquartile range (IQR). Qualitative variables were given as percentages (%). Inferential statistics was given using Chi-square test.

Results: The sample consisted of 32 patients with a median age of 70 years (IQR: 67-76), 84,4% males, were enrolled into the study. The median of comorbidities per patient was 4,0 (IQR: 2,0-6,0), the predominant pattern of multiborbidity was cardiometabolic (73,9%). There was a predominance of dual therapy (59,4%). A 75,0% of patients had polypharmacy, being major polypharmacy in 65,6% of cases. Regarding the pattern of polypharmacy, 66,7% had a cardio-metabolic pattern. A 34.4% had a high anticholinergic load. The percentage of PMI according to the Marc, STOPP and Priscus lists was 71.9%, 37.5% and 12.5%, respectively ($p < 0.001$). The presence of any MPI is not affected by age, sex, or polypharmacy.

Conclusions: Polypharmacy and PMI have a high prevalence. There is great variability in the percentage of patients with MPI according to the list applied. Age, sex, and presence of polypharmacy are not predisposing factors for presenting PMI.

KEYWORDS

STOPP List, Priscus List, Marc Project, Potentially inappropriate medication, HIV

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

ÍNDICE GENERAL

1.-INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	16
1.1 Virus de la inmunodeficiencia humana.....	16
1.2 Epidemiología.....	20
1.3 Tratamiento antirretroviral.....	21
1.3.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos....	22
1.3.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.....	22
1.3.3 Inhibidor de la proteasa.....	23
1.3.4 Inhibidor de la integrasa.....	23
1.3.5 Inhibidor de la fusión.....	23
1.3.6 Inhibidor del correceptor CCR5.....	23
1.4 Perfil de paciente en las consultas de Atención Farmacéutica.....	25
2.-OBJETIVOS.....	30
1.1 Objetivo principal.....	30
1.2 Objetivos secundarios.....	30
3.-MATERIALES Y MÉTODOS.....	31
1.1 Diseño y población de estudio.....	31
1.1.1 Criterios de inclusión.....	31
1.1.2 Criterios de exclusión.....	31
1.2 Fuentes de información.....	31
1.3 Variables.....	31
1.3.1 Variables demográficas.....	31
1.3.2 Variables analíticas.....	32
1.3.3 Variables farmacoterapéuticas.....	32
1.3.4 Variables relacionadas con las comorbilidades.....	33
1.4 Análisis estadístico.....	34
1.4.1 Análisis descriptivo.....	34

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

1.4.2	Análisis inferencial.....	34
1.5	Consideraciones éticas.....	35
4.-	RESULTADOS.....	36
1.1	Análisis descriptivo.....	36
1.1.1	Características demográficas y clínicas.....	36
1.1.2	Tipo de tratamiento antirretroviral.....	37
1.1.3	Tratamiento concomitante.....	37
1.1.4	Fármacos potencialmente inapropiados.....	38
1.2	Análisis inferencial.....	40
1.2.1	Análisis comparativo de la presencia de medicamentos potencialmente inapropiados según los tres listados.....	40
1.2.2	Análisis univariante.....	40
1.2.3	Análisis multivariante.....	41
5.-	DISCUSIÓN.....	42
6.-	CONCLUSIONES.....	45
7.-	BIBLIOGRAFÍA.....	46
8.-	ANEXOS.....	50

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Enfermedades definatorias de SIDA

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales clasificados por familias.

Tabla 3. Distribución de los criterios STOPP en la población de estudio.

Tabla 4. Distribución de los criterios Marc en la población de estudio

Tabla 5. Distribución de los criterios del Listado Priscus en la población de estudio

Tabla 6. Análisis univariante presencia medicamento potencialmente inapropiado y variables farmacoterapéuticas

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Ciclo biológico del VIH.

Figura 2. Evolución de la carga viral, CD4, CD8 y respuesta inmunitaria durante la infección por el VIH.

Figura 3. Puntos de acción de los grupos farmacológicos de TAR según el ciclo de replicación del VIH.

Figura 4. Modelo predictor de evolución de la proporción de pacientes VIH entre 2010 y 2030 según grupo de edades.

Figura 5. Modelo predictor de la evolución del número de comorbilidades a lo largo de los años 2010-2030.

Figura 6. Comparativa del número de comorbilidades entre pacientes VIH y pacientes no VIH

Figura 7. Patrón de multimorbilidad en los pacientes del estudio.

Figura 8. Tratamiento antirretroviral según familias de fármacos.

ÍNDICE ANEXOS

- Anexo 1. Patrones de polifarmacia mujer (≥ 65 años)
- Anexo 2. Patrones de polifarmacia varón (≥ 65 años)
- Anexo 3. Patrones de multimorbilidad
- Anexo 4. Listado Marc
- Anexo 5. Listado Criterios STOPP
- Anexo 6. Listado Priscus
- Anexo 7. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS DE FÁRMACOS

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ARV: Antirretroviral (fármaco)

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BIC: Bictegravir

COBI: Cobicistat

d4T: Estavudina

ddC: Zalcitabina

ddI: Didanosina

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ETV: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FPV: Fosamprenavir

FTC: Emtricitabina

IDV: Indivinar

INI: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

IP/p: Inhibidores de la proteasa potenciado

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

LPV: Lopinavir

MVC: Maraviroc

NVP: Nevirapina

r: Ritonavir

RAL: Raltegravir

RPV: Rilpivirina

SQV: Saquinavir

T-20: Enfuvirtida

TAF: Tenofovir alafenamida

TAR: Tratamiento antirretroviral

TDF: Tenofovir diproxil fumarato

LISTADO DE OTRAS ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

CD4: linfocito T portador de receptores CD4

CD8: linfocitos T portadores de receptores CD8

CPV: Carga viral Plasmática

DBI: Drug Burden Index

GESIDA: Grupo Español para el estudio del Sida de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

MPI: medicamento potencialmente inapropiado

MRCI: Medication Regimen Complexity index

OMS: Organización Mundial de la Salud

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

RIC: Rango Intercuartílico

TI: Enzima transcriptasa inversa

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Virus de la inmunodeficiencia humana

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Se trata de un virus de la familia *retroviridae*, género *Lenti-virinae* y es considerado un virus complejo.

Desde el punto de vista genético, el VIH se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2. El subtipo VIH-1 es el principal causante de las infecciones de SIDA mundial y el subtipo VIH-2 es responsable de la infección en la zona de África occidental, aunque ya se han detectado casos en Europa y América.

Se trata de un virus esférico con un diámetro de 100-120 nm. Está constituido por la envoltura lipídica o capa externa donde se encuentra la glicoproteína ENV constituida en su parte externa por la glicoproteína 120 (gp120) y la glicoproteína 41 (gp41) como anclaje, matriz y núcleo central o *core*. En el *core* se encuentra el genoma viral constituido por dos cadenas de ARN de polaridad positiva, cada una de ellas contienen una copia completa de los genes del virus. En su material genético el virus contiene tres genes estructurales (gag, pol y env) y seis genes reguladores (tat, rev, nef, vif, vpr y vpx). Además, en el núcleo se encuentran las proteínas accesorias.

En el ciclo vital del VIH se diferencian dos etapas: fase temprana o inicial y la fase final o tardía (Figura 1).

En la fase temprana se produce la integración del material genético del virus en el interior del genoma celular para posteriormente llevar al cabo el procesamiento de las proteínas, ensamblaje y la generación de los nuevos viriones infecciosos.

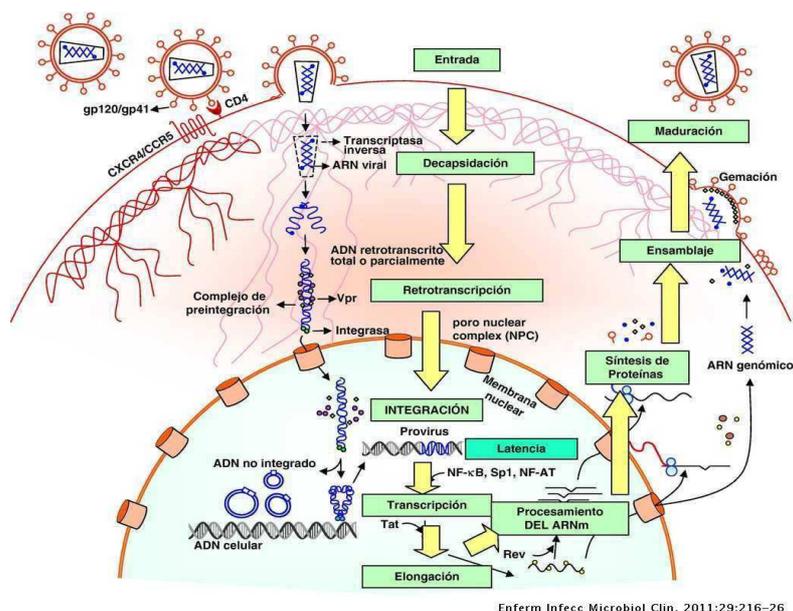
Tal y como se muestra en la Figura 2, la entrada del virus se produce por el reconocimiento de la célula diana y unión al receptor CD4 a través de la glicoproteína gp120, provocando la activación de los correceptores (CCR5 y CXCR4) y la fusión de la membrana celular de la célula diana y la envuelta lipídica del virus.

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Tras la fusión del VIH y la célula diana, se libera el material genético del virus en el citoplasma de la célula, eliminándose la cápside y nucleocápside quedando el ARN libre para su procesamiento. Una vez el material genético se libera, se produce la activación de la transcriptasa inversa (TI), iniciándose el proceso de transcripción. La TI es una enzima capaz de sintetizar una cadena de ADN desde cada molécula de ARN. Tras la síntesis de las dos cadenas, mediante la ribonucleasa H, se forma una doble cadena de ADN, llamado ADN proviral. Este ADN de doble cadena penetra en el núcleo y se une a los factores proteicos, formando el complejo preintegración, permitiendo así la integración en el genoma celular. Posteriormente, a través de la enzima integrasa se incorpora el ADN viral al celular, haciendo que cada vez que se duplique la célula infectada, se sintetizarán proteínas virales.

A continuación, vienen las fases de transcripción y traducción, procesos donde tienen lugar la expresión genética temprana y tardía y la posterior síntesis de las proteínas estructurales del virus.

Finalmente, se lleva a cabo el proceso de ensamblaje y gemación, donde las proteínas estructurales se acumulan cerca de la membrana celular, se ensamblan junto al ARN proviral para constituir los componentes internos de la nueva copia y finalmente mediante gemación, se libera la réplica de VIH.



Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:216-26

Figura 1. Ciclo biológico del VIH (Tomado de Alcamí y Coiras, 2011).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

La glicoproteína gp120 tiene afinidad por los receptores CD4 de los linfocitos T y macrófagos, siendo el punto de invasión de los mismos, generando una intensa inmunodepresión en el hospedador. Esto se debe a la afeción de la línea linfocitaria y a la influencia generada en los mecanismos de activación inmunitaria, provocando el desarrollo de infecciones oportunistas y tumores relacionados con SIDA.

Tabla 1. Enfermedades definatorias de SIDA (Tomada de Manual MSD, 2020)

Enfermedades definatorias de SIDA	
Infecciones oportunistas	<ul style="list-style-type: none">– Neumonías adquiridas en la comunidad bacterianas recurrentes (≥ 2 durante 12 meses)– Bacteriemia recurrente por <i>Salmonella</i>– Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar– Micobacteriosis diseminadas (micobacterias atípicas)– Candidiasis en esófago, bronquios, tráquea o pulmones– Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>– Histoplasmosis extrapulmonar– Coccidioidomicosis extrapulmonar– Criptococosis extrapulmonar– Isosporosis– Criptosporidiosis– Infecciones por virus del herpes simple: ulceraciones crónicas, bronquitis, neumonía o esofagitis– Infecciones por el citomegalovirus (localizadas fuera del hígado, bazo, ganglios linfáticos)– Toxoplasmosis de órganos internos– Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)
Neoplasias	<ul style="list-style-type: none">– Sarcoma de Kaposi– Linfomas (de Burkitt, cerebrales primarios, inmunoblásticos)– Carcinoma de cérvix uterino invasivo
Conjunto de síntomas	<ul style="list-style-type: none">– Encefalopatía asociada al VIH– Síndrome de caquexia progresiva por VIH

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

En el proceso de la infección por el VIH se describen tres fases:

- **Infección primaria o primoinfección:** tiene una duración de 4-12 semanas. La carga viral es bastante elevada pudiendo provocar una transmisión de la enfermedad más fácilmente. Los síntomas pueden ser similares a una gripe, incluyendo fiebre, dolor articular y muscular, dolor de garganta, pérdida de peso, tos...
- **Infección crónica:** puede durar años, en algunos pacientes incluso una década. El sistema inmunitario se va debilitando de manera progresiva y es menos competente para controlar la replicación viral.
- **Infección avanzada (estadio SIDA).** Se produce cuando aparecen infecciones oportunistas debido a un descenso de los niveles de linfocitos CD4 inferior a 200 células/mcL y una alta carga viral. Además, debido a la alta replicación viral, se produce un descenso de los anticuerpos frente al virus, provocado por la aparición de los llamados mutantes de escape.

En la Figura 2 se observa la evolución de la carga viral, CD4, CD8 y respuesta inmunitaria en las distintas fases de la infección por el VIH.

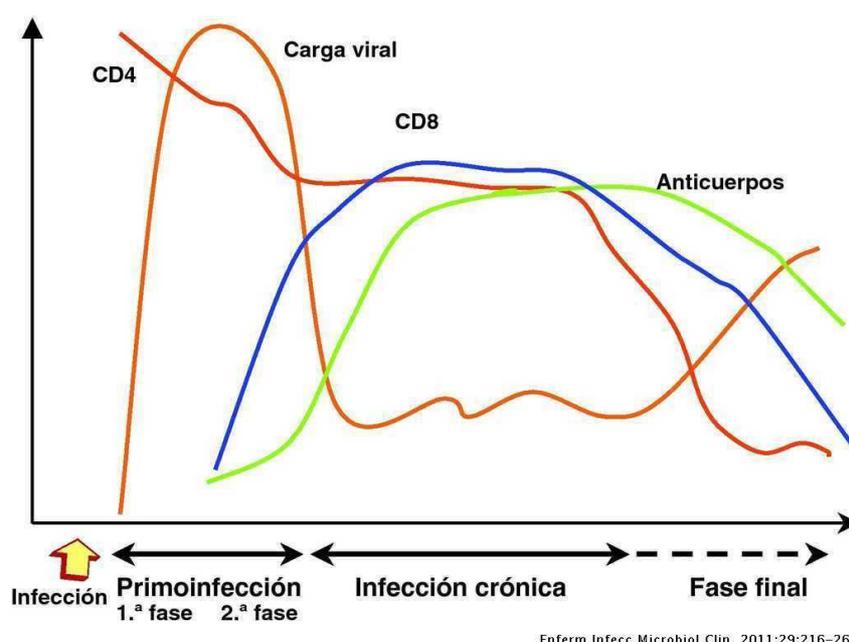


Figura 2. Evolución de la carga viral, CD4, CD8 y respuesta inmunitaria durante la infección por el VIH (Alcami y Coiras, 2011).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

1.2 Epidemiología

Según los datos publicados por ONUSIDA, a nivel mundial, en el año 2020, 37,6 (30,2-45,0) millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo, de los cuales, 1,5 millones (1,1-2,1) de personas contrajeron la infección en ese año (ONUSIDA, 2021).

En cuanto al acceso al tratamiento, el 73% (57–88%) de todas las personas que vivían con el VIH tuvieron acceso al mismo. Además, el 74% (57–90%) de los adultos mayores de 15 años que vivían con el VIH estuvieron en tratamiento, así como el 53% (37–>68%) de los niños de hasta 14 años. Separados por sexos, el 79% (61–>98%) de las mujeres adultas mayores de 15 años fueron tratadas; sin embargo, solo el 68% (52–>83%) de los hombres adultos de 15 o más años lo fueron. Por último, el 84% (63–>98%) de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH también fueron tratadas para evitar la transmisión del VIH a sus hijos.

En España, la vigilancia epidemiológica se lleva a cabo desde el Instituto de Salud Carlos III. Los últimos datos disponibles son del año 2019, donde se notificaron 2.698 nuevos diagnósticos de VIH. El 85,8% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años (RIC: 28-45). La vía de transmisión más frecuente fue hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (56,6%), seguido de la heterosexual (32,3%), y por el consumo de drogas inyectables (2,6%). El 36,1% de los nuevos diagnósticos se realizó en personas originarias de otros países.

Desde el inicio de la epidemia en España hasta el 30 de junio de 2020 se han notificado un total de 88.367 casos de SIDA. La proporción de casos en personas cuyo país de origen es distinto de España ha ido subiendo progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 32,2% en 2019. En el periodo 2012-2019, la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ha sido la enfermedad definitoria de SIDA más frecuente (30,4%), seguida de la tuberculosis de cualquier localización (18,3%) y de la candidiasis esofágica (12,8%) (Centro Nacional Epidemiología, 2020).

1.3 Tratamiento antirretroviral

El objetivo del tratamiento antirretroviral (TAR) es conseguir la máxima supresión de la carga viral plasmática (CVP), durante el mayor tiempo posible, restablecer el estado inmunológico del paciente, reducir la morbilidad asociada a la replicación viral y su efecto sobre otras comorbilidades, aumentar la supervivencia y disminuir la transmisión de la infección.

Para el inicio de TAR, se debe hacer una valoración individualizada del paciente, incluyendo su situación clínica, disposición y motivación, ya que son factores críticos para conseguir el objetivo del tratamiento.

Actualmente, según la guía de tratamiento de GESIDA (GESIDA, 2021) se recomienda iniciar TAR tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, para ello se debe hacer una determinación de linfocitos CD4+ y CVP previa al inicio del tratamiento. Además, debe realizarse una entrevista con el paciente, de preparación, donde se informe de los objetivos y opciones de tratamiento y se seleccione el esquema terapéutico que más se adecue a su estilo de vida, comorbilidades, posibles interacciones farmacológicas y posible riesgo de mala adherencia (seleccionar un fármaco con alta barrera genética). El tratamiento de inicio consiste en una combinación de dos o tres fármacos. En el caso de una pauta triple se debe incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósido (ITIAN) asociados a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/p) o un inhibidor de la integrada (INI). Cuando se considere iniciar con un tratamiento doble este debe incluir un ITIAN, lamivudina (3TC), y un INI, dolutegravir (DTG). En el paciente pretratado, la selección del nuevo tratamiento se hará en base de las pruebas de resistencia, disponibilidad de fármacos, interacciones farmacológicas y la historia de reacciones adversas.

En la Figura 3 se observan los puntos de acción dentro del ciclo vital del VIH de los distintos grupos farmacológicos de TAR.

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

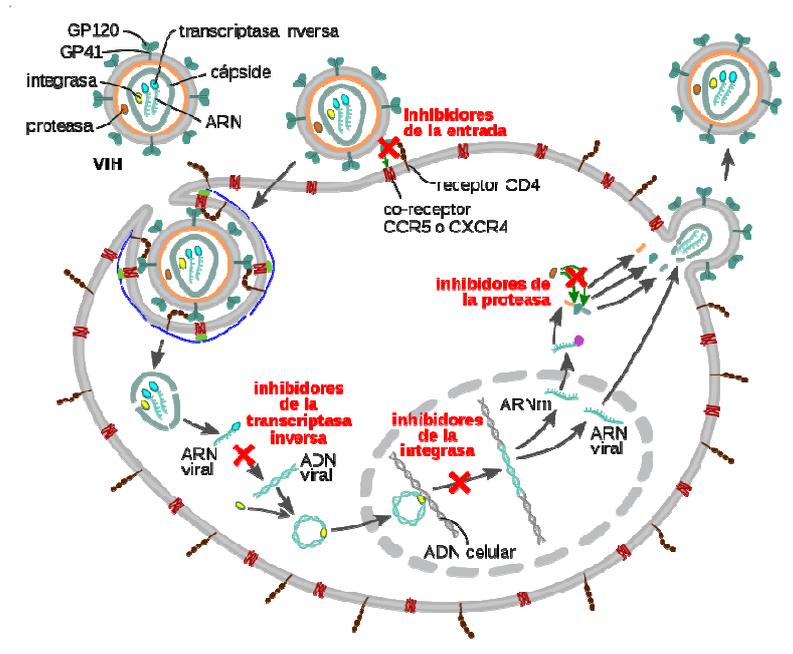


Figura 3. Puntos de acción de los grupos farmacológicos de TAR según el ciclo de replicación del VIH (Tomada de aidsinfo.nih.gov).

A continuación, se describen brevemente los fármacos antivirales, según su mecanismo de acción (Tabla 2):

1.3.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

La enzima TI es una de las dianas terapéuticas más conocidas del ciclo celular del VIH. Este grupo de fármacos presentan una gran similitud estructural con las bases púricas siendo competencia directa de los sustratos naturales para la incorporación de bases a la hebra de ADN. Una vez incorporado el fármaco, se bloquea el proceso de elongación de la cadena de ADN y actúan como terminadores de la cadena, obteniendo una replicación no efectiva.

De los fármacos descritos en la Tabla 2, en la práctica real solo tenofovir alafenamida (TAF) y abacavir (ABC) y 3TC/ emtricitabina (FCT) tienen un papel en el diseño de esquemas de TAR según las guías actuales.

1.3.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Este grupo de fármacos actúa directamente sobre la TI del virus bloqueando su acción enzimática. La unión del fármaco a la enzima produce un cambio conformacional bloqueando el centro catalítico y consecuentemente su actividad.

En España hay cinco ITINN comercializados, siendo doravirina (DOR) el último comercializado (Tabla 2).

1.3.3 Inhibidores de la Proteasa

Estos fármacos actúan como inhibidores competitivos, uniéndose a la enzima directamente, bloqueando su actividad e impidiendo la generación del material proteico del virus (proteínas estructuras y enzimas), necesario para el ensamblaje de nuevos viriones.

En los últimos años solo se han utilizado potenciados con ritonavir (RTV) o cobicistat (COBI).

1.3.4 Inhibidores de la integrasa

El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la actividad de la enzima integrasa, que es codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. Con esta inhibición se impide la integración del material genético del VIH en el genoma de la célula huésped.

Al no integrarse el genoma correctamente, no se pueden producir nuevas partículas virales infecciosas, mediante este mecanismo se entiende que se evita la propagación viral.

1.3.5 Inhibidores de la fusión

Los inhibidores de la fusión fueron una línea de investigación prometedora, teniendo solamente un representante: enfuvirtida. Este fármaco inhibe la reordenación estructural de la glicoproteína gp41, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana celular, bloqueando la entrada del ARN viral en la célula.

1.3.6 Inhibidores del correceptor CCR5

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Actualmente, en este grupo de fármacos tenemos solamente un representante comercializado, maraviroc. Este fármaco inhibe el correceptor de citoquinas R5, imprescindible para el cambio conformacional linfocitario necesario para la incorporación del virus en el CD4.

Como el virus puede acceder a la célula por el correceptor R5, correceptor X4 o por ambos, para el uso de maraviroc se debe conocer el tropismo que presenta la población viral ya que solo se puede usar en pacientes con un tropismo puro CCR5.

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales clasificados por familias.

Familia de fármacos antirretrovirales	Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	Lamivudina
	Abacavir
	Didanosina
	Estavudina
	Emtricitabina
	Zidovudina
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	Efavirenz
	Etravirina
	Nevirapina
	Rilpivirina
	Doravirina
Inhibidor de la Proteasa	Atazanavir
	Darunavir
	Fosamprenavir
	Lopinavir
	Saquinavir
	Tipranavir
Inhibidores de la integrasa	Bictegravir
	Dolutegravir
	Elvitegravir
	Raltegravir

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Inhibidores de la fusión	Enfurvitida
Inhibidores del correceptor CCR5	Maraviroc

1.4 Perfil de paciente en las consultas de Atención Farmacéutica.

El TAR de gran actividad ha cambiado el paradigma de la infección del VIH, pasando de ser una patología con un mal pronóstico y corta esperanza de vida a una patología crónica (Swiss HIV, 2021). Actualmente, en las consultas de atención farmacéutica se atienden a dos perfiles bien diferenciados de pacientes. En menor número, se atienden pacientes naive, jóvenes sin comorbilidades ni problemas de salud importantes y en mayor número y con mayor necesidad de seguimiento nos encontramos con pacientes mayores, con una esperanza de vida similar a la de la población general, con la infección controlada y debido a la edad, con un aumento de las comorbilidades asociadas al envejecimiento. Según el modelo estadístico desarrollado por Smit et al. (2015) se ha estimado que el porcentaje de pacientes VIH con edad superior a 50 años pasará de un 30% en el año 2015 hasta aproximadamente un 75% para el año 2030, por lo tanto, los pacientes que acuden a las consultas de atención farmacéutica serán una población cada vez más envejecida.

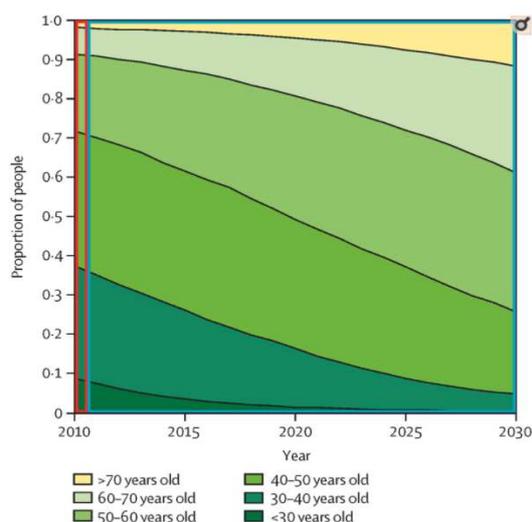


Figura 4. Modelo predictor de evolución de la proporción de pacientes VIH entre 2010 y 2030 según grupo de edades (Tomado de Smit et al., 2015).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

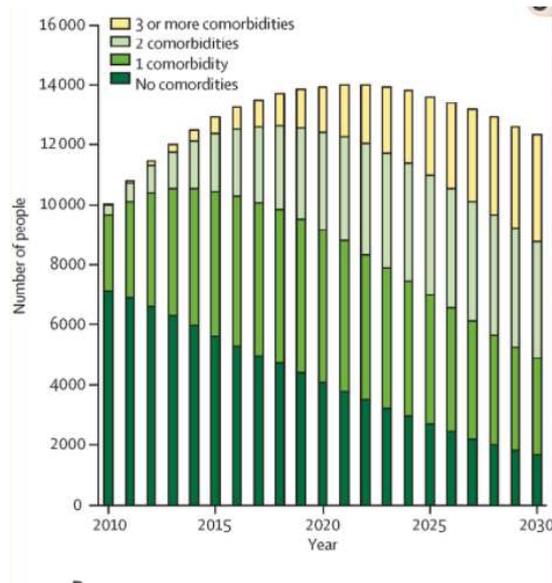


Figura 5. Modelo predictor de la evolución del número de comorbilidades a lo largo de los años 2010-2030 (Tomado de Smit et al., 2015).

Además, se realizó una estimación de la probabilidad de la presencia de comorbilidades entre pacientes VIH positivos y pacientes no VIH positivos, donde la probabilidad de padecer comorbilidades en cualquiera de los estratos de edad es menor en los pacientes no VIH positivos frente a pacientes VIH positivos (Figura 6).

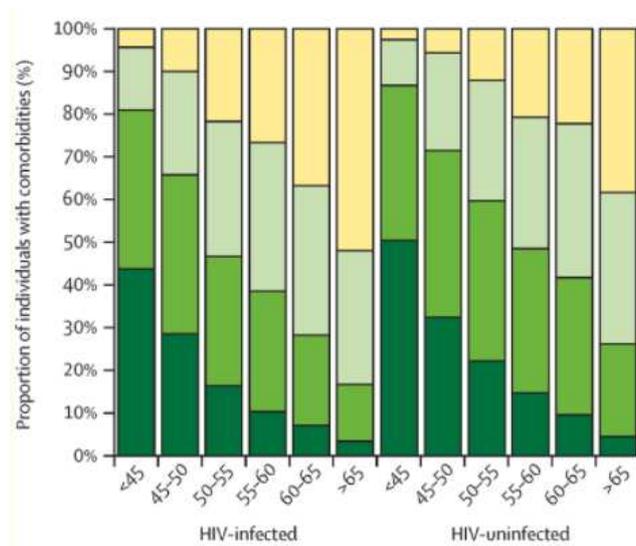


Figura 6. Comparativa de número de comorbilidades entre pacientes VIH y pacientes no VIH (Tomado de Smit et al., 2015).

Este aumento de la supervivencia ha llevado aparejado un envejecimiento de la población VIH+. De hecho, desde el año 2015, se conoce que más del 50% de las

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

cohortes de pacientes infectados por VIH tanto en USA como en Europa tienen una edad media superior a 50 años, aspecto que se irá haciendo más marcado en la próxima década.

Se ha observado un incremento en la edad tanto de la población general como de la población VIH llevando asociado un aumento de las patologías crónicas asociadas a la edad y como consecuencia un aumento del número de fármacos prescritos. Distintos trabajos llevados a cabo por Marzolinie et al. (2010,2011) observan un incremento de la presencia de medicación concomitante a partir de los 50 años de edad.

La complejidad en el abordaje del paciente VIH va en aumento. Se conoce que el envejecimiento de esta población es más acelerado que el de la población no afectada por el VIH (Gimeno-Gracia et al., 2015), lo que conlleva a un aumento de prescripciones de fármacos concomitantes al TAR, siendo alrededor el 30-40% (Pere et al., 2008) (Silverberg et al., 2009).

Distintos autores han descrito las consecuencias de la presencia de polifarmacia, definida como la presencia de un número de fármacos mayor o igual a 6, en la aparición de un mayor número de interacciones (Holzman et al., 2013), riesgos de caídas y/o fracturas y mayor presencia de efectos adversos y hospitalizaciones (Gleason et al., 2013) (Edelman et al., 2013).

No menos importante es la presencia de medicación potencialmente inapropiada, también superior a la de la población no VIH, resaltando particularmente, la prescripción de fármacos anticolinérgicos. En el estudio llevado a cabo por Livio et al. (2021) se observa que la prevalencia de medicación inapropiada en pacientes VIH es elevada, siendo mayor en las mujeres. Paralelamente Greene et al. (2014) obtuvieron unos resultados similares.

Desde hace varias décadas se hace referencia a la evaluación de la idoneidad de la farmacoterapia del paciente y la implantación de prácticas seguras en el uso adecuado de medicamentos, llegándose a describir distintas herramientas para la detección y mejora en la prescripción de fármacos o familias de fármacos considerados inadecuados en los pacientes mayores. La primera herramienta disponible fueron los

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Criterios de Beers (Beers, 1997), siendo asumidos posteriormente como oficiales por la American Geriatric Society, constituidos en la última actualización por un conjunto de 30 fármacos o familias de fármacos considerados inadecuados en pacientes mayores de 65 años y 16 criterios específicos de fármacos a evitar o usar con precaución en determinadas enfermedades o circunstancias (American Geriatrics Society, 2019). Los criterios de Beers fueron muy controvertidos en Europa (O'Mahony y Gallagher, 2008), ya que aproximadamente el 50% de los fármacos incluidos no están presentes en el arsenal terapéutico de los países europeos y son poco relevantes en la mayoría de prescriptores (Rochon y Gurwitz, 1999) (Pitkala et al., 2002).

Posteriormente, se desarrollaron varias herramientas de uso inadecuado de medicación como los criterios STOPP/START, Listado Priscus y el listado Marc.

Los criterios STOPP/START (Delgado Silveria et al., 2015) (Anexo 5:) están organizados por sistemas fisiológicos y describen tanto fármacos inapropiados como fármacos que iniciar ante una patología. En la última actualización se incluyeron algunos fármacos en ambos criterios, estando compuestos por 87 criterios STOPP y 34 criterios START.

Con respecto al listado Priscus (Holtzman et al., 2010) (Anexo 6), está clasificado según grupo farmacológico y se incluyen 83 fármacos. Indica el problema que trae el uso del fármaco en pacientes mayores, la posible alternativa terapéutica y las precauciones a tener en cuenta en el caso de usarse. Este esquema es muy útil en la práctica clínica diaria.

Desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en colaboración con el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP)-España se ha desarrollado el Proyecto MARC (Proyecto Marc, 2014) (Anexo 4), donde se incluye el listado Marc, siendo una herramienta de utilidad para implantar prácticas seguras con medicamentos en pacientes crónicos. Este listado se compone de 14 grupos terapéuticos y 4 medicamentos específicos cuyo criterio se basó en los errores de medicación con consecuencias graves recogidos en estudios epidemiológicos y sistemas de notificación de incidentes por medicamentos (Institute for Safe Medication Practices, 2003) (Institute for Safe Medication Practices, 2012).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Actualmente no se ha desarrollado ningún trabajo sobre medicamentos inadecuados en pacientes VIH mayores que incluya estos tres listados: criterios STOPP/START, listado PRISCUS y listado Marc y se realice una comparativa entre ellos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El aumento de supervivencia de los pacientes VIH positivo lleva asociado un envejecimiento de esta población, teniendo como consecuencia un aumento de las patologías concomitantes y de la medicación. Este aumento en el número de fármacos necesarios para el manejo de las patologías se traduce en una alta prevalencia de presencia de medicamentos inapropiados según los criterios de Beers, STOPP/START, Guía Americana de Diabetes y Guía Europea de dislipemia en la población VIH de edad avanzada.

2.1 Objetivo principal

- Determinar la prevalencia de la presencia de medicamentos potencialmente inapropiados según los listados Marc, STOPP y Priscus en pacientes VIH+ de edad avanzada en seguimiento farmacoterapéutico en consultas externas de un servicio de farmacia.

2.2 Objetivos secundarios

- Caracterizar el perfil demográfico, clínico y farmacoterapéutico de pacientes con medicación potencialmente inadecuada según los listados mencionados.
- Identificar los criterios de los listados de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) más frecuentemente descritos en cada una de las herramientas.
- Comparar el porcentaje de MPI identificada según las diferentes herramientas.
- Analizar los factores predictores de presencia de estos criterios

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño y población de estudio

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo. Los pacientes incluidos en este estudio pertenecen a un hospital de tercer nivel.

3.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos pacientes VIH positivo en TAR activo mayores de 65 años con algún tratamiento crónico en seguimiento en la consulta de pacientes con patologías víricas del Servicio de Farmacia del Hospital de Valme-AGS Sevilla-Sur.

3.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron pacientes menores de 65 años y pacientes en ensayos clínicos y en programas de acceso expandido de fármacos, pacientes con tratamiento para profilaxis pre y post-exposición, así como, pacientes con expectativa de vida corta según el clínico responsable.

3.2 Fuentes de información

La mayor parte de las variables tanto dependientes como independientes se registrarán mediante el acceso a las aplicaciones institucionales del Servicio Andaluz de Salud de atención integrada: citación, receta electrónica, historia de salud digital, así como los registros de dispensación del programa Farmatools - Dominion utilizado en las consultas de Atención Farmacéutica a pacientes externos.

3.3 Variables

Las variables recogidas fueron clasificadas en demográficas, analíticas, farmacoterapéuticas y relacionadas con las comorbilidades, como se detalla a continuación:

3.3.1 Variables demográficas

- Edad (variable numérica)

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

- Sexo (variable dicotómica Hombre/Mujer)

3.3.2 Variables analíticas

- Carga viral plasmática (copias/mL), considerando carga viral indetectable la cifra de ≤ 20 copias/mL (variable dicotómica SÍ/NO)
- Nivel de linfocitos CD4 (células/mL), clasificando los pacientes en niveles de linfocitos <200 cel/mL y ≥ 200 cel/mL
- Cociente CD4/CD8 < 0.4 (variable dicotómica SÍ/NO)

3.3.3 Variables farmacoterapéuticas

- Tipo de tratamiento recibido (variable cualitativa)

Se clasificaron los pacientes según tratamiento recibido consistente en triple terapia: en dos análogos (ITIAN) y un no análogo (ITINN), dos ITIAN + un Inhibidor de la Proteasa (IP) o dos ITIAN + un Inhibidor de la Integrasa (INI), o bien si recibían biterapia o monoterapia.

- Polifarmacia (variable dicotómica SÍ/NO)

Se define como polifarmacia el uso de 6 principios activos concomitantes, incluyendo el TAR.

- Polifarmacia mayor (variable dicotómica SÍ/NO)

Se define como polifarmacia mayor al uso de 11 o más principios activos concomitantes, incluyendo el TAR.

- Complejidad Farmacoterapéutica (variable cuantitativa)

La complejidad farmacoterapéutica será medida por el *Medication Regimen Complexity index* (MRCI). Se utilizará la herramienta adaptada del trabajo de Martin et al (2007), permitiendo el cálculo de la complejidad de la medicación valorando 15

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

ítems englobados en los siguientes cuatro apartados: esquema de tratamiento, administración, instrucciones y preparación, valorando cómo estos influyen en la complejidad del tratamiento antirretroviral prescrito. Se considera paciente con MRCI mayor aquel cuyo valor sea superior a 11,25 y menor aquel con valor inferior (Morillo-Verdugo et al., 2019).

- Patrón de polifarmacia

Para poder establecer los correspondientes patrones de polifarmacia de cada paciente los principios activos se clasifican según grupo ATC (WHO/ATC, 2020) utilizando solamente los tres primeros niveles de la clasificación (1º nivel: anatómico; 2º nivel: subgrupo terapéutico; 3º nivel: subgrupo farmacológico).

De acuerdo al trabajo de Calderón Larrañaga et al (2013), se asimilará el utilizado para pacientes mayores de 65 años, definiéndose tres patrones de polifarmacia (depresión-ansiedad; cardiovascular; enfermedad pulmonar obstructiva crónica), siendo la prevalencia distinta en hombres y mujeres. Se consideró como patrón de polifarmacia aquel paciente que tuviera al menos tres fármacos en el mismo patrón.

Aquellos pacientes que presentaron más de un patrón de polifarmacia se clasificaron como patrón mixto.

3.3.4 Variables relacionadas con las comorbilidades

- Número de comorbilidades (variable cuantitativa)

Las comorbilidades serán categorizadas/clasificadas por sistemas, atendiendo a la *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem (ICD)* (WHO, 2020). Se incluirá la enfermedad hepática (infección por virus hepatitis C y/o virus hepatitis B) enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular o presión arterial alta y enfermedad pulmonar crónica (EPOC o asma).

- Patrón de multimorbilidad (variable cualitativa)

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Según el estudio de Prados-Torres et al. (2012), se identificarán cuatro patrones de multimorbilidad: patrón cardiometabólico, depresivo-geriátrico, mecánico-tiroideo y mixto.

- Riesgo colinérgico (variable cuantitativa)

El riesgo colinérgico se recogerá según la escala Drug Burden Index (DBI). Este índice clasifica a los pacientes en función de su riesgo colinérgico, asignando un valor en función del efecto anticolinérgico que presente cada uno de los fármacos prescritos. Cada fármaco tiene asignado un valor de carga anticolinérgica, siendo acumulativo el efecto de cada uno de los fármacos. Se clasifica a los pacientes en pacientes con baja carga anticolinérgica cuando tienen un valor igual o inferior a 0,5 y alta cuando el valor es superior a 0,5.

3.4 Análisis estadístico

3.4.1 Análisis descriptivo

Se realizó un 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 (%).

3.4.2 Análisis inferencial

La comparación bivariada entre grupos relacionados se realizó mediante la prueba t-test de Student o la prueba de signos de Wilcoxon en el caso de variables cuantitativas, según cumplan o no normalidad. Para grupos independientes, y en variables no ajustadas a normalidad, se empleó la U-Mann-Withney. Para las variables de naturaleza cualitativa, se usarán las pruebas de Chi cuadrado o la equivalente no paramétrica de McNemar o test exacto de Fisher cuando proceda. Previamente, se comprobará la normalidad de los datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el fin

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

de determinar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas. Para el análisis de factores asociados o predictores de presencia de criterios de medicación inadecuada, se empleará un modelo de regresión multivariante de tipo logístico binomial. Para todos los contrastes se considerará significativo un nivel alfa de 0,05.

El tratamiento estadístico se realizó con el paquete SPSS 20.0. (IBM Corp., Armonk, NY).

3.5 Consideraciones éticas

Al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional y en el que el riesgo para el paciente es mínimo o nulo, se solicita la exención del consentimiento informado para los pacientes reclutados en el mismo.

A cada paciente incluido en el estudio se le asignará un código alfanumérico compuesto por las siglas del hospital y un número asegurando así la anonimización del mismo.

El manejo de los datos de los pacientes se hará cumpliendo la actual normativa de protección de datos (LOPD).

El protocolo del estudio ha sido evaluado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Nuestra Señora de Valme, emitiendo un dictamen favorable a este estudio, siguiendo los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

4. RESULTADOS

4.1 Análisis descriptivo

4.1.1 Características demográficas y clínicas

Durante el periodo de estudio, un total de 32 pacientes mayores de 65 años con algún tratamiento crónico en seguimiento en la consulta de pacientes con patologías víricas del Servicio de Farmacia del Hospital de Valme-AGS Sevilla-Sur cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 70 años (RIC: 67-76). La mayoría de los pacientes eran varones (84,4%; n=27). Analizando las características clínicas de los pacientes, se observa que todos ellos presentaron una carga viral indetectable y en cuanto al estado inmunológico, un 84,4% presentan valores de CD4 mayores de 200 con una mediana de 479 cel/mcL (RIC: 270-660) y el coeficiente de CD4/CD8 mayor de 0,4.

La población de estudio presentó una mediana de comorbilidades de 4 (RIQ: 2-6) y se calculó el patrón de multimorbilidad en el 71.9% de los pacientes, siendo el más frecuente el cardiometabólico, con un 73,9% (Figura 7).

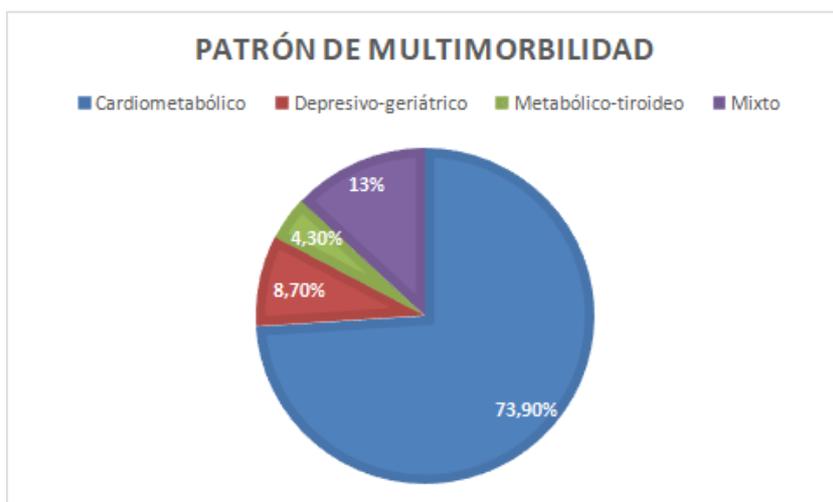


Figura 7. Patrón de multimorbilidad en los pacientes del estudio.

4.1.2 Tipo de tratamiento antirretroviral

Con respecto al tratamiento antirretroviral existe un predominio de la biterapia frente a la triple terapia, estando prescrita en un 59,4% de los pacientes. En relación al régimen de tratamiento, en la mayoría de los pacientes con triple terapia, estaba compuesto por dos ITIAN y un INI. El régimen preferente en la biterapia estaba formado por la combinación DTG/3TC. En la Figura 8 se detallan los fármacos antirretrovirales prescritos.



Figura 8. Tratamiento antirretroviral de los pacientes según familias de fármacos.

DRV: Darunavir. DTG: Dolutegravir. IP: inhibidores de la proteasa. INI: inhibidores de la integrasa. ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. . RPV: Rilpivirina. 3TC: Lamivudina.

4.1.3 Tratamiento concomitante.

La mayor parte de los pacientes presentaban polifarmacia (75,0%), de los cuales un 65,6% tenían prescritos más de 11 principios activos incluyendo el TAR (polifarmacia mayor). Aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban un índice de complejidad elevado (53,1%). Para el cálculo del índice se incluyó tanto el TAR como la medicación concomitante presentando una mediana de 13,50 (RIQ: 8,25-19,75). Con respecto al patrón de polifarmacia, se pudo calcular en 24 pacientes, siendo el más predominante el cardiovascular (66,7%), seguido del mixto (25,0%) y finalmente y en menor proporción, el depresivo-ansioso (8.3%) Figura 9).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

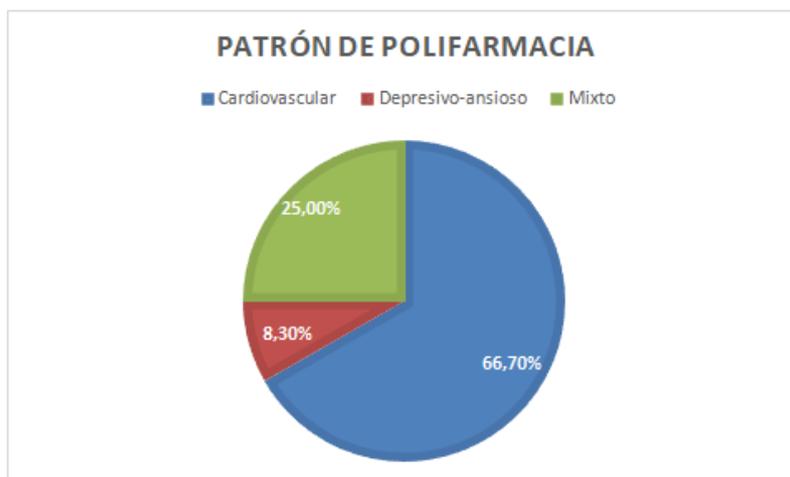


Figura 9. Patrón de polifarmacia en los pacientes del estudio.

A pesar de observar en la población de estudio un elevado porcentaje de polifarmacia mayor, nos encontramos con una prescripción baja de fármacos catalogados como de elevado riesgo anticolinérgico, siendo un 34,4% de los pacientes los que presentan una carga anticolinérgica elevada según DBI.

4.1.4 Fármacos potencialmente inapropiados

En relación con el uso de medicamentos potencialmente inapropiados, el 37,5% de la población cumplía al menos un criterio STOPP, ocho pacientes usan ansiolíticos con una duración elevada, siendo las benzodiazepinas prescritas lormetazepam, lorazepam y alprazolam, dos pacientes tienen la prescripción de un antitrombótico no adecuado (dabigatran), otros dos pacientes cumplen el criterio STOPP del uso de antiulcerosos (omeprazol) y por último, un paciente con hipoglucemiantes orales excluyendo a la insulina (metfomina). Solamente en un paciente se cumplen más de un criterio STOPP, en concreto el uso de dabigatran y lormetazepam (Tabla 3).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Tabla 3. Distribución de los criterios STOPP en la población de estudio

Criterios STOPP	N (%)
Ansiolíticos con una duración superior a 4 semanas	8 (25,0%)
Antitrombótico no adecuado	2 (6,3%)
Antiulceroso no indicado	2 (6,3%)
Hipoglucemiantes orales excluyendo insulina	1 (3,1%)

En relación al listado Marc, un porcentaje más elevado tiene algún medicamento no apropiado de dicha lista (71,9%). La distribución de criterios Marc se recogen en la Tabla 4. De los 16 pacientes que cumplieron al menos un criterio Marc, 9 de ellos cumplieron dos criterios, tres cumplieron tres criterios, dos pacientes cumplieron 4 y 5 criterios respectivamente. Los MPI más frecuentemente usados son benzodiazepinas (lormetazepam, lorazepam y alprazolam), betabloqueantes (carvedilol, bisoprolol, atenolol) y antiagregantes plaquetarios (AAS y clopidogrel).

Tabla 4. Distribución de los criterios Marc en la población de estudio

Listado Marc: medicamentos de alto riesgo para pacientes crónicos	
Grupos terapéuticos	n (%)
Antiagregantes plaquetarios	9 (28,1%)
Anticoagulantes orales	2 (6,3%)
Antiinflamatorios no esteroideos	1 (3,1%)
Benzodiazepinas y análogos	9 (28,1%)
Betabloqueantes adrenérgicos	11 (34,4%)
Diuréticos del asa	2 (6,3%)
Hipoglucemiantes orales	8 (25%)
Inmunosupresores	1 (3,1%)
Insulinas	3 (9,4%)
Opioides	4 (12,5%)
Medicamentos específicos	
Espironolactona/eplerenona	2 (6,3%)

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Respecto al uso de medicamentos potencialmente inapropiados siguiendo las recomendaciones del Listado Priscus (Tabla 5), los resultados mostraron el menor porcentaje de pacientes que cumplía algún criterio, siendo solamente 4 de ellos (12,5%). Los criterios que se cumplen son el uso de AINES en un paciente, antidepressivos en otro paciente e hipnótico-sedante en dos pacientes. No hubo ningún paciente que cumpliera dos criterios del Listado Priscus.

Tabla 5. Distribución de los criterios del Listado Priscus en la población de estudio

Listado Priscus: medicamentos de alto riesgo para pacientes crónicos	
Fármacos	n (%)
Lormetazepam	2 (6,3%)
Amitriptilina	1 (3,1%)
Etoricoxib	1 (3,1%)

4.2 Análisis inferencial

4.2.1 Análisis comparativo de la presencia de medicamentos potencialmente inapropiados según los tres listados.

Como se ha descrito anteriormente se observa un mayor porcentaje de presencia de MPI si utilizamos el Listado Marc (71,9%), seguido del Listado STOPP (37,5%) y del Listado Priscus (12,5%). Se ha aplicado la prueba estadística Chi cuadrado encontrando diferencias estadísticamente significativas entre estos ($p < 0,001$).

También se ha encontrado una significación estadística en la presencia de MPI en las tres herramientas con la complejidad farmacoterapéutica ($p < 0,05$).

4.2.2 Análisis univariante

Con respecto a las variables relacionadas con la presencia de algún criterio de MPI, se obtuvieron los resultados descritos en la Tabla 6.

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Tabla 6. Análisis univariante presencia medicamento potencialmente inapropiado y variables farmacoterapéuticas

Características farmacoterapéuticas	Criterio STOPP N (%), valor p	Criterio Marc N (%), valor p	Listado Priscus N (%), valor p
Polifarmacia	9 (28,12), p=1.000	20 (62,5), p=0.023	3(9,37), p=1.000
Polifarmacia mayor	5(15,62), p=0.703	11(34,37), p=0.013	2(6,25), p=0.593
Patrón de polifarmacia	12(37,5), p=0.057	23(71,87), p=0.007	4(12,50), p=0,550
Patrón multimorbilidad	12(37,5), p=0.247	23(71,87), p=0.001	4(12,50), p=0.436

4.2.2 Análisis multivariante

En el análisis multivariante realizado, se observa cómo el cumplimiento de algún criterio de medicamento potencialmente inapropiado no se ve afectado por la edad, sexo o polifarmacia. Debido a la baja ocurrencia del evento y al bajo número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, no se ha podido ajustar por más variables.

5. DISCUSIÓN

Los resultados principales de este estudio demuestran que existe una elevada diferencia en el porcentaje de pacientes que cumple alguno de los criterios de presencia de MPI según la herramienta que se aplique, variando desde el 71.9% en el listado Marc al 12,5% en el listado Priscus. Asimismo, los patrones fundamentales de polifarmacia y multimorbilidad identificados en los pacientes incluidos en el estudio fueron el cardiovascular y el cardiometabólico, respectivamente. Además, el porcentaje de pacientes que presentaron un índice de complejidad mayor fue similar a los que tuvieron un índice de complejidad menor. Actualmente se conoce que en la población VIH el principal contribuyente al índice de complejidad es la medicación concomitante, siendo los factores implicados la posología y las instrucciones de uso (Metz et al., 2014) (Morillo Verdugo et al., 2019). El aumento de coformulaciones *single-tablet-regimen*, tanto para el TAR como para fármacos empleados en el tratamiento de patologías crónicas, hace que la complejidad farmacoterapéutica vaya disminuyendo. Muchas de las coformulaciones actualmente comercializadas son fármacos relacionados con patologías cardiovasculares, siendo éste el patrón de polifarmacia predominante en el presente estudio.

En el análisis multivariante se observa que la edad, sexo o presencia de polifarmacia no son factores determinantes de presencia de medicamentos inapropiados en cualquiera de las herramientas incluidas en el estudio.

Según los datos obtenidos en este estudio y centrándonos en la diferencia observada en el porcentaje de pacientes que presentan alguna prescripción no apropiada según la herramienta que se utilice, se podría pensar que estos criterios no se ajustan a la población VIH. De manera similar, otros autores han valorado la concordancia de los criterios incluidos en cuatro listados como MPI en población de edad avanzada obteniendo una gran variabilidad de los mismos (Xin et al., 2020). Estos resultados van aparejados y justificarían la diferencia del porcentaje de pacientes que presenta algún MPI según el listado utilizado.

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Esta variabilidad asociada al listado utilizado puede deberse a las propias características de cada uno de ellos. En el caso del listado Marc, el cual presenta mayor porcentaje, se trata de un listado que incluye principalmente grupos terapéuticos completos y no tienen en cuenta la situación clínica y duración de tratamiento, generando que sean muchos pacientes los que cumplan estos criterios. En cambio, los listados STOPP y Priscus presentan porcentajes mucho menores porque describen el uso de MPI en situación clínica concreta e incluso basados en la duración del tratamiento.

Esta variabilidad no ayuda a la hora de realizar una revisión de la farmacoterapia del paciente, ya que para hacer una valoración completa es necesario recurrir a distintas herramientas, dificultando el desarrollo de esta labor cuando principalmente la carga asistencial es elevada. A todo esto, se suma que algunos fármacos tienen distinta categoría según la herramienta o listado que se utilice (Xin et al., 2020).

Por otra parte, el presente estudio demuestra que se trata de una población donde la gran mayoría de los pacientes presenta polifarmacia; sin embargo, el porcentaje de pacientes con carga anticolinérgica elevada es bajo.

Uno de los grandes problemas encontrados en la población de edad avanzada es la “carga anticolinérgica”. Es producida por un grupo de fármacos o familias de fármacos prescritos para distintas indicaciones clínicas. Los distintos fármacos tienen un efecto acumulativo en el desarrollo de efectos adversos anticolinérgicos, siendo principalmente deterioro cognitivo y funcional, así como mayor riesgo de caídas y aumento de hospitalizaciones (Tune, 2001).

En la población VIH, esta carga anticolinérgica es significativamente mayor a la población no VIH por presentar mayor uso de benzodiazepinas, antidepresivos y antipsicóticos (Greene et al., 2014). De forma similar, en este estudio se ha descrito que el grupo de fármacos con mayor contribución a la presencia de MPI son las benzodiazepinas.

En relación a las limitaciones del presente trabajo, aunque se trate de un estudio observacional retrospectivo, con las limitaciones propias inherentes al diseño, durante

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

el desarrollo de la actividad clínica diaria de las consultas de Atención Farmacéutica, se revisa la adecuación de la medicación y ante la detección de medicamentos potencialmente inapropiados se lleva a cabo la correspondiente actuación por parte del farmacéutico para la optimización farmacoterapéutica.

Otra limitación que presenta el estudio es el bajo número de pacientes que cumplen los criterios de inclusión, limitándonos obtener resultados consistentes y la inclusión de un número más elevado de variables en el análisis multivariante. No obstante, esta limitación se puede resolver incorporando al estudio más hospitales, es decir, llevando a cabo un estudio multicéntrico, que trae consigo un aumento de la población. Sin embargo, esto no resta validez a los resultados que pueden servir como hipótesis para futuras líneas de investigación.

Otra posible limitación sería el hecho de sólo incluir la medicación crónica, dejando sin analizar toda la medicación aguda y fármacos OTC, que podría infravalorar los datos obtenidos, pudiéndose obtener porcentajes más elevados del uso de medicación no apropiada. Sin embargo, por ser medicamentos de uso esporádico y durante un periodo de tiempo inferior a 3 meses, no se considera un efecto relevante.

En conclusión, los resultados obtenidos en este estudio pueden orientar sobre qué herramienta puede ser más sensible a la hora de detectar el uso de MPI, pero viendo la variabilidad de los datos, otra posible línea de investigación sería el desarrollo y validación de un listado de medicamentos no apropiados para la población VIH de edad avanzada.

6. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes presentan polifarmacia y en menor proporción polifarmacia mayor. El porcentaje de pacientes con alta carga colinérgica es bajo.
2. El patrón de polifarmacia y multimorbilidad más frecuente es el cardiovascular y el cardiometabólico, respectivamente.
3. Existe una gran variabilidad en los datos obtenidos según el listado utilizado, siendo el listado con mayor prevalencia de MPI el listado Marc y el de menor el listado Priscus.
4. Los MPI según el listado Marc son benzodiazepinas, beta-bloqueantes y antiagregantes plaquetarios; según el listado STOPP son benzodiazepinas, dabigatran, omeprazol y metformina y según el listado Priscus son benzodiazepinas, amitriptilina y etoricoxib.
5. Según los tres listados, el grupo de fármacos con mayor contribución a la presencia de MPI en la población VIH de edad avanzada son las benzodiazepinas.
6. La edad, sexo o presencia de polifarmacia no son factores determinantes de presencia de medicamentos inapropiados en cualquiera de las herramientas incluidas en el estudio.
7. Una posible línea de investigación de futuro sería el desarrollo y validación de un listado de medicamentos no apropiados para la población VIH de edad avanzada.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Immunopathogenesis of HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(3): 216-26.
- American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67: 674-94.
- Beers MH. Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate Medication Use by the Elderly: An update. *Arch Intern Med*. 1997; 157(14): 1531-36.
- 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*. 2013; 8(12).
- Centro Nacional de Epidemiología. Registro Nacional de casos de SIDA. [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf.
- Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015; 50: 89-96.
- Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013; 30: 613-628.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, D. O'Mahony. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment) Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008; 46: 72-83.
- GESIDA. Documento de Consenso de Ge SIDA/ Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana [en línea]. [Consultado en Julio 2021]. Disponible en: <https://gesida->

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

seimc.org/wp-

content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf

- Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Rabanaque-Hernández MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials*. 2015; 16(3): 117-24.

- Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population *Clinical Interventions in Aging* 2013; 8: 749–763.

- Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014; 62(3): 447-53.

- InfoSIDA | Información sobre el tratamiento y los ensayos clínicos del VIH/SIDA [en línea]. [consultado en Julio 2021]. Disponible en: <https://infosida.nih.gov/>

- Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications. Huntingdon Valley (PA): ISMP; 2012. [en línea] [consultado en Junio 2021]. Disponible en: <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>

- Institute for Safe Medication Practices. Survey of high-alert medications. Differences between nursing and pharmacy perspectives revealed. *ISMP Medication Safety Alert!* 2003; 8 (21): 1-3.

- Holtzman C, Holt S, Schmiedl S, Thümann PA. Potentially Inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(31–32): 543–51.

- 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*. 2013; 10: 1302-1310.

- Livio F, Deutschmann E, Moffa G, Rustemi F, Stader F, Elzi L, et al. Analysis of inappropriate prescribing in elderly patients of the Swiss HIV Cohort Study reveals gender inequity. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76(3): 758-764.

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

- Ma X, Yin X, Li M, Wang Y, Xin H, Liu W. Appropriate use of essential medicines in the elderly: a comparison of the WHO essential medicines list and PIM criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021; 77(4): 509-16.
- Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45: 535-44.
- Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A et al; for Swiss HIV Cohort Study Members. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(9): 2107–2111.
- Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H et al. Prevalence of comedications and effects of potential drug-drug interactions in the swiss HIV cohort study. *Antivir Ther.* 2010; 15: 413-23.
- Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 1129–37.
- Morillo-Verdugo R, De las Aguas Robustillo-Cortés M, Abdel-Kader Martin L, Alvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Alméida-González CV. Determinación del valor umbral del índice de complejidad de la farmacoterapia para predecir polifarmacia en pacientes VIH+. *Rev Esp Quimioter.* 2019; 32(5): 458-64.
- O’Mahony D, Gallagher PF. Inappropriate prescribing in the older population: Need for new criteria. *Age Ageing.* 2008; 37: 138–41
- ONUSIDA. Estimaciones epidemiológicas preliminares de ONUSIDA para 2021. [en línea]. [Consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>.
- Pere D, Ignacio SL, Ramón T, Fernando L, Alberto T, Pompeyo V, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk factor management in HIV-1-infected subjects treated with HAART in the Spanish VACH cohort. *Open AIDS J.* 2008; 2: 26-38.

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

- Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Inappropriate drug prescribing in homedwelling elderly patients: A population based survey. Arch Intern Med. 2002; 162: 1707–12.
- Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poncel-Falcó A et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. PLoS One. 2012; 7(2).
- PROYECTO MARC Elaboración de una Lista de Medicamentos de Alto Riesgo para los Pacientes Crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014. [consultada en Junio 2021]. Disponible en: https://www.seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_MARC_2014.pdf.
- Silverberg MJ, Leyden W, Hurley L, Go AS, Quesenberry CP Jr, Klein D et al. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. Ann Intern Med. 2009; 150: 301-13.
- Rochon PA, Gurwitz JH. Prescribing for seniors: Neither too much nor too little. JAMA. 1999; 282: 113–5.
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. Lancet Infect Dis. 2015; 15(7): 810-8.
- Swiss HIV cohort study. [en línea] [consultado en Junio 2021]. Disponible en <http://www.shcs.ch/33-graph-shcs>.
- Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. In: Journal of Clinical Psychiatry. 2001. P 11-4.
- WHO. ATC/DDD Index 2020. [en línea] [consultado en Junio 2021]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- WHO. International classification of diseases. 2020. [en línea] [consultado en Junio 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/classifications/icd/en/>.

8. ANEXOS

Anexo 1. Patrones de polifarmacia mujer (≥ 65 años)

Cardiovascular	Depresión/Ansiedad	COPD
IECAS (Dosis Plenas)	Antidepresivos	Inhaladores beta adrenérgicos
Antigotosos	Antiepilépticos	Antihistamínicos de uso sistémico
Agentes Antitrombóticos	AINE's y antirreumáticos	Antibióticos
Beta-Bloqueantes	Ansiolíticos	Antibióticos para uso sistémico
Antidiabéticos Orales	Preparaciones con Calcio	Combinación de antiinflamatorios y antibióticos
Glucósidos Cardiotónicos	Fármacos para el reflujo gastroesofágico o la úlcera péptica	Corticoides de uso sistémico (Dosis Plenas)
Diuréticos del Asa	Preparaciones con Hierro	Antitusígenos (Excepto las combinaciones con expectorantes)
Insulinas y análogos	Laxantes	Descongestionantes y otros preparados nasales
Diuréticos Ahorradores de Potasio	Analgésicos Opioides	Expectorantes (Excepto las combinaciones con Antitusígenos)
Antagonistas del Calcio con acción cardiaca directa	Antiespasmódicos y otros fármacos urológicos	Otros fármacos para la obstrucción de la vía aérea, inhaladores
Vasodilatadores empleados en patología cardiaca.	Otros analgésicos o antipiréticos	
	Procinéticos	
	Psicoestimulantes, fármacos usados en el TDAH	
	Productos tópicos para el dolor muscular y articular	
	Vitamina B12 y ácido fólico	

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Anexo 2. Patrones de polifarmacia varón (≥ 65 años)

Cardiovascular	Depresión/Ansiedad	COPD
IECAS (Dosis Plenas)	Tratamiento tópico de hemorroides y fisuras anales	Inhaladores beta adrenérgicos
Agentes Antitrombóticos	Antidepresivos	Antihistamínicos de uso sistémico
Beta-Bloqueantes	Antipsicóticos	Antibióticos
Fármacos para el reflujo gastroesofágico o la úlcera péptica	Productos para la caída del pelo	Antibióticos para uso sistémico
Diuréticos del Asa	Glucósidos Cardiotónicos	Combinación de antiinflamatorios y antibióticos
Insulinas y análogos	Agentes Dopaminérgicos	AINE's y antirreumáticos
Hipolipemiantes (Dosis Plenas)	Laxantes	Otros Agentes Antiinflamatorios
Diuréticos Ahorradores de Potasio		Preparados con Calcio
Antagonistas del Calcio con acción cardiaca directa		Corticoides de uso sistémico (Dosis Plenas)
Antagonistas del Calcio con acción vascular		Antitusígenos (Excepto las combinaciones con expectorantes)
Vasodilatadores empleados en patología cardiaca.		Fármacos para el reflujo gastroesofágico o la úlcera péptica
		Expectorantes (Excepto las combinaciones con Antitusígenos)
		Opioides
		Otros fármacos para la obstrucción de la vía aérea, inhaladores
		Otros analgésicos o antipiréticos
		Productos Oftalmológicos

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Anexo 3. Patrones de multimorbilidad

Patrón Cardio-Metabólico

Acute myocardial infarction, cardiac arrhythmia, cardiovascular disorders (other), chronic liver disease, congestive heart failure, diabetes, disorders of lipid metabolism, emphysema/chronic bronchitis/COPD, generalized atherosclerosis, gout, hematologic disorders (other), hypertension, iron deficiency/other deficiency anemias, ischemic heart disease, obesity, and substance use

Patrón Depresivo-geriátrico

Anxiety/neuroses, arthropathy, behavior problems, cervical pain syndromes, cerebrovascular disease, chronic ulcer of the skin, congestive heart failure, dementia/delirium, dermatitis/eczema, depression, disease of hair and hair follicles, disorders of lipid metabolism, diverticular disease of colon, GERD, iron deficiency/other deficiency anemia, low back pain, obesity, osteoporosis, Parkinson's disease, prostatic hypertrophy, schizophrenia/affective psychosis, substance use, thyroid disease, and varicose veins of lower extremities

Patrón Mecánico-Tiroideo

Anxiety/neuroses, arthropathy, behavior problems, cervical pain syndromes, deafness/hearing loss, dermatitis/eczema, disease of hair and hair follicles, disorders of lipid metabolism, diverticular disease of colon, GERD, iron deficiency/other deficiency anemia, low back pain, obesity, osteoporosis, prostatic hypertrophy, thyroid disease, and varicose veins of lower extremities

Anexo 4. Listado Marc

	Lista de medicamentos de alto riesgo para pacientes crónicos
<p>▶ Grupos terapéuticos</p> <ul style="list-style-type: none">- Antiagregantes plaquetarios (incluyendo aspirina)- Anticoagulantes orales- Antiepilépticos de estrecho margen (carbamazepina, fenitoína y valpróico)- Antiinflamatorios no esteroideos- Antipsicóticos- Benzodiazepinas y análogos- β- Bloqueantes adrenérgicos- Citostáticos orales- Corticosteroides largo plazo (\geq 3 meses)- Diuréticos del asa- Hipoglucemiantes orales- Inmunosupresores- Insulinas- Opioides	
<p>▶ Medicamentos específicos</p> <ul style="list-style-type: none">- Amiodarona /dronedarona- Digoxina oral- Espironolactona /eplerenona- Metotrexato oral (uso no oncológico)	

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Anexo 5. Listado Criterios STOPP

Sección A. Indicación de medicación
1. Cualquier medicamento prescrito sin una indicación basada en evidencia clínica.
2. Cualquier medicamento prescrito con una duración superior a la indicada, cuando la duración del tratamiento este bien definida.
3. Cualquier prescripción concomitante de dos fármacos de la misma clase, como dos AINE; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), anticoagulantes (debe optimizarse la monoterapia dentro de esa clase de fármacos antes de considerar un nuevo fármaco).

Sección B. Sistema cardiovascular
1. Digoxina en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con función sistólica conservada.
2. Amiodarona como tratamiento antiaritmico de primera elección en las taquiarritmias supraventriculares (mayor riesgo de toxicidad que controlando la frecuencia).
3. Diuréticos tiazídicos cuando existe hipopotasemia (kalemia menor a 3 mEq/L), hiponatremia (natremia menor a 130 mEq/L) o hipercolelémia o con antecedentes de gota.
4. Antihipertensivos de acción central (metildopa, clonidina) salvo intolerancia o falta de eficacia a otras clases de antihipertensivos.
5. ECA o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA2) en pacientes con hiperkalemia.
6. Antagonistas de la aldosterona (espirolactona, eplerenona) junto con otros fármacos que pueden aumentar los niveles de potasio (ECA, ARA 2 amilorido, triamtereno) sin monitoreo del potasio (debería monitorizarse cada seis meses).
7. Inhibidores de la 5- α -hidroxilasa (sildenafil, tadalafil, vardenafil) en ICC grave con hipotensión o asociado a nitratos (riesgo de colapso cardiovascular).
8. Diuréticos de asa para edemas maleolares sin evidencia de ICC, síndrome nefrótico, insuficiencia renal.
9. Diuréticos de asa como tratamiento de primera línea para hipertensión arterial o cuando existe incontinencia urinaria (empeora la incontinencia).
10. Betabloqueantes en presencia de bradicardia (frecuencia cardíaca <50 latidos por minuto) o bloqueo auriculo-ventricular de segundo o tercer grado.
11. Betabloqueantes en combinación con verapamilo o diltiazem (riesgo de bloqueo cardíaco).

Sección C. Antiagregantes/Anticoagulantes
1. AAS a dosis superiores a 150 mg/día (aumento del riesgo de sangrado sin mayor eficacia).
2. AAS en pacientes con antecedentes de enfermedad ulceroa péptica sin IEP.
3. AAS, clopidogrel, dipyridamol, antagonistas de vitamina K, inhibidores de la trombina o inhibidores del factor Xa en presencia de un riesgo significativo de sangrado (ejemplo: hipertensión grave no controlada, diátesis hemorrágica, sangrado reciente espontáneo significativo).
4. AAS más clopidogrel para la prevención secundaria del ictus salvo que el paciente tenga un stent coronario, un síndrome coronario agudo o una estenosis carotídea grave y sintomática (no hay evidencia de beneficios del clopidogrel en monoterapia).
5. AAS combinada con antagonistas de la vitamina K, inhibidor de la trombina o del factor Xa en pacientes con fibrilación auricular crónica (la AAS no aporta beneficios).
6. Antiagregantes combinados con antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa en pacientes con enfermedad coronaria, cerebrovascular o arterial periférica estables (el tratamiento combinado no aporta beneficios).
7. Ticlopidina en cualquier circunstancia (clopidogrel y prasugrel tienen eficacia similar y menos efectos adversos).
8. Antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa para un primer episodio de trombosis venosa profunda no complicada durante más de seis meses.
9. Antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa para un primer embolia de pulmón no complicada durante más de 12 meses.
10. AINE en combinación de antagonistas de la vitamina K, inhibidor directo de la trombina o del factor Xa (riesgo hemorragia digestiva grave).

Sección D. Sistema nervioso central y psicotrópicos
1. Antidepresivos tricíclicos (ATC) en pacientes con demencia, glaucoma, trastornos de la conducción cardíaca, prostatismo o con antecedentes de retención aguda urinaria.
2. ATC como tratamiento de primera línea en depresión (mayor riesgo de efectos adversos que con ISRS).
3. Neurolépticos con efecto anticolinérgico moderado a graves (clorpromazina, clozapina, flufenarína) en pacientes con antecedentes de prostatismo o retención aguda de orina (alto riesgo de retención urinaria).
4. Benzodiazepinas durante más de cuatro semanas (no hay indicación para tratamientos más prolongados); riesgo de sedación prolongada, confusión, caídas, accidentes de tránsito (si el tratamiento supera las cuatro semanas suspender en forma gradual para evitar el síndrome de abstinencia).
5. Antipsicóticos (distintos de quetiapina o clozapina) en pacientes con parkinsonismo o demencia por Cuerpos de Lewy (riesgo de efectos extrapiramidales).
6. Anticolinérgicos/antimuscarínicos para tratar los efectos extrapiramidales de los neurolépticos.
7. Neurolépticos en pacientes demenciales con trastornos de la conducta, salvo que sean graves y no respondan a otros tratamientos no farmacológicos (aumento del riesgo de ictus).
8. Anticolinérgicos en pacientes con delirium o demencia (empeoramiento de la cognición).
9. Neurolépticos como hipnóticos salvo que el trastorno del sueño se deba a demencia o psicosis (riesgo de confusión, caídas, hipotensión, efectos extrapiramidales).
10. Inhibidores de la acetilcolinesterasa en pacientes con antecedentes de bradicardia persistente (frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto), bloqueo cardíaco o síncope recurrentes de etiología no clara, o que reciben tratamientos simultáneos con fármacos que bajen la frecuencia cardíaca como betabloqueantes, digoxina, diltiazem, verapamilo (trastornos de la conducción cardíaca, síncope o lesiones).
11. Fenotiazidas como tratamiento de primera línea ya que existen alternativas más seguras y eficaces (son sedantes y tienen toxicidad antimuscarínica relevante en los mayores). Constituyen como excepción a este enunciado la proclorperazina en el tratamiento de náuseas, vómitos, vértigo; la clorpromazina para hipo persistente y levomepromazina como antiemético en cuidados paliativos).
12. Levodopa o agonistas dopaminérgicos para el temblor esencial (no hay evidencia de eficacia).
13. Antihistamínicos de primera generación (existen otros más seguros y menos tóxicos).
14. ISRS en pacientes con hiponatremia concurrente o reciente (natremia <130 mg/dl).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Sección E. Sistema Renal

Los siguientes medicamentos son potencialmente inapropiados en el adulto mayor con enfermedad renal aguda o crónica por debajo de determinado nivel de filtrado glomerular (consultar vademécum locales y fichas técnicas).

1. Digoxina en dosis mayores a 125 µg/día con tasa de filtrado glomerular (TFG) <30 ml/min (riesgo de intoxicación digitalica si no se realiza monitoreo).
2. Inhibidores directos de la trombina (ej. dabigatran) con TFG <30 ml/min (riesgo de sangrado).
3. Inhibidores del factor Xa (ej. rivaroxaban) con TFG <15 ml/min (riesgo de sangrado).
4. ANE con TFG <50 ml/min (riesgo de deterioro de la función renal).
5. Colchicina con TFG <10 ml/min (riesgo de toxicidad).
6. Metformina con TFG <30 ml/min (riesgo de acidosis láctica).

Sección F. Sistema gastrointestinal

1. Hierro oral a dosis elementales superiores a 200 mg/día (ej. hierro fumarato y sulfato >600 mg/día, hierro gluconato >1.800 mg/día). No hay evidencia de mayor absorción por encima de estas dosis.
2. Medicamentos que suelen causar estreñimiento (ej. fármacos anticolinérgicos, hierro oral, opioides, verapamilo, antiácidos con aluminio) en pacientes con estreñimiento crónico cuando existan otras alternativas que no estreñen.
3. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica o esofagitis péptica erosiva a dosis terapéuticas plenas durante más de ocho semanas.
4. Metoclopramida en pacientes con parkinsonismo (empeora el parkinsonismo).

Sección G. Sistema respiratorio

1. Broncodilatadores antimuscarínicos (ej. ipratropio, tiotropio) en pacientes con antecedentes de glaucoma de ángulo estrecho (pueden exacerbar el glaucoma) u obstrucción del tracto urinario inferior (puede causar retención urinaria).
2. Betabloqueantes no cardioselectivos (orales o tópicos para el glaucoma) en pacientes con antecedentes de asma que requiere tratamiento (aumenta el riesgo de broncoespasmo).
3. Benzodiazepinas en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda y crónica (riesgo de insuficiencia respiratoria).
4. Corticoides sistémicos en lugar de corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a grave.
5. Teofilina como monoterapia para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). (Existen alternativas más seguras).

Sección H. Sistema músculo esquelético

1. ANE (exceptuando los inhibidores selectivos de la COX-2) en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva, salvo con uso simultáneo de antagonistas H2 o IBP.
2. ANE en pacientes con hipertensión grave o insuficiencia cardíaca (riesgo de exacerbación).
3. ANE a largo plazo (> tres meses) para el tratamiento sintomático de la artrosis cuando no se ha probado el paracetamol.
4. Inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con enfermedad cardiovascular (aumento del riesgo de infarto e ictus).
5. ANE con corticoides sin IBP a dosis profiláctica (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica).
6. Bifosfonatos orales en pacientes con enfermedades digestivas altas presentes o previas (ej. dispepsia, esofagitis, gastritis, duodenitis, enfermedad ulcerosa péptica o hemorragia digestiva alta, debido al riesgo de reaparición o de exacerbación de las mismas).
7. Corticoides a largo plazo (más de tres meses) como monoterapia en la artritis reumatoide.
8. ANE con corticoides sin IBP (aumenta el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica).
9. Corticoides para el tratamiento de artrosis (salvo inyecciones intra-articulares periódicas en dolor monoarticular).

Sección I. Sistema urogenital

1. Fármacos antimuscarínicos vesicales en pacientes con demencia (aumenta el riesgo de confusión, agitación) o glaucoma de ángulo estrecho (exacerbación del glaucoma) o prostatismo crónico (riesgo de retención urinaria).
2. Bloqueantes alfa-1 adrenérgico selectivos en pacientes con hipotensión ortostática sintomática o síncope moclional (riesgo de recurrencia del síncope).

Sección J. Sistema endocrino

1. Sulfonilamidas de larga acción (ej. glibenclámda, clorpropamida, glibenperida) en pacientes con diabetes melitus tipo 2 (riesgo de hipoglucemia prolongada).
2. Tiazolidinedionas (ej. rosiglitazona, pioglitazina) en pacientes con ICC (riesgo de exacerbación de ICC).
3. Andrógenos en ausencia de hipogonadismo primario o secundario (riesgo de toxicidad por andrógenos; no han demostrado beneficio fuera de la indicación de hipogonadismo).
4. Estrógenos con antecedentes de cáncer de mama o trombosis venosa (riesgo de recurrencia).
5. Estrógenos orales sin progestágenos en mujeres con útero intacto (riesgo de cáncer de útero).
6. Betabloqueantes en pacientes con diabetes melitus con episodios frecuentes de hipoglucemia (enmascaran los episodios).

Sección K. Fármacos que aumentan en forma predecible el riesgo de caídas en personas mayores

1. Benzodiazepinas (sedantes, pueden reducir el nivel de conciencia, deterioran el equilibrio).
2. Neurolepticos (pueden producir dispraxia en la marcha, parkinsonismo).
3. Vasodilatadores (bloqueantes alfa 1 adrenérgicos, antagonistas del calcio, nitratos de acción prolongada, IECA, ARA-II) en pacientes con hipotensión postural persistente (disenso recurrente superior a 20 mmHg de presión sistólica, riesgo de síncope y caídas).
4. Hipnóticos-Z (ej. zopiclona, zolpidem) pueden causar saturación diurna prolongada, abasia).

Sección L. Analgésicos

1. Uso de opioides potentes, orales o transdérmicos (morfina, oxycodona, fentanilo, buprenorfina, metadona, tramadol) como tratamiento de primera línea en el dolor leve (inobservancia de la escala de la OMS).
2. Uso de opioides pautados (no a demanda) sin asociar laxantes (riesgo de constipación grave).
3. Opiáceos de acción prolongada sin opioides de acción rápida para el dolor imprevisto (riesgo de persistencia del dolor).

Sección N. Carga antimuscarínica/anticolinérgica

1. Uso de dos o más fármacos antimuscarínicos/anticolinérgicos (ej. antiespasmódicos vesicales o intestinales, antihistaminicos de primera generación, debido al riesgo de toxicidad anticolinérgica).

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Anexo 6. Listado Priscus

Medication	Main concerns (selected)	Possible therapeutic alternatives	Precautions to be taken when these medications are used
Analgesics, anti-inflammatory drugs			
NSAID – indometacin – acetemetacin* – ketoprofen* – piroxicam – meloxicam* – phenylbutazone – etoricoxib	– very high risk of gastrointestinal hemorrhage, ulceration, or perforation, which may be fatal – indometacin: central nervous disturbances – phenylbutazone: blood dyscrasia – etoricoxib: cardiovascular contraindications	– paracetamol – (weak) opioids (tramadol, codeine) – weak NSAID (e.g., ibuprofen)	– use in combination with protective agents, e.g., PPI – follow-up for gastrointestinal manifestations (gastritis, ulcer, hemorrhage) – monitoring of renal function – monitoring of cardiovascular function (blood pressure, signs of congestive heart failure) – dosing recommendation: shortest possible duration of therapy – phenylbutazone: monitoring of blood counts as well
Opioid analgesics – pethidine	– elevated risk of delirium and falls	– paracetamol – other opioids (with a lower risk of delirium, e.g., tilidine/naloxone, morphine, oxycodone, buprenorphine, hydromorphone) – weak NSAID (e.g., ibuprofen)	– clinical follow-up (central nervous function, tendency to fall, cardiovascular function) – monitoring of renal function – dosing recommendation: low initial dose, shortest possible duration of treatment
Antiarrhythmic drugs			
Quinidine*	– central nervous side effects – increased mortality – Quinidine plus verapamil: not recommended for patients over age 75 (e25)	– beta-blockers – verapamil – diltiazem – amiodarone – defibrillator implantation	– monitoring for central nervous effects – monitoring of cardiovascular function (proarrhythmia, QTc duration) – monitoring of renal function
Flecainide*	– higher rate of adverse effects in general	– beta-blockers – amiodarone	– monitoring for central nervous effects (e.g., vertigo, cognitive impairment) – monitoring of cardiovascular function – monitoring of renal function (dose adjustment)
Sotalol*	– a beta-blocker with an additional antiarrhythmic effect	– cardioselective beta-blockers (e.g., metoprolol, bisoprolol, carvedilol) – amiodaron – propafenone (depending on the type of arrhythmia)	– monitoring of cardiovascular function – monitoring of renal function (dose adjustment) – monitoring of pulmonary function – dosing recommendation: start at 1/2 to 1/3 of the typical dose and increase slowly
Digoxin, acetyldigoxin* metildigoxin*	– elevated glycoside sensitivity (women > men) – risk of intoxication	– for tachycardia/atrial fibrillation: beta-blockers – for congestive heart failure: diuretics, ACE-inhibitors, etc. – digitoxin may be less toxic	– monitoring of renal function (dose adjustment) – monitoring of cardiovascular function – therapeutic drug monitoring – age-appropriate maintenance dose
Antibiotics			
Nitrofurantoin	– unfavorable risk/benefit ratio, particularly with long-term use (pulmonary side effects, liver damage, etc.)	– other antibiotics (e.g., cephalosporins, cotrimoxazole, trimethoprim—in accordance with sensitivity and resistance testing, as far as possible) – non-pharmacological measures: more fluid intake, incontinence aids	– monitoring of renal, pulmonary, and hepatic function
Anticholinergic drugs			
Antihistamines – hydroxyzine – clemastine* – dimetindene* – chlorpheniramine – triprolidine	– anticholinergic side effects (e.g., constipation, dry mouth) – impaired cognitive performance – ECG changes (prolonged QT)	– non-sedating, non-anticholinergic antihistamines (e.g., cetirizine, loratadine, desloratadine)	– clinical monitoring for (anticholinergic) side effects – monitoring of central nervous function – ECG

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Urological spasmolytic agents - oxybutynine (non-sustained-release and sustained-release formulations) - tolterodine (non-sustained release) - solifenacin	- anticholinergic side effects (e.g., constipation, dry mouth, CNS) - ECG changes (prolonged QT)	- trospium - non-pharmacological treatment (pelvic floor exercises, physical and behavioral therapy)	- clinical monitoring for (anticholinergic) side effects - monitoring of central nervous function - ECG
Inhibitors of platelet aggregation			
Ticlopidine	- altered blood counts	- ASA - clopidogrel	- monitoring of blood counts (leukocytes, platelets)
Prasugrel*	- unfavorable risk/benefit profile, especially for patients aged 75 and above	- ASA - clopidogrel	
Antidepressants			
Tricyclic antidepressants - amitriptyline - doxepine - imipramine - clomipramine - maprotiline - trimipramine	- peripheral anticholinergic side effects (e.g., constipation, dry mouth, orthostatic hypotension, cardiac arrhythmia) - central anticholinergic side effects (drowsiness, inner unrest, confusion, other types of delirium) - cognitive deficit - increased risk of falling	- SSRI (e.g., citalopram, sertraline) - mirtazapine - non-pharmacological treatments such as behavioral therapy	- monitoring for anticholinergic side effects, suicidality, assessment of risk of falling - ECG monitoring - therapeutic drug monitoring if there is a risk of intoxication - dosing recommendation: start at half the usual daily dose, increase slowly
SSRI - fluoxetine	- central nervous side effects (nausea, insomnia, dizziness, confusion) - hyponatremia	- another SSRI (e.g., sertraline, citalopram) - trazodone - mirtazapine - non-pharmacological treatments such as behavioral therapy	- clinical monitoring of central nervous function - monitoring of renal function and serum electrolytes
MAO inhibitors - tranylcypromine*	- irreversible MAO inhibitors: hypertensive crises, cerebral hemorrhage - malignant hyperthermia	- SSRI (other than fluoxetine) - non-pharmacological treatments such as behavioral therapy	- monitoring of cardiovascular function - clinical monitoring for side effects
Antiemetic drugs			
Dimenhydrinate	- anticholinergic side effects	- domperidone - metoclopramide (beware of extrapyramidal side effects)	- monitoring for anticholinergic side effects - assessment of risk of falling
Antihypertensive agents and other cardiovascular drugs			
Clonidine	- hypotension - bradycardia - syncope - central nervous side effects: sedation, cognitive impairment	- other antihypertensive agents, e.g., ACE inhibitors, AT1 blockers, (thiazide) diuretics, beta-blockers, calcium antagonists (long-acting, with peripheral effect)	- monitoring of cardiovascular function - monitoring of central nervous effects - dose recommendation: low initial dose, half of usual dose, taper in and out
Alpha-blockers - doxazosine - prazosine - terazosine (as an anti-hypertensive agent)	- hypotension (positional) - dry mouth - urinary incontinence/impaired micturition - central nervous side effects (e.g., vertigo, light-headedness, somnolence) - increased risk of cerebrovascular and cardiovascular disease	- cf. clonidine	- monitoring of cardiovascular function - monitoring of central nervous effects - clinical monitoring for other adverse effects (e.g., impaired micturition) - dose recommendation: cf. clonidine
Methyldopa	- hypotension (orthostatic) - bradycardia - sedation	- cf. clonidine	- monitoring of cardiovascular function - dosing recommendation: cf. clonidine
Reserpine	- hypotension (orthostatic) - central nervous effects (sedation, depression)	- cf. Clonidine	- monitoring of cardiovascular function - dosing recommendation: cf. clonidine
Calcium channel blockers - nifedipine (non-sustained-release)	- short-acting nifedipine: increased risk of myocardial infarction, increased mortality in elderly patients	- cf. clonidine	- monitoring of cardiovascular function - monitoring for peripheral edema - dosing recommendation: cf. clonidine

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Neuroleptic drugs			
<p>Classic neuroleptic drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> - thioridazine - fluphenazine - levomepromazine - perphenazine - haloperidol* (>2 mg) 	<ul style="list-style-type: none"> - anticholinergic and extrapyramidal side effects (tardive dyskinesia) - parkinsonism - hypotonia - sedation - risk of falling - increased mortality in demented patients 	<ul style="list-style-type: none"> - atypical neuroleptic drugs with a favorable risk/benefit profile, e.g., risperidone - melperone - pipamperone - haloperidol: in acute psychosis, short-term use (<3 days) at high doses sometimes cannot be avoided 	<ul style="list-style-type: none"> - clinical monitoring for adverse effects, particularly anticholinergic and extrapyramidal - fall history - neurological and cognitive function (e.g., parkinsonism) - monitoring of cardiovascular function (hypotension, ECG/QT interval)
<p>Atypical neuroleptic drugs</p> <ul style="list-style-type: none"> - olanzapine (>10 mg) - clozapine 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. thioridazine - fewer extrapyramidal side effects - clozapine: increased risk of agranulocytosis and myocarditis 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. thioridazine - clozapine: blood pressure monitoring
Ergotamine and its derivatives			
<p>Ergotamine, dihydroergocryptine, dihydroergotoxin</p>	<ul style="list-style-type: none"> - unfavorable risk/benefit profile 	<ul style="list-style-type: none"> - ergotamine: when used for migraine: triptans (sumatriptan) - dihydroergocryptine: other antiparkinsonian drugs 	<ul style="list-style-type: none"> - beware of specific adverse effects - monitoring of cardiovascular function
Laxatives			
<p>Viscous paraffin</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pulmonary side effects if aspirated 	<ul style="list-style-type: none"> - osmotically active laxatives: macrogol, lactulose 	
Muscle relaxants			
<p>Baclofen, tetrazepam</p>	<ul style="list-style-type: none"> - central nervous effects: amnesia, confusion, falls 	<ul style="list-style-type: none"> - tolperisone - tizanidine - physical therapy - tetrazepam: short-intermediate-acting benzodiazepines in low doses 	<ul style="list-style-type: none"> - regular monitoring of motor and cognitive function (e.g., vigilance, steadiness of gait)
Sedatives, hypnotic agents			
<p>Long-acting benzodiazepines</p> <ul style="list-style-type: none"> - chlordiazepoxide - diazepam - flurazepam - dipotassium clorazepate - bromazepam - prazepam - clobazam - nitrazepam - flunitrazepam - medazepam* 	<ul style="list-style-type: none"> - Risk of falling (muscle-relaxing effect) with risk of hip fracture - prolonged reaction times - psychiatric reactions (can also be paradoxical, e.g., agitation, irritability, hallucinations, psychosis) - cognitive impairment - depression 	<ul style="list-style-type: none"> - short-(shorter-)acting benzodiazepines, zolpidem, zopiclone, zaleplone at a low dose - opipramol - sedating antidepressants (e.g., mirtazapine) - neuroleptic drugs of low potency (e.g., melperone, pipamperone) 	<ul style="list-style-type: none"> - clinical monitoring for adverse effects (cognitive function, vigilance, regular fall history, testing of gait steadiness, psychopathology, ataxia) - dosing recommendation: lowest possible dose, up to half of the usual dose, taper in and out, shortest possible duration of treatment
<p>Short- and intermediate-acting benzodiazepines</p> <ul style="list-style-type: none"> - alprazolam - temazepam - triazolam - lorazepam (> 2 mg/d) - oxazepam (> 60 mg/d) - lormetazepam (>0.5 mg/d) - brotizolam* (>0.125 mg/d) 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. long-acting benzodiazepines 	<ul style="list-style-type: none"> - valerian - sedating antidepressants (trazodone, mianserin, mirtazapine) - zolpidem (≤ 5 mg/d) - opipramol - low-potency neuroleptic drugs (melperone, pipamperone) - non-pharmacological treatment of sleep disturbances (sleep hygiene) 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. long-acting benzodiazepines
<p>The "z agents":</p> <ul style="list-style-type: none"> - zolpidem (>5 mg/d) - zopiclone (>3.75 mg/d) - zaleplone* (>5 mg/d) 	<ul style="list-style-type: none"> - risk of falling and hip fracture - delayed reaction time - psychiatric reactions (sometimes paradoxical, e.g., agitation, irritability, hallucinations, psychosis) - cognitive impairment 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. short- and intermediate-acting benzodiazepines 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. long-acting benzodiazepines
<p>Doxylamine, diphenhydramine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - anticholinergic effects - dizziness - ECG changes 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. short- and intermediate-acting benzodiazepines 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. long-acting benzodiazepines - monitor for anticholinergic side effects, ECG
<p>Chloral hydrate</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dizziness - ECG changes 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. short- and intermediate-acting benzodiazepines 	<ul style="list-style-type: none"> - cf. long-acting benzodiazepines - ECG

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Anti-dementia drugs, vasodilators, circulation-promoting agents			
Pentoxifyline, naftidrofuryl, nicergoline, piracetam	- no proof of efficacy, unfavorable risk/benefit profile	- pharmacotherapy of Alzheimer-type dementia: acetylcholinesterase inhibitors, memantine	
Antiepileptic drugs (AED)			
Phenobarbital*	- sedation - paradoxical excitation	- other antiepileptic drugs: lamotrigine, valproic acid, levetiracetam, gabapentin	- clinical monitoring for adverse effects (testing of gait steadiness, coordination, psychopathology) - therapeutic drug monitoring - dosing recommendation: start at the lowest possible dose, up to half of usual dose, taper in

* Medications that were not designated as PIM in any of the four publications analyzed(6-9).
NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton-pump inhibitors; ACE, angiotensin-converting enzyme; ASA, acetylsalicylic acid;

Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH+ de edad avanzada

Anexo 7. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica



ÁREA DE GESTIÓN SANITARIA SUR DE SEVILLA

RAMON MORILLO VERDUGO
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme en su reunión del día 25/05/2021, acta CONVOCATORIA 06/2021 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Prevalencia del uso de medicamentos potencialmente inapropiado según criterios MARC, STOPP y PRISCUS en una cohorte de pacientes VIH positivo de edad avanzada

Código Promotor: VIH-2021-01 **Código Interno:** 1006-N-21

Promotor: Investigador

Fecha Entrada: 23/04/2021

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Se otorga el Vº Bº a las aclaraciones emitidas al proyecto

3º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

4º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme YOLANDA BORREGO IZQUIERDO
(Farmacia Hospitalaria) Hospital Nuestra Señora de Valme

Lo que firmo en Sevilla, a 25 de mayo de 2021

Fdo.

RAMON MORILLO VERDUGO
Secretario del CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme