



DRUG BURDEN INDEX EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS EN UNA COHORTE DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL

MARÍA DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTÉS

UNIVERSIDAD DE SEVILLA. DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

Sevilla, Junio 2021



FACULTAD DE FARMACIA

***DRUG BURDEN INDEX* EN PACIENTES VIH+ MAYORES DE 50 AÑOS EN UNA COHORTE DE PRÁCTICA CLÍNICA REAL**

**Máster en Especialización Profesional en
Farmacia. Especialidad Oficina de Farmacia**

MARÍA DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTÉS

SEVILLA 2021

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TUTORES: ELENA M^a TALERO BARRIENTOS

RAMÓN MORILLO VERDUGO

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años



Elena M^a Talero Barrientos, Profesor del Departamento de Farmacología de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado "Drug burden index en pacientes VIH+ mayores de 50 años en una cohorte de práctica clínica real" ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacología durante el curso académico 2020/21, constituyendo la memoria que presenta la Lda. María de las Aguas Robustillo Cortés 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 1 de Julio de 2021.

Fdo.: Elena Talero Barrientos

Ve BP

Fdo.: Concepción Pérez Guerrero
Director del Departamento

Código Seguro De Verificación	gn/90g70sfJY7dSgzdKyrQ==	Fecha	02/07/2021
Firmado Por	MARIA CONCEPCION PEREZ GUERRERO ELENAM ^a TALERO BARRIENTOS		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/codde/gn/90g70sfJY7dSgzdKyrQ==	Página	1/2



Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años



Ramón Morillo Verdugo, Profesor asociado al Departamento de Farmacología de la Universidad de Sevilla,

INFORMA, que el presente trabajo titulado "*Drug burden index* en pacientes VIH+ mayores de 50 años en una cohorte de práctica clínica real" ha sido realizado, bajo mi tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Farmacología durante el curso académico 2020/21, constituyendo la memoria que presenta la Lda. María de las Aguas Robustillo Cortés 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 1 de Julio de 2021

Fdo.: Ramón Morillo Verdugo

Vº Bº

Fdo.: Concepción Pérez Guerrero
Director del Departamento

Código Seguro De Verificación	gn/9Cg70sfJY7dSgzdKyrQ==	Fecha	02/07/2021
Firmado Por	MARIA CONCEPCION PEREZ GUERRERO ELENA Mª TALERO BARRIENTOS		
Url De Verificación	https://pfirma.us.es/verifirma/code/gn/9Cg70sfJY7dSgzdKyrQ==	Página	2/2



RESUMEN (250-300)

El objetivo del estudio es determinar el *Drug Burden Index* (DBI) en pacientes VIH+ mayores de 50 años, así como la prevalencia de polifarmacia, índice de complejidad y fármacos sedantes y anticolinérgicos y su relación con el DBI.

Se trata de un estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo en el que se incluyeron pacientes en tratamiento antirretroviral (TAR) activo mayores de 50 años que acudieron a la consulta de farmacia del Hospital de Valme-AGS Sevilla-Sur entre Enero-Mayo-2021. La variable dependiente fue el valor de DBI, que se calculó siguiendo la ecuación descrita en la literatura. Se recogieron variables demográficas (sexo/edad) y farmacoterapéuticas: Tipo TAR, STR, número de fármacos prescritos, polifarmacia, índice de complejidad (IC), prescripción de fármacos sedantes, anticolinérgicos y asociados a caídas.

Se incluyeron 251 pacientes, 85.7% hombres con una mediana de edad de 58 (RIC:54-61) años. El 59.0% de los pacientes tenían prescrito un régimen basado en InIn (82.9% STR). El 50.6% de los pacientes presentó polifarmacia. El 36.3% de los pacientes presentaban valores de IC elevado. La mediana de puntuación del DBI fue 0.90 (RIC:0.67-1.60) y el 51.8% de los pacientes fueron clasificados con un nivel bajo. Un 45.0% de los pacientes tenía prescrito un fármaco sedante, un 24.3% anticolinérgico y un 64.9% fármacos asociados a caídas. Los resultados mostraron una relación significativa entre el DBI y la polifarmacia, el ICT, la presencia de fármacos sedantes, anticolinérgicos y asociados a caídas ($p=0.000$).

Este estudio ha puesto de manifiesto la relevancia del valor DBI en pacientes VIH. La puntuación del DBI en la población estudiada es elevada, así como la prevalencia de fármacos relacionados con caídas. El control de la polifarmacia y el índice de complejidad, así como la disminución de la carga sedante y anticolinérgica deberían incluirse en las líneas de trabajo en la atención farmacéutica al paciente VIH.

VIH; DBI; Polifarmacia; Envejecimiento; Anticolinérgico

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine Drug Burden Index (DBI) in HIV+ patients over 50 years as well as the prevalence of polypharmacy, complexity index, and sedative and anticholinergic drugs and their relationship with DBI.

Retrospective, observational and single-center study. HIV+ patients over 50 years with active treatment who attended the pharmaceutical care consultation at Pharmacy in Valme Hospital between January-May 2021 was enrolled. The dependent variable was the DBI value, which was calculated following the equation described in the literature. Demographic (sex/age) and pharmacotherapeutic variables were collected: regimen prescribed, single-tablet regimen (STR), drugs number prescribed, polypharmacy, complexity index and sedatives, anticholinergic and drugs-related fall prescribed.

251 patients were included, 85.7 % men. The median age was 58 (IQR: 54-61) years. A regimen based on InIn was prescribed in 59.0% of the patients (82.9% STR). Polypharmacy was described in 50.6% of the patients and 36.3% of them presented high ICT values. The median DBI score was 0.90 (IQR: 0.67-1.60) and 51.8% of the patients were classified as low DBI. Sedative drugs were prescribed in 45.0% of the patients, an anticholinergic in 24.3% and a drug-related falls in 64.9%. There is a significant relationship between DBI and the following variables: polypharmacy, ICT, sedative drugs, anticholinergic drugs, and drugs-related falls prescribed ($p = 0.000$).

This study has shown the relevance of the DBI value in HIV patients. The DBI score in the study population is high, as is the prevalence of drugs related to falls. The control of polypharmacy and the complexity index, as well as the reduction of the sedative and anticholinergic load should be included in the lines of work in the pharmaceutical care of the HIV patient.

HIV; DBI; Polypharmacy; Elderly; Anticholinergic

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	14
1.1 INFECCIÓN POR VIH.....	14
1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA	14
1.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y FISIOPATOLOGÍA.....	16
1.1.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL	18
1.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH	22
1.2.1 VIH Y ENVEJECIMIENTO.....	22
1.2.2 NUEVO MODELO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA.....	25
1.2.3 POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD	27
1.2.4 DRUG BURDEN INDEX Y FÁRMACOS ASOCIADOS A CAÍDAS.....	27
2. OBJETIVOS	30
2.1 HIPÓTESIS	30
2.2 OBJETIVO PRINCIPAL	30
2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	30
3. MATERIAL Y MÉTODOS	31
3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN	31
3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN.....	31
3.3 VARIABLES	31
3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS.....	32
3.3.2 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS	32
3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	35
3.6 FINANCIACIÓN.....	35
3.7 CONFLICTO DE INTERESES.....	36
4. RESULTADOS	37
4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	37
4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES DE LA POBLACIÓN	37
4.1.2 TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	37
4.1.3 POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD	39

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

4.1.4 DRUG BURDEN INDEX	40
4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL	47
4.2.1 TABLAS DE CONTINGENCIA	47
4.2.2 U MAN WHITNEY.....	56
4.2.3 KRUSKAL WALLIS	57
4.2.4 CORRELACIÓN PEARSON	58
5. DISCUSIÓN.....	59
5.1 PRINCIPALES APORTACIONES.....	59
5.2 DRUG BURDEN INDEX Y FÁRMACOS ASOCIADOS A CAÍDAS.....	59
5.3 PREVALENCIA DE POLIFARMACIA	61
5.4 ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA.....	62
5.5 LIMITACIONES	63
5.6 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	64
6. CONCLUSIONES	65
7. BIBLIOGRAFÍA.....	66
8. ANEXOS	75
ANEXO 1. CÁLCULO DE COMPLEJIDAD DE TRATAMIENTO (MRCI)	75
ANEXO 2. INTERFAZ DE LA HERRAMIENTA WEB DEL CÁLCULO DE LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA SEGÚN MRCI E INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN.	79
ANEXO 3. FÁRMACOS CON ACCIÓN SEDANTE (Adaptado Prescqipp, 2014)	82
ANEXO 4. FÁRMACOS CON ACCIÓN ANTICOLINÉRGICA (Adaptado Osakidetza, 2019a)	83
ANEXO 5. FÁRMACOS ASOCIADOS A CAÍDAS (Adaptado Osakidetza, 2019b).....	84
ANEXO 6. DICTAMEN FAVORABLE DE CEIC	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pautas preferentes y alternativas de GESIDA/PNS 2020

Tabla 2. Descripción del total de fármacos prescritos con acción sedante.

Tabla 3. Descripción del total de fármacos prescritos asociados a caídas.

Tabla 4. Relación DBI-Sexo

Tabla 5. Relación DBI-Polifarmacia

Tabla 6. Relación DBI-Presencia de fármacos sedantes.

Tabla 7. Relación DBI- Presencia de fármacos anticolinérgicos.

Tabla 8. DBI estratificado por prescripción de anticolinérgicos.

Tabla 9. Relación DBI- Tipo de TAR

Tabla 10. Relación DBI tipo de terapia de tratamiento antirretroviral.

Tabla 11. Relación DBI-*Single Tabled Regimen*

Tabla 12. Relación DBI- Índice de Complejidad

Tabla 13. Relación DBI- Variables cuantitativas (U Mann Whitney).

Tabla 14. Relación DBI (Variable categórica)- Variables cuantitativas (Kruskal-Wallis).

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución de la prevalencia de infección por VIH a nivel mundial.

Figura 2. Evolución de la incidencia de infección por VIH a nivel mundial.

Figura 3. Evolución de la tasa de incidencia de infección por VIH en España .

Figura 4. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1.

Figura 5. Modelo predictor de la edad (a), y comorbilidades de los pacientes VIH en los próximos años (b) y comparativa de las comorbilidades en pacientes con infección por el VIH y pacientes sin infección (c).

Figura 6. Distribución de pacientes según la familia de TAR prescrito.

Figura 7. Distribución de porcentaje de pacientes según el número de fármacos que conforman el esquema.

Figura 8. Distribución de pacientes según la combinación de fármacos que componen el TAR prescrito.

Figura 9. Distribución del índice de complejidad farmacoterapéutica en el apartado.

Figura 10. Distribución del Índice de complejidad farmacoterapéutica en el Total de la medicación, en el TAR y en la medicación concomitante.

Figura 11. Puntuación Drug Burden Index de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 12. Porcentaje de pacientes según clasificación DBI.

Figura 13. Fármacos sedantes según grupo ATC.

Figura 14. Fármacos carga anticolinérgica alta.

Figura 15. Fármacos carga anticolinérgica baja.

Figura 16. Fármacos asociados a caídas según ATC.

Figura 17. DBI estratificado por sexo.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Figura 18. DBI estratificado por presencia de polifarmacia.

Figura 19. DBI estratificado por prescripción de fármacos sedantes.

Figura 20. DBI estratificado por prescripción de fármacos anticolinérgicos.

Figura 21. DBI estratificado según presencia de fármacos asociados a caídas.

Figura 22. DBI estratificado según tipo de TAR

Figura 23. DBI estratificado según tipo de terapia antirretroviral.

Figura 24. DBI estratificado según prescripción de *Single Tablet Régimen*.

Figura 25. DBI estratificado según Índice de complejidad.

Figura 26. Diagrama de cajas y bigotes que relaciona DBI con IC Total.

Figura 27. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes (IC total y categorías de DBI)

Figura 28. Correlación Pearson DBI-IC TOTAL.

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ACB: Anticholinergic Cognitive Burden

AMM: Asociación Médica Mundial

ARN: Ácido Ribonucleico

ARV: Antiretroviral (fármaco)

ARS: Anticholinergic Risk Scale

ATC: *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*

ATV: Atazanavir

AZT: Zidovudina

BIC: Bictegravir

BID: Dos tomas al día

CD4: Linfocito T portador de receptores CD4

CD8: Linfocitos T portadores de receptores CD8

COBI: Cobicistat

CPV: Carga viral Plasmática

DOR: Doravirina

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EFV: Efavirenz

ETV: Etravirina

EVG: Elvitegravir

FRID: *Fall Risk Increasing Drugs*

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

FTC: Emtricitabina

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

HSH: Hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres

HTX: Relaciones Heterosexuales

ICT: Índice de complejidad total

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IN: Enzima Integrasa

InIn: Inhibidores de la integrasa

IP: Inhibidores de la proteasa

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

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

LDR: *Less Drug Regimen*

LOPD: Ley Orgánica de Protección de datos

LPV: Lopinavir

MRCI: *Medication Regimen Complexity index*

MVC: Maraviroc

NC: No Conoce/No contesta

NVP: Nevirapina

OR: Odds ratio o razón de probabilidades

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

PNS: Plan Nacional del Sida

PR: Enzima Proteasa

PRN: Si precisa

QD: Una toma al día

r: Ritonavir

***Drug Burden Index* en pacientes VIH+ mayores de 50 años**

RAL: Raltegravir

RIC: Rango Intercuartílico

RPV: Rilpivirina

RT: Enzima Retrotranscriptasa

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SSPA: Sistema de Salud Público Andaluz

STR: *Single-tablet regimen*

TACs: Tecnologías del Aprendizaje y el conocimiento

TAF: Tenofovir alafenamida

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TDF: Tenofovir diproxil fumarato

TICs: Tecnologías de la información y la comunicación

TPV: Tipranavir

UDPV: Usuario de drogas por vía parenteral

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INFECCIÓN POR VIH

1.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

Según el último informe del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA), el número estimado de personas infectadas en el mundo en 2020 era de 37.6 millones (RIC 30.2–45.0 millones) (ONUSIDA, 2021).

Desde el año 2000, la prevalencia se ha incrementado en aproximadamente ocho puntos pasando de 28.6 millones (RIC 26.4-31.2) a las cifras actuales (Figura 1).

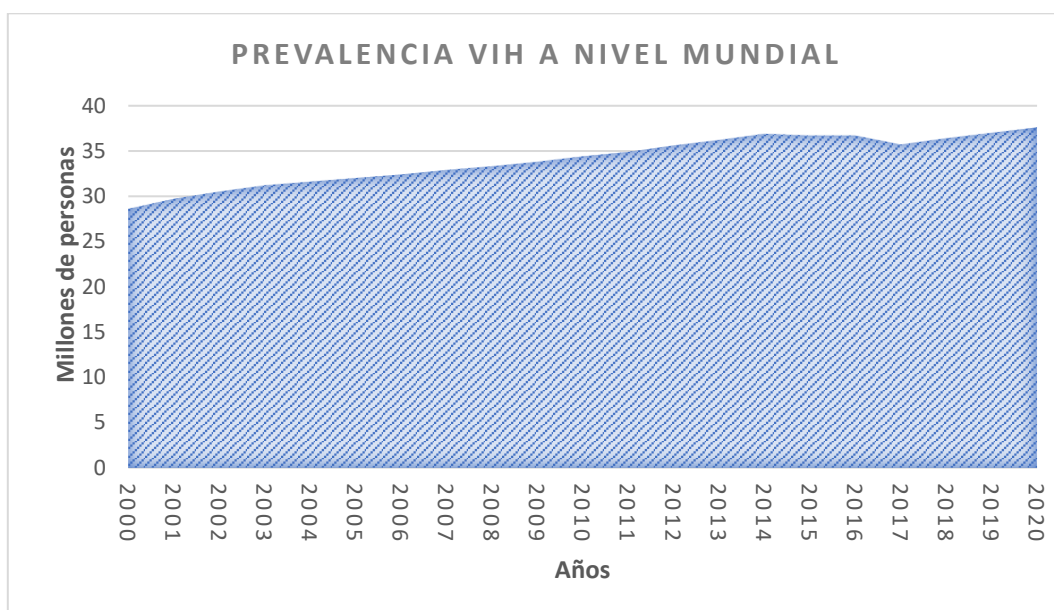


Figura 1. Evolución de la prevalencia de infección por VIH a nivel mundial (2000-2020) (ONUSIDA 2021).

Este incremento se debe fundamentalmente a dos factores: por un lado, al aumento de la incidencia de nuevos casos en algunas regiones de áreas poco desarrolladas, a pesar de las estrategias mundiales. Por el otro, el acceso a los fármacos antirretrovirales de más personas implica una disminución de la mortalidad y una cronificación de la patología, contribuyendo al aumento de la prevalencia. No obstante, a pesar dicho aumento, la incidencia de nuevas infecciones por VIH, de forma general, presenta una tendencia descendente que se ha estabilizado en los últimos años (Figura 2).

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

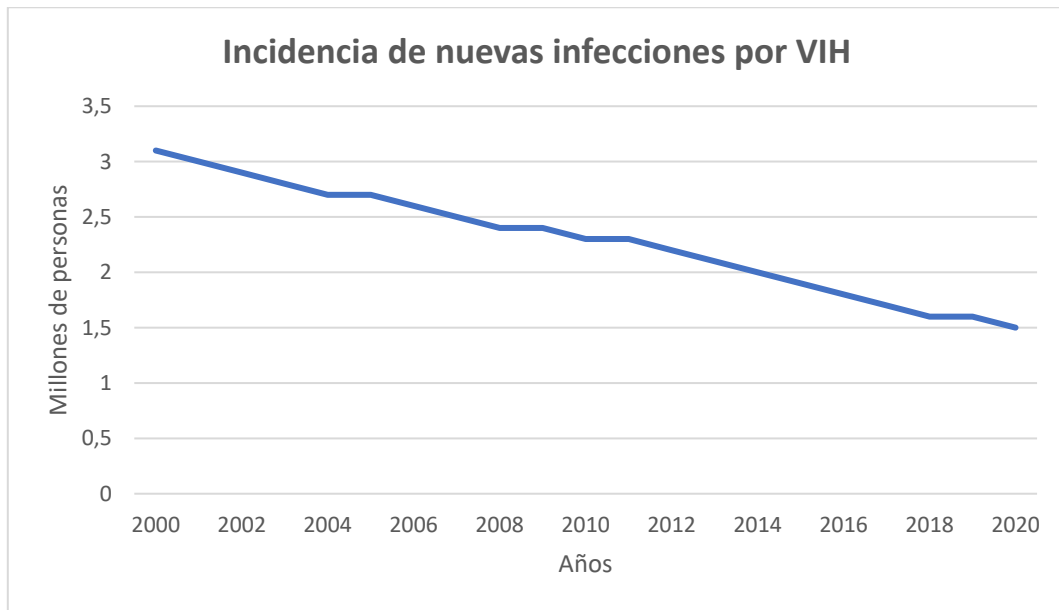


Figura 2. Evolución de la incidencia de infección por VIH a nivel mundial (2000-2020) (ONUSIDA 2021).

Las nuevas infecciones por el VIH han descendido más de un 50% desde el año 2000. A escala mundial, 1,5 millones (RIC: 1.1–2.1 millones) de personas se infectaron con el VIH en 2020, un importante descenso respecto a los 3,1 millones (RIC: 3.0–3.3 millones) del año 2000.

Los datos sobre infección por VIH de España son obtenidos de los diferentes sistemas de vigilancia que se han ido instaurando desde el año 2003. Los datos de casos de SIDA se han recogido de una forma sistemática desde el inicio de la epidemia, pero las comunidades se han ido incorporando progresivamente hasta contar con el 100% de los casos notificados. Con esta limitación, los casos notificados desde el año 2003 en España han sido 56.748. La tasa de infección por 100.000 habitantes ha sido descendente con 5,94 casos por 100.000 habitantes (sin corregir) y supondría unos 2.698 nuevos diagnósticos (Figura 3) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2019).

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

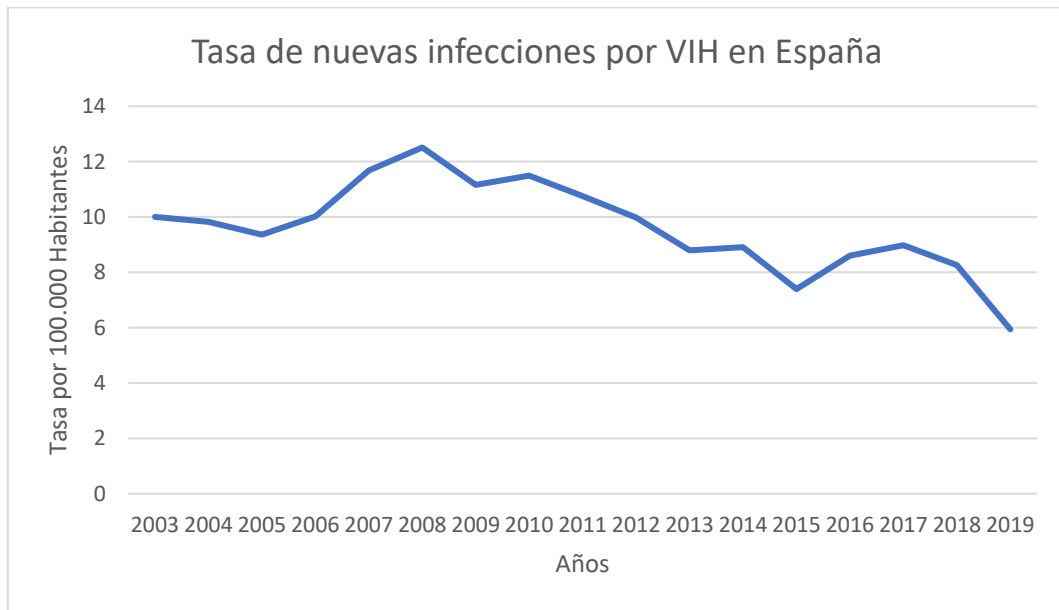


Figura 3. Evolución de la tasa de incidencia de infección por VIH en España (2003-2019) (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2020).

El 85,8% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años (RIC: 28-45). La transmisión en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH) fue la más frecuente, 56,6%, seguida de la heterosexual, 32,3%, y la que se produce en usuarios de droga por vía parenteral (UDPV), 2,6%. El 36,1% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 45,9% de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío.

En 2019 se notificaron 273 casos de SIDA que, tras la corrección por el retraso en las notificaciones, se estima que serán 351 casos. El 81,0% eran varones con una mediana de edad de 43 años (RIC: 34-52). Del total de casos, el 39,6% se produjeron en hombres y mujeres heterosexuales, el 39,9% en HSH y el 9,2% en UDPV.

1.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS Y FISIOPATOLOGÍA

El VIH pertenece a la familia de los lentivirus y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. Ambos proceden de saltos inter-especies de virus que afectan a poblaciones de simios en África (Delgado et al., 2011).

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA, mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico, menos transmisible y está confinado principalmente en África Occidental.

Está constituido por un núcleo central o *core* donde se encuentra el genoma viral y proteínas accesorias, una cubierta proteica llamada cápside y una envoltura adicional (Delgado et al., 2011) (Figura 4).

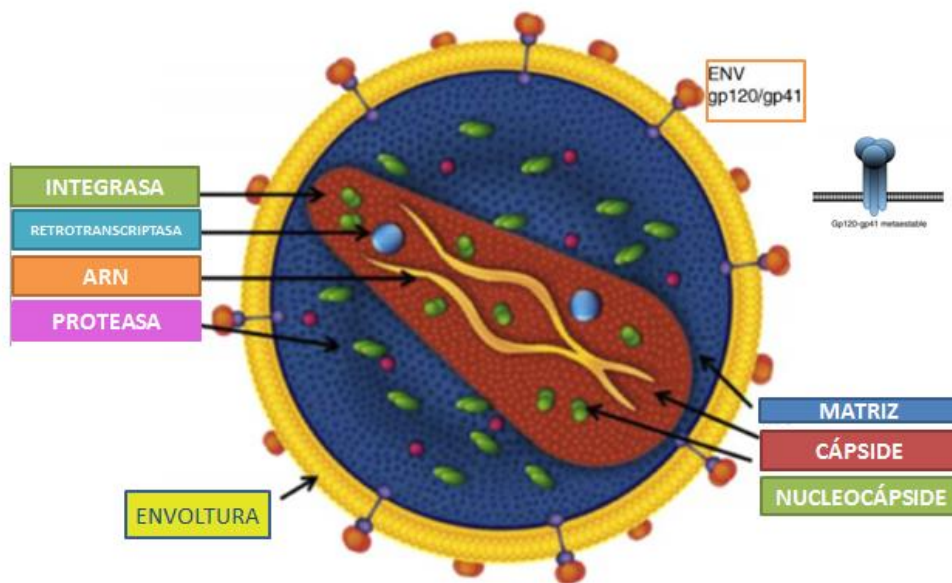


Figura 4. Esquema general de la estructura de la partícula de VIH-1 (Adaptado de Delgado, 2011).

Envoltura Vírica: El VIH tiene forma esférica con un diámetro aproximado de 100 nm. Está rodeado por una envoltura compuesta por una bicapa lipídica que es obtenida de la membrana celular humana durante la etapa de gemación. Incrustadas en la cubierta se encuentran tanto proteínas del huésped como la glicoproteína del VIH conocida como ENV. Esta proteína consiste en un trímero de moléculas formado por la glicoproteína 120 (gp120) en la parte externa y un tronco denominado glicoproteína 41 (gp41) que actúa como anclaje a la envoltura del virus.

Cápside: Dentro de la envoltura viral se encuentra esta estructura cónica compuesta por múltiples bloques de proteína viral p24 y que alberga en su interior el genoma vírico.

Núcleo Viral: La cápside contiene en su interior dos cadenas de ARN del VIH, cada una de las cuales tiene una copia completa de los genes del virus. El VIH tiene tres genes

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

estructurales (*gag*, *pol* y *env*) que contienen la información necesaria para codificar y sintetizar las proteínas estructurales necesarias para producir nuevas partículas víricas.

1.1.3 TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El desarrollo de los fármacos antirretrovirales ha sido uno de los hitos en la medicina moderna. Actualmente se dispone de un arsenal de fármacos eficaces, seguros, cómodos y que permiten adaptarse a la vida del paciente en un alto grado, lo que implica una mejora en la adherencia y en los objetivos claves de supresión virológica y restablecimiento del sistema inmune. Sin embargo, el problema de las resistencias y la disminución de la adherencia en una enfermedad crónica supone un escollo importante.

A pesar de la gran variedad de fármacos de los que disponemos en la actualidad, pertenecientes a seis familias con mecanismos de acción diferentes, las recomendaciones siguen enfocando el tratamiento antirretroviral en la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y un no análogo (ITINN) o un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/r) o un inhibidor de la integrasa (InIn). La única pauta doble recomendada en el momento actual como tratamiento antirretroviral (TAR) de inicio preferente consiste en la combinación de un ITIAN, Lamivudina (3TC) y un InIn como Dolutegravir (DTG).

1.1.3.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos.

Una de las dianas terapéuticas más importantes y más estudiada es la TI. Esta ADN polimerasa dependiente de ARN es la encargada de sintetizar la doble cadena de ADN a partir de una cadena de ARN viral.

En España están comercializados cuatro ITIAN: Zidovudina (AZT), Emtricitabina (FTC), 3TC y Abacavir (ABC). También se dispone de un análogo de nucleótido, Tenofovir, en dos formatos de sales diferentes, Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y Tenofovir alafenamida (TAF). Todo el desarrollo clínico de tenofovir disoproxilo se ha realizado utilizando la sal de fumarato, aunque en la actualidad existe como fármaco genérico como otras sales (maleato, fosfato, succinato). A efectos prácticos, la abreviatura ITIAN incluye al TDF y al TAF.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Estos fármacos de manera general presentan similitud a los nucleósidos naturales y compiten con las bases purínicas o pirimidínicas. Al incorporarse a la hebra de ADN en formación bloquean la elongación de la cadena de ADN.

Son la base del tratamiento antirretroviral actual (backbone), ya que los nuevos fármacos presentan un buen perfil de eficacia, son bien tolerados y, frecuentemente, se presentan co-formulados, lo que facilita la toma del tratamiento. Además, no interaccionan con la mayoría de los fármacos ya que no se metabolizan a través del citocromo P450.

La salida al mercado de TAF, con una dosis menor, pero con mayores concentraciones en las células dianas, permite obtener iguales resultados de eficacia y mejoras en la seguridad, ya que los datos de los estudios sugieren que induce menos nefrotoxicidad y reducción de la densidad mineral ósea que TDF.

Según las guías de GESIDA del año 2020 (GESIDA, 2020) se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por FTC/TAF y por ABC/3TC, que deberían administrarse siempre que sea posible en preparados co-formulados. La utilización de tenofovir como TDF puede considerarse una alternativa a TAF siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia, y no exista riesgo de desarrollarlas. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC.

1.1.3.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Los ITINN han sido muy utilizados en las terapias iniciales de la infección por VIH. Actualmente en España se encuentran comercializados 4 fármacos de esta familia: Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETV) y Rilpivirina (RPV). Doravirina (DOR) acaba de ser recientemente comercializada en España.

Son fármacos eficaces y con un perfil de reacciones adversas variable, entre las que destacan los efectos neuropsiquiátricos de EFV por lo que su uso ha disminuido en los últimos años en favor de RPV en combinación con 2 ITIAN. Además, se caracterizan por poseer una baja barrera genética para las resistencias y pueden interaccionar con los fármacos metabolizados por el citocromo P450.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Según las guías de GESIDA del año 2020, no se recomiendan como régimen preferente.

- DOR+FTC/TAF o DOR/3TC/TDF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio cuando esté comercializada.
- En pacientes con carga viral inferior a 100.000 copias/mL RPV/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes en el TAR de inicio.
- RPV no debe utilizarse en pacientes con CVP >100.000 copias/mL.

1.1.3.3 Inhibidores de la Proteasa

La comercialización de esta familia de fármacos supuso un antes y un después en el TAR ya que permitió la supresión de la replicación viral a niveles indetectables y evitó el avance de la enfermedad. Actualmente en España se encuentran comercializados seis fármacos que se emplean habitualmente potenciados con Ritonavir (RTV) o Cobicistat (COBI). Los fármacos son Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FSV), Lopinavir (LPV), Tipranavir (TPV) y RTV, este último solo se emplea como potenciador.

Presentan un buen perfil de eficacia y efectos adversos principalmente gastrointestinales, aunque depende del fármaco. Son inhibidores potentes del citocromo P450 por lo que producen interacciones fármaco-fármaco con relativa frecuencia.

En las guías de GESIDA 2020 ningún régimen basado en IP/potenciado se considera como pauta preferente. Cuando se considere conveniente iniciar un tratamiento basado en IP se recomienda utilizar DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF en una sola toma diaria (QD).

1.3.3.4 Inhibidores de la Integrasa

Los InIn se han empleado de forma habitual como segunda línea de tratamiento. Con la aparición de los nuevos fármacos y su equiparación de costes a otras combinaciones, actualmente son considerados como pautas preferentes en todas las guías (GESIDA, 2020; EACS, 2020; *U.S. Department of Health & Human Services* 2020). Además, se caracterizan por su rápido descenso de la carga viral, lo que puede ser una ventaja en

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

determinadas situaciones, su buen perfil de tolerancia y la baja incidencia de interacciones medicamentosas.

En España se encuentran comercializados cuatro inhibidores de la integrasa: Raltegravir (RAL), Elvitegravir (EVG), DTG y Bictegravir(BIC). EVG está disponible formando parte de combinaciones con FTC/TDF/COBI y con FTC/TAF/COBI. Por otro lado, DTG se encuentra disponible sin combinación o formando pareja con ABC/3TC. BIC se encuentra comercializado en combinación con FTC/TAF. Existe un inhibidor de la integrasa del que ya se han presentado resultados de ensayos en fase III, cabotegravir (GSK1265744), de alta barrera genética, que podría ser administrado en forma de inyección intramuscular mensual, cada dos meses e incluso de forma trimestral.

Las recomendaciones sobre el tratamiento con InIn de las guías españolas son las siguientes:

- Se recomiendan como pautas preferentes de TAR de inicio las siguientes combinaciones: BIC/FTC/TAF; DTG/ABC/3TC o DTG+FTC/TAF, RAL (400 mg dos veces al día (BID) o 1200 mg QD) + FTC/TAF o DTG+3TC.
- La combinación EVG/COBI/FTC/TAF se considera una alternativa a las pautas preferentes de TAR de inicio.

1.3.3.5 Inhibidores de la entrada

A pesar de la indudable eficacia de los fármacos actuales, es necesario explorar mecanismos de acción diferentes para pacientes con aparición de resistencias o toxicidades graves a los regímenes comúnmente utilizados dentro del TAR. Los inhibidores de la entrada son una familia de fármacos empleados en estos casos. Enfuvirtida se emplea raramente debido a su forma de administración subcutánea, pero Maraviroc (MVC) sí que resulta una opción adecuada en numerosos pacientes con un buen perfil de eficacia y toxicidad.

La disponibilidad de MVC, antagonista del correceptor CCR5, requiere conocer el tropismo del VIH para ser usado. MVC se debe prescribir exclusivamente en los pacientes con infección por cepas R5 de VIH.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

La elección del tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta la coexistencia de comorbilidades, las potenciales interacciones con otros fármacos y el estilo de vida del paciente. La principal guía de nuestro entorno, del grupo de estudio de SIDA-SEIMC (GESIDA), se publica de forma anual y elabora recomendaciones de pautas preferentes y alternativas de tratamiento antirretroviral (Tabla 1) (GESIDA, 2020).

Tabla 1. Pautas preferentes y alternativas del documento de consenso de GESIDA/PNS en 2020.

	TAR
Preferente	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG+FTC/TAF RAL+FTC/TAF DTG/3TC
Alternativas	BIC/FTC/TAF DTG/ABC/3TC DTG+FTC/TAF RAL+FTC/TAF DTG/3TC

3TC: Lamivudina; Abacavir (ABC); BIC: Bictegravir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabina; TAF: Tenofovir Alafenamida; Raltegravir :RAL

1.2 ATENCIÓN FARMACÉUTICA AL PACIENTE VIH

1.2.1 VIH Y ENVEJECIMIENTO

El tratamiento antirretroviral de gran actividad ha cambiado radicalmente la infección por VIH convirtiéndose en una patología crónica (Palella et al., 1998). En las consultas de atención farmacéutica convergen dos perfiles bien diferenciados de pacientes. El número más importante está compuesto por pacientes mayores, largos supervivientes, que han asemejado su esperanza de vida a la de la población general (Lohse et al., 2006) con la infección controlada, pero con un aumento de las comorbilidades asociadas al envejecimiento (Schouten et al., 2014). Por otro lado, acuden a las consultas pacientes naive jóvenes sin comorbilidades ni problemas de salud importantes (Centro Nacional de Epidemiología /Plan Nacional del SIDA, 2019).

El TAR ha disminuido la morbi-mortalidad de los pacientes con infección por VIH. Los pacientes VIH envejecen de manera similar a la población general presentando, cada vez más frecuentemente, comorbilidades asociadas a la edad. En el modelo estadístico publicado por Smit et al. (2015) se estimó que el porcentaje de pacientes VIH+ mayores de 50 años pasará de un 30% actual hasta alcanzar valores cercanos al 75% de los

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

pacientes que acudan a las consultas de atención farmacéutica en el año 2030, como se puede observar en la Figura 5A.

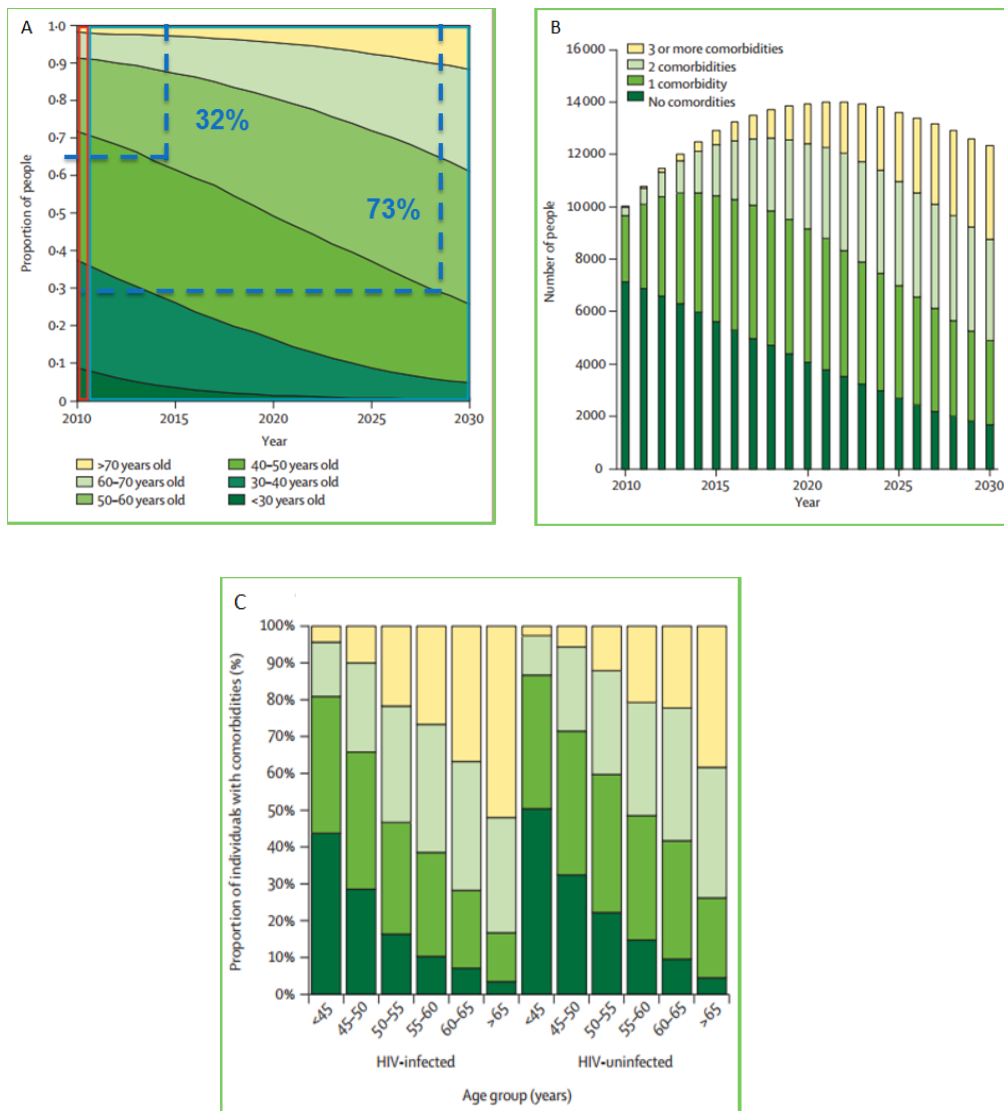


Figura 5. Modelo predictor de la edad (A), y comorbilidades de los pacientes VIH en los próximos años (B) y comparativa de las comorbilidades en pacientes con infección por el VIH y pacientes sin infección (C) (Tomado de Smit et al., 2015).

En la Figura 5B se muestra la estimación del incremento que se producirá en el número de pacientes que presenten dos o más comorbilidades en los próximos años. Comparativamente con los pacientes no VIH+, en todos los estratos de edad, la probabilidad de que un individuo padezca comorbilidades es menor que en los pacientes portadores de VIH (Figura 5C).

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Numerosos estudios han abordado el incremento de la edad de los pacientes y del número de comorbilidades, así como su relación con la aparición de interacciones farmacológicas (Marzolini et al., 2010; Holtzman et al., 2013; Tseng et al., 2013). En este sentido, Marzolini et al. (2011) en un estudio donde establecían la prevalencia de comedición y su influencia en la aparición de interacciones en la cohorte suiza de pacientes VIH, concluyeron que la complejidad del TAR y las comorbilidades son factores a tener en cuenta en la prevención de las interacciones (Marzolini et al., 2011). Por otro lado, en el trabajo de Tseng et al. (2013) donde se analizó la relación de la edad con la polifarmacia y la presencia de interacciones, los hallazgos más destacables demostraron que existen diferencias en el número de fármacos totales, el tratamiento con IP potenciados e InIn y la toma de medicación concomitante en el grupo de edad más avanzada. Además, se relacionó con la presencia de interacciones potenciales moderadas con significación estadística no siendo así en el caso de las interacciones graves o contraindicadas.

Adicionalmente, al igual que en la población general, el aumento en la edad lleva consigo la aparición de enfermedades concomitantes, preocupando, aunque no exclusivamente, sobre todo, aquellas relacionadas con el riesgo cardiovascular (Jericó et al., 2009, Pere et al., 2008). Análisis de poblaciones como la cohorte *Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)* (Sabin et al., 2008) indican prevalencias en el entorno del VIH+ de aproximadamente 33% de pacientes con hipertrigliceridemia, 22% con hipercolesterolemia, 8% con hipertensión arterial y 3% con diabetes mellitus, entre otras comorbilidades (Gleason et al., 2013).

Por otro lado, este incremento de la medicación concomitante a partir de los 50 años puede tener consecuencias en la adherencia al tratamiento antirretroviral, piedra angular en el control de la enfermedad (Silverberg et al., 2009; Cantudo-Cuenca MR et al., 2015).

1.2.2 NUEVO MODELO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA

La repercusión que actualmente tienen las áreas de consultas externas dentro de los Servicios de Farmacia, junto con la incorporación de nuevas opciones de tratamiento para las patologías habitualmente seguidas desde estas consultas, hacen cada vez más necesaria la permanente actualización de conocimientos y habilidades por parte de los profesionales que realizan su actividad en este entorno asistencial.

En los últimos años, la estrategia seguida para dar respuesta a este reto pasa por la adquisición de las competencias imprescindibles para hacer frente, de una manera óptima, a estas necesidades. Además, en algunas instituciones se ha optado por la super-especialización del farmacéutico de hospital en determinadas patologías de gran relevancia, e incluso se han creado consultas de atención farmacéutica monográficas con exitosos resultados, como las de patologías víricas o las de oncología, tal como demuestran las cada vez más frecuentes publicaciones tanto nacionales como internacionales que hacen referencia a este sistema de trabajo. No obstante, las consultas monográficas son todavía pocas como demuestra el proyecto Origen, donde se describía la situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España (Morillo et al., 2014). En esta publicación, en el 93.3% de los servicios de farmacia encuestados se disponía de una consulta compartida donde se atendían pacientes con diferentes patologías tanto víricas como no víricas. Esto demuestra que resta mucho camino por andar.

Además, resulta imprescindible un cambio en el paradigma de la atención farmacéutica al paciente experto que se está llevando a cabo a través del desarrollo e implantación de la metodología CMO (Capacidad-Motivación-Oportunidad).

El modelo de atención farmacéutica que nos ha acompañado los últimos años ha quedado obsoleto debido a las nuevas necesidades y el nuevo entorno profesional en el que nos encontramos. El modelo original estaba basado en lograr un adecuado control clínico, a través del uso correcto de los medicamentos. Básicamente, esto debía de hacerse en base al control económico, la información y refuerzo de la adherencia y la integración en el equipo multidisciplinar (Codina et al., 2010).

La adaptación permanente que se ha debido llevar a cabo a lo largo de estos últimos años, ha tenido como consecuencia un modelo de Atención Farmacéutica al que

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

podíamos bautizar como el “Modelo CMO”, básicamente, porque esas 3 siglas se corresponden con las tres cualidades básicas que han definido al modelo.

- Control económico. Los indicadores económicos y la derivación de la actividad farmacéutica hacia la aportación de valor en el ámbito del gasto en medicamentos.

-Medicamento: El eje principal de nuestra actuación ha sido el medicamento, priorizando el inicio y los cambios de tratamiento como el criterio fundamental a la hora de determinar sobre qué pacientes se iba a llevar a cabo con más énfasis la actividad farmacéutica.

-Organización: En general, la dispensación de medicamentos se realiza con una periodicidad acorde a la disponibilidad de las presentaciones comerciales de los medicamentos dispensados y no acorde a las necesidades de los pacientes ni la potenciación del acto único asistencial y la coordinación con el resto del equipo multidisciplinar.

Una profunda reflexión y análisis sobre las evidencias disponibles en otros entornos de la profesión farmacéutica a nivel mundial y la idea fundamental de aportar valor desde nuestra actividad profesional tanto a los pacientes, como al sistema sanitario y a la sociedad, han dado como resultado el planteamiento de un nuevo modelo asistencial: el nuevo “Modelo CMO” (Calleja et al., 2016). Las 3 grandes ideas fuerza de este modelo son:

-**Capacidad:** Entendida como la posibilidad de atender a los pacientes y proveer de atención farmacéutica a todos ellos, siempre en función de sus necesidades.

-**Motivación:** La capacidad que tenemos de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo, en relación con la farmacoterapia es el motor fundamental de nuestra relación con los pacientes. Si el paciente y su motivación van a ser el pilar fundamental de actuación en el nuevo modelo, la herramienta básica de trabajo en la interacción con los pacientes debe ser la entrevista motivacional.

-**Oportunidad:** Llevar a cabo Atención Farmacéutica más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas externas de los hospitales. Dicho de otra manera, consiste en tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil, que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos. El uso de las Tecnologías de la información y la comunicación (TIC's) y las del Aprendizaje y el conocimiento (TACs) nos van a conectar directamente con los pacientes en este nuevo modelo.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Este nuevo modelo, junto a una serie de herramientas entre las que destacan los sistemas de estratificación que permiten la optimización del tiempo y los recursos, van a ayudar a mejorar la atención a estos pacientes permitiendo una atención farmacéutica centrada en las necesidades de cada individuo (Morillo et al., 2019).

1.2.3 POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD

El uso de comedificación en pacientes de edad avanzada es un problema de salud pública, dada la prevalencia de uso de múltiples fármacos, lo que habitualmente es conocido como polifarmacia, término que, aunque no está uniformemente definido en la bibliografía existente, habitualmente es asociado al uso de más de 6 medicamentos de forma simultánea. Estudios como el de Maher et al. (2014) muestran que la polifarmacia está asociada a resultados clínicos negativos, además de la aparición de reacciones adversas, interacciones, uso de fármacos inadecuados y empeoramiento o aparición de factores como la malnutrición, empeoramiento funcional, caídas, fracturas y hospitalizaciones (Field et al., 2004; Fialova et al., 2013; Haider et al., 2007).

En los últimos años, como consecuencia del envejecimiento de la población, el número de medicamentos prescritos ha llegado en algunos casos a más de 10, lo que se ha denominado polifarmacia mayor (Edelman et al., 2013). Los pacientes VIH+ son pacientes crónicos, en los que el control de la polifarmacia es una visión en la atención farmacéutica (Morillo-Verdugo et al., 2019a).

La complejidad farmacoterapéutica es un índice, desarrollado por George et al. (2014) que permite el cálculo de la complejidad de la medicación considerando los siguientes tres apartados: forma farmacéutica, posología e instrucciones adicionales de administración (George et al., 2014). En un artículo recientemente publicado, se define como paciente complejo aquel que presenta un valor de índice de complejidad igual o superior a 11,25 (Morillo et al., 2019b).

1.2.4 DRUG BURDEN INDEX Y FÁRMACOS ASOCIADOS A CAÍDAS

Como se ha mencionado anteriormente, la polifarmacia tiene cada vez más importancia como aspecto a evaluar en la población VIH+, llegando a suponer un reto (Back et al., 2020), tanto por las posibles interacciones que puede presentar la medicación concomitante con la terapia antirretroviral (Livio et al., 2019), así como por la presencia

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

de fármacos potencialmente inapropiados (Courlet et al., 2019). Dentro de estos fármacos potencialmente inapropiados descritos se incluyen tanto benzodiazepinas como fármacos con propiedades anticolinérgicas, que tienen como posibles consecuencias deterioro cognitivo y, con ello, aumento en el riesgo de caídas.

Los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de caídas pueden ser dependientes de la persona y/o ser factores relacionados con el entorno. Los primeros están ligados al proceso normal de envejecimiento (alteraciones de la marcha por déficit muscular, alteraciones del equilibrio, problemas de oído y visión, etc.) o a la presencia de enfermedades crónicas. Mientras que algunos de los factores no pueden cambiarse, otros son modificables, y numerosas caídas son el resultado de la interacción de varios de ellos (Kiel, 2021). El uso de ciertos medicamentos es un factor de riesgo modificable, reconocido como relevante en el aumento del riesgo de caídas, especialmente en personas ancianas (de Vries et al., 2018).

Para la prevención del riesgo de caídas, se recomienda realizar intervenciones multifactoriales que, en términos generales, constan de una evaluación del riesgo de caídas acompañada de una o más estrategias para la modificación de los factores de riesgo dentro de un programa coordinado. Estas intervenciones están centradas en tres componentes: el ejercicio físico, la revisión de la medicación y la intervención sobre los riesgos del hogar (Osakidetza, 2018).

El índice Drug Burden Index (DBI) (Hilmer et al., 2007) nos permite llevar a cabo una medida farmacológica de la exposición que tienen los pacientes a medicamentos con potencial sedante y propiedades anticolinérgicas. Estos efectos pueden considerarse como reacciones adversas de clase A (O'Connell et al., 2018), que son aquellas que se encuentran relacionadas con el mecanismo de acción del fármaco y, por lo tanto, son predecibles. Se pueden definir como el resultado de una respuesta aumentada a la dosis administrada debida a alteraciones farmacéuticas, farmacocinéticas o farmacodinámicas.

El cálculo del DBI se realiza tras obtener un listado de toda la farmacoterapia que tenga el paciente, considerando los fármacos con propiedades sedantes y/o anticolinérgicas siguiendo la ecuación:

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

$$\frac{E}{\alpha} = \sum \frac{D}{\delta + D}$$

Los elementos de esta ecuación incluyen el efecto farmacológico (E), (α) que es una constante de proporcionalidad, la dosis diaria tomada (D) y la dosis diaria mínima autorizada, que es usada como una estimación de la dosis diaria necesaria para alcanzar el 50% del efecto máximo en el estado estacionario (δ).

La importancia de estos grupos de fármacos tanto en la población general como en la población VIH se debe a su prevalencia de prescripción, donde se estima que el 50% de pacientes mayores de 50 años tienen al menos un principio activo incluido en estos grupos. Un estudio publicado recientemente hace referencia al empleo de este índice para identificar pacientes de edad avanzada con riesgo de caídas asociadas a su farmacoterapia (Blalock et al., 2020). Se han llevado a cabo diferentes estudios en la población general con este índice, pero aún no ha sido empleado en la población VIH, lo cual permitiría usar este recurso como un nuevo indicador para optimizar la terapia del paciente favoreciendo el desarrollo de estrategias como la desprescripción.

2. OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El envejecimiento de la población VIH+ lleva asociado un incremento en las comorbilidades y, por ende, en su farmacoterapia. La prevalencia de fármacos potencialmente inapropiados en esta población es elevada con su consecuente desarrollo de eventos adversos e incluso comorbilidades psico-geriátricas. La valoración del DBI permite obtener una imagen de cómo influyen estos fármacos en el paciente y la posibilidad del desarrollo de estrategias para minimizar sus consecuencias negativas.

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

-Determinar el índice DBI en una cohorte de pacientes VIH+ mayores de 50 años que reciben atención farmacéutica en el Hospital Universitario de Valme, AGS-Sur de Sevilla.

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar el porcentaje de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica global.
- Determinar la relación entre el DBI y el índice de complejidad farmacoterapéutico.
- Determinar la prevalencia de fármacos sedantes, con propiedades anticolinérgicas y asociados a caídas en población VIH+ mayores de 50 años.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO Y POBLACIÓN

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

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron aquellos pacientes en tratamiento antirretroviral activo mayores de 50 años que han sido seguidos en la consulta de pacientes con patologías víricas del Servicio de Farmacia del Hospital de Valme-AGS Sevilla-Sur y acudieron en el periodo de tiempo establecido entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de mayo de 2021.

3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron pacientes menores de 50 años y pacientes en ensayos clínicos y en programas de acceso expandido de fármacos, así como, pacientes con tratamiento para profilaxis pre y post-exposición.

3.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

La mayor parte de las variables tanto dependientes como independientes se encontraron recogidas en la historia clínica de los pacientes.

El resto de variables independientes se midieron mediante acceso a las aplicaciones institucionales del Sistema de Salud Público Andaluz (SSPA): receta electrónica, historia de salud digital, así como las bases de datos específicas y programas de gestión de pacientes externos del servicios de farmacia.

3.3 VARIABLES

La variable dependiente se consideró el valor de **DBI**, que se calculó siguiendo la ecuación descrita en el apartado introducción de este trabajo. Se tomó el valor numérico y se categorizó en riesgo alto, medio y bajo según lo descrito en la bibliografía (Blalock et al., 2020). Alto se consideran los pacientes con una puntuación DBI > 1; Medio entre 0.5-1; Bajo <0.5 puntos.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Las variables independientes se clasificaron en demográficas y farmacoterapéuticas:

3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad (Variable Numérica)
- Sexo (Variable dicotómica Hombre/Mujer)

3.3.2 VARIABLES FARMACOTERAPÉUTICAS

- Esquema de tratamiento antirretroviral

Se clasificaron los pacientes según el tratamiento recibido, o bien dos ITIAN y un ITINN, o dos ITIAN + IP/p o dos ITIAN + InIn y otros esquemas, de acuerdo con el documento de consenso de GESIDA/PNS sobre recomendaciones para el inicio de tratamiento antirretroviral en los años incluidos en el estudio (GESIDA, 2020).

- Tipo de terapia antirretroviral empleada

Se clasificaron los pacientes según el tipo de terapia recibida en triple terapia formada por un Backbone y un tercer fármaco, biterapia, monoterapia y otras combinaciones no formalmente definidas.

- *Single-tablet regimen* (STR) (Variable dicotómica SÍ/NO)

Se considera un esquema STR a aquel tratamiento antirretroviral que se administra en combinación fija, en un solo comprimido una sola vez al día.

- Número de Principios activos prescritos (Variable dicotómica SÍ/NO)

Se tendrá en consideración la medicación crónica prescrita al menos durante 6 meses antes del inicio del estudio.

- Polifarmacia (Variable dicotómica SÍ/NO)

Se define polifarmacia como el uso de 6 principios activos concomitantes (incluyendo el TAR). Se define polifarmacia mayor como el uso de 11 principios activos concomitantes o más y polifarmacia extrema como el uso de más de 21 principios activos concomitantes o más.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

- Índice de complejidad (Variable cuantitativa) (Variable cualitativa Alto/Bajo)

El índice empleado para el cálculo de la complejidad farmacoterapéutica es el *Medication Regimen Complexity index* (MRCI). Este índice, desarrollado por George et al. (2004), permite el cálculo de la complejidad de la medicación considerando los siguientes tres apartados: forma farmacéutica, posología e instrucciones adicionales de administración (Anexos 1 y 2).

La clasificación en alto o bajo se realizó en función del estudio de Morillo et al. (2019), en el que se define el umbral de polifarmacia en una puntuación de 11.25 puntos en la herramienta MRCI (Morillo et al., 2019)

Se contabilizó la complejidad total de la medicación prescrita en el momento de la recogida de datos. También se analizó desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo, la complejidad de los distintos subapartados de los que se componen el MRCI.

- Presencia de fármacos sedantes (Variable dicotómica SÍ/NO)

En este apartado se incluyen los fármacos con propiedades psicotropas y sedantes. Se incluyen en este apartado los fármacos que producen depresión del sistema nervioso central (Anexo 3).

- Presencia de fármacos con efecto anticolinérgico (Variable dicotómica SÍ/NO)

La “carga anticolinérgica” se define como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos (Salahudeen et al., 2015). Dos factores influyen en la carga global: la potencia anticolinérgica de cada medicamento y la dosis usada.

Para este estudio, se ha seleccionado la clasificación de fármacos anticolinérgicos de Osakidezta, de su boletín INFAC 2019 (Osakidezta, 2019) (Anexo 4). No se han tenido en cuenta los fármacos con propiedades anticolinérgicas a nivel local como inhaladores o fórmulas oftálmicas ya que no se ha demostrado efecto anticolinérgico sistémico.

- Presencia de fármacos asociados a caídas y grupo farmacoterapéutico (Variable dicotómica SÍ/NO)

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

En teoría, cualquier medicamento que provoque sedación, somnolencia, hipoglucemia, confusión, daño vestibular (sordera y acúfenos), hipotensión ortostática, inestabilidad postural, hipotermia, deshidratación, problemas en la visión, parkinsonismo, disminución de la presión sanguínea o reducción de la frecuencia cardíaca, puede aumentar el riesgo de caídas (Osakidezta, 2019).

Las clases más importantes de fármacos que aumentan el riesgo de caídas, denominados por algunos autores FRID (Fall Risk Increasing Drugs), son los psicotropos y determinados medicamentos cardiovasculares que, por su mecanismo de acción, pueden provocar los síntomas descritos arriba. En el anexo 5 se incluyen los fármacos considerados.

Para poder establecer las categorías de los diferentes fármacos, los principios activos se han clasificado según grupo ATC utilizando solamente los tres primeros niveles de la clasificación (1º nivel: anatómico; 2º nivel: subgrupo terapéutico; 3º nivel: subgrupo farmacológico).

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar, se realizó una depuración estadística de los datos procediéndose después a su descripción. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas, o bien con medianas y percentiles 25 (P25) y 75 (P75), en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para estudiar las relaciones entre variables cualitativas, se realizaron tablas de contingencia y la prueba Chi-Cuadrado, o bien, los métodos no asintóticos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Las significaciones se interpretaron en las tablas de contingencia mediante los residuos de Haberman.

Para facilitar el análisis estadístico, la variable principal se categorizó en DBI alto o bajo según presentaran una puntuación de $DBI \geq 1$ (Alto) o < 1 (Bajo).

Para analizar la relación entre variables cuantitativas y cualitativas se empleó la t de Student para muestras independientes o el test no paramétrico U de Mann-Whitney para muestras alejadas de la normalidad.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

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

Con objeto de comparar el índice de complejidad total y las diferentes categorías de DBI, se llevó a cabo la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Previamente, se comprobó la normalidad de los datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el fin de determinar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas. Para todos los contrastes se consideró significativo un nivel alfa de 0.05.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 20.0 para Windows.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se declara que en esta investigación no se han llevado a cabo experimentos con humanos ni con animales ya que se trata de un estudio observacional.

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nuestra Señora de Valme emitió un dictamen favorable a este estudio “*Drug burden index* en pacientes VIH+ mayores de 50 años en una cohorte de práctica clínica real” siguiendo los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) (The World Medical Association, 1964) (Anexo 6).

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

A cada paciente incluido en el estudio se le asignó un código alfanumérico asegurando así la anonimización del mismo. El manejo de los datos de los pacientes se realizó cumpliendo la actual normativa de protección de datos (LOPD).

3.6 FINANCIACIÓN

Se declara que no ha habido financiación específica para la realización de este estudio.

3.7 CONFLICTO DE INTERESES

Se declara no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este estudio.

4. RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y BASALES DE LA POBLACIÓN

En el periodo de estudio, un total de 251 pacientes VIH mayores de 50 años, en tratamiento con TAR, cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 58 (RIC: 54-61) años. El 10.8 % de los pacientes tenía una edad igual o superior a 65 años. En la serie se observó un predominio del sexo masculino (85.7%).

4.1.2 TIPO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Con relación al TAR prescrito, predominaron los regímenes basados en un InIn (59.0 %) junto con el backbone FTC/TAF o con 3TC en biterapia. En el apartado otros se han clasificado regímenes no tradicionales basados en dos familias de fármacos como biterapias con ITINN + InIn (Figura 6).

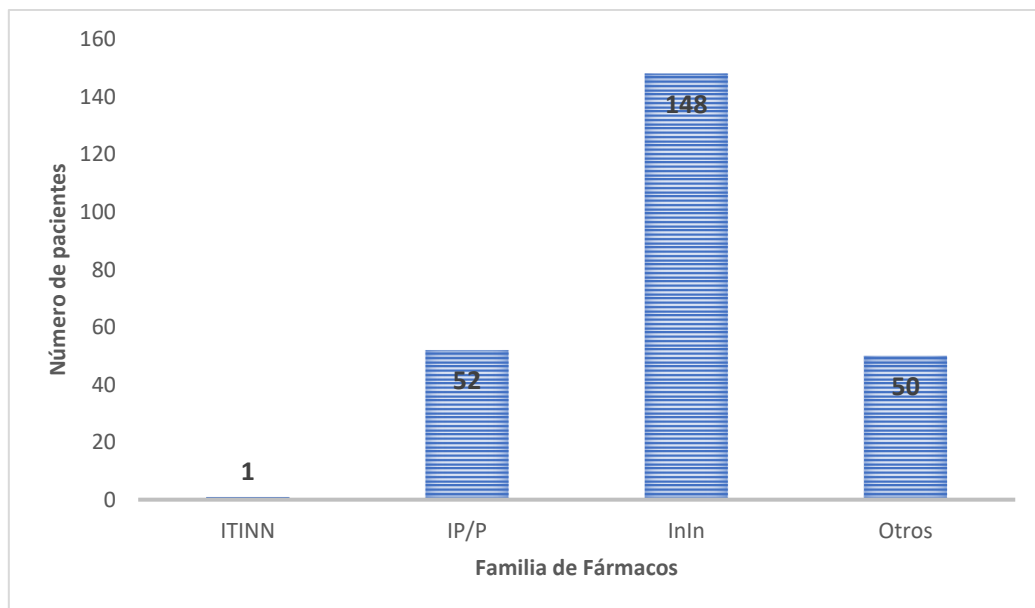


Figura 6. Distribución de pacientes según la familia de TAR prescrito. (ITIAN=Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN=Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP/p=Inhibidores de la proteasa potenciado; InIn=Inhibidores de la integrasa.)

En cuanto al tipo de terapia, predominan triples terapias y biterapias a partes iguales (Figura 7). Las biterapias se han incrementado de forma muy importante en los últimos años.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

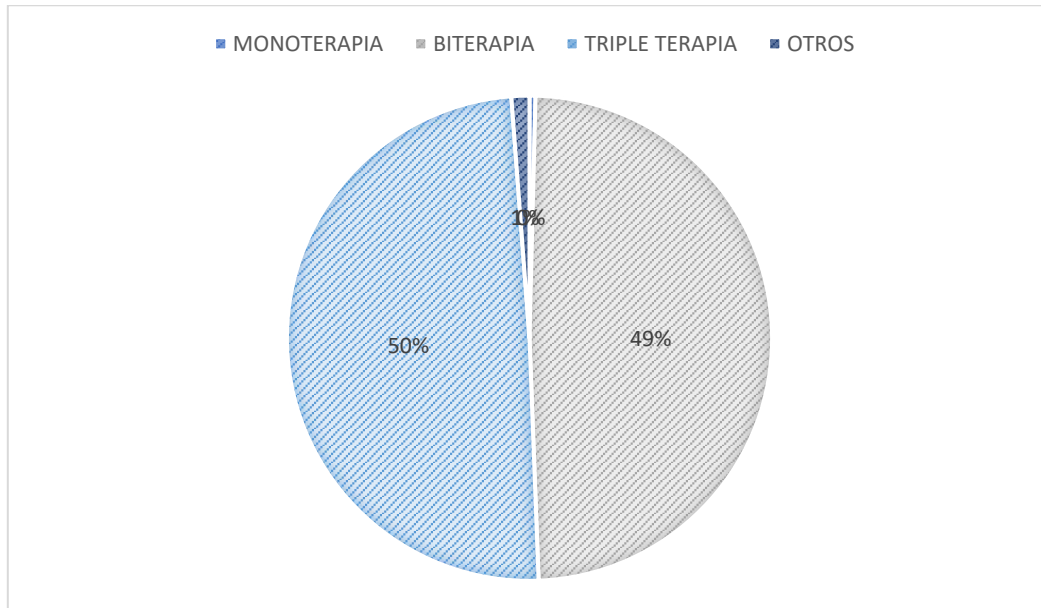


Figura 7. Distribución de porcentaje de pacientes según el número de fármacos que conforman el esquema.

Los principales esquemas prescritos se detallan en la Figura 8. Destaca el uso de la combinación de BIC/FTC/TAF (30.7%), seguido de la biterapia DTG/3TC (24.3%). Las cuatro combinaciones más usadas son en regimen STR (82.9%)

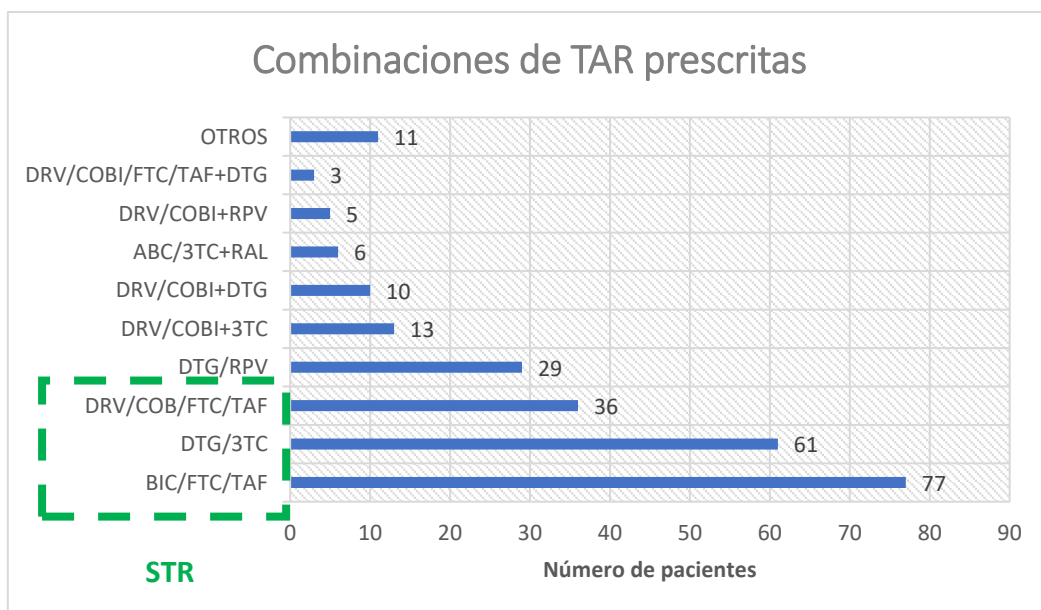


Figura 8. Distribución de pacientes según la combinación de fármacos que componen el de TAR prescrito. (3TC: Lamivudina; ABC: Abacavir; BIC: Bictegravir; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabina; RAL: Raltegravir; RPV; Rilpivirina; STR: Single Tablet Regimen; TAF: Tenofovir Alafenamida.

4.1.3 POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD

Los pacientes tuvieron una mediana de 6 (4-9) fármacos concomitantes prescritos, con un número mediano de unidades de 4(2-7).

En relación con la variable polifarmacia, el 50.6% (n=127) de los pacientes presentó más de 6 fármacos prescritos, siendo polifarmacia mayor en el 11.2% de los casos. Dos pacientes presentaron polifarmacia extrema.

El indicador utilizado para determinar la complejidad farmacoterapéutica fue el ICT. En las Figuras 9 y 10 se describen el índice de complejidad en función del apartado de cálculo y los índices de complejidad total y por tipo de medicación (TAR y concomitante).

La mediana de los valores en el cálculo del índice de complejidad asociado a la forma farmacéutica (ICA), índice de complejidad asociado a la posología (ICB) e índice de complejidad instrucciones específicas (ICC), fueron, respectivamente, 2 (RIC: 2-4), 4 (4-9) y 1 (1-2). Se aprecia que el componente principal que afecta a la complejidad farmacoterapéutica en los pacientes VIH+ mayores de 50 años es la posología. En el apartado forma farmacéutica se observa un predominio de valores bajos, favorecidos por la presencia de formas farmacéutica orales como comprimidos o cápsulas (Figura 9).

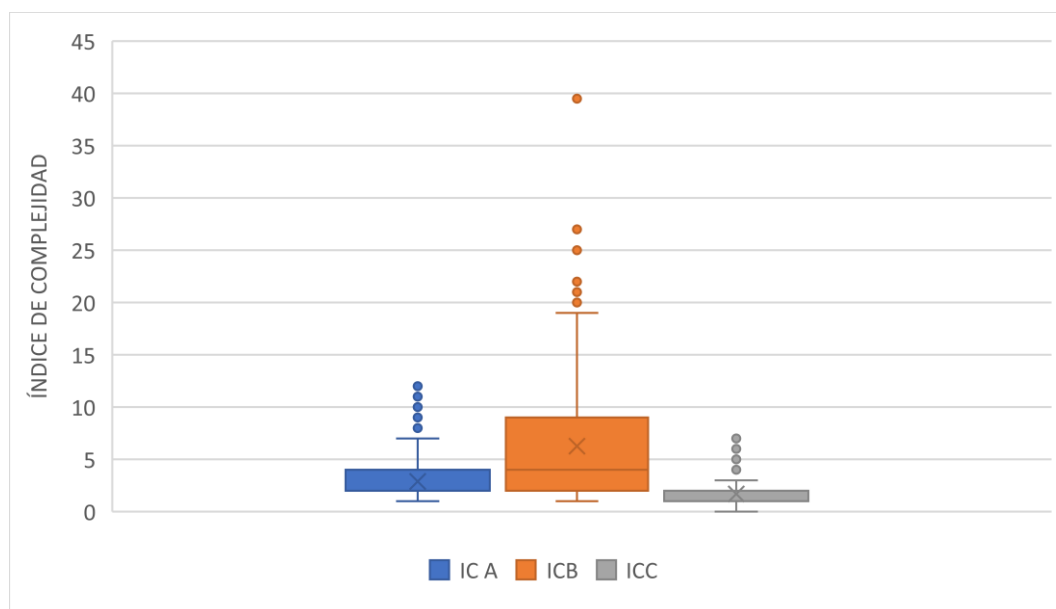


Figura 9. Distribución del Índice de complejidad farmacoterapéutica en el apartado A (Forma Farmacéutica), B (Posología) y C (Instrucciones).

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Como se aprecia en la Figura 10, la mediana de los valores en el cálculo del índice de complejidad total (ICT), índice de complejidad asociado al TAR (ICTAR) e índice de complejidad asociado a la medicación concomitante (ICOMOR) fue, respectivamente, 9 (RIC: 5-15), 2 (2-3) y 6 (2-12). En la población estudiada, la complejidad farmacoterapéutica viene dada por la medicación concomitante. Los fármacos antirretrovirales actuales coformulados en comprimidos STR aportan una complejidad muy baja al tratamiento global. El 36.3% (91) de los pacientes presentaban valores de ICT superiores a 11.25 (alto).

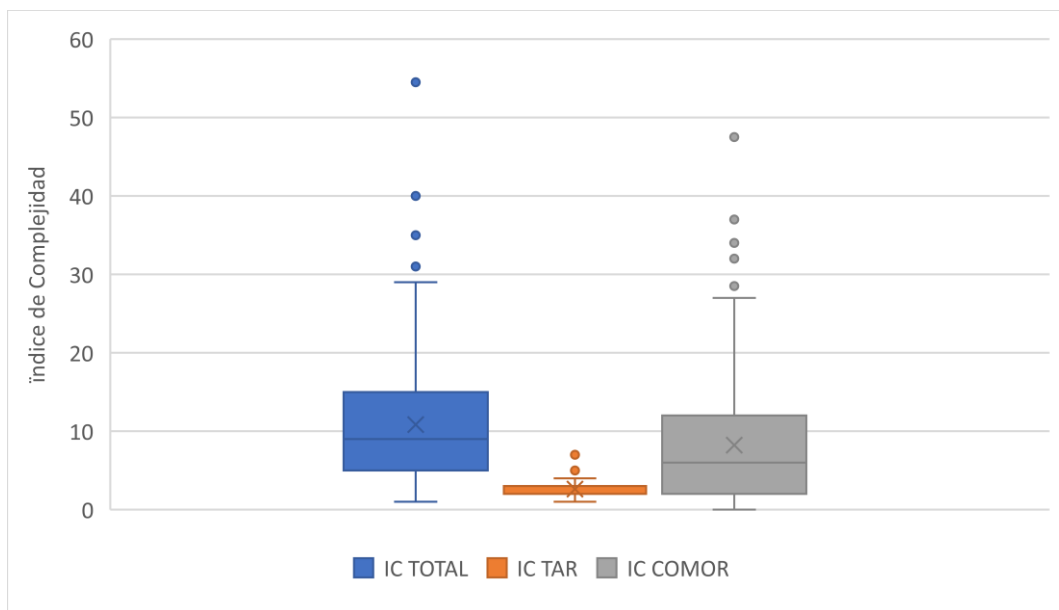


Figura 10. Distribución del índice de complejidad farmacoterapéutica en el total de la medicación, en el TAR y en la medicación concomitante. (ICTAR=Índice de Complejidad del TAR. ICOMOR= Índice de Complejidad de la Medicación Concomitante. ICT= Índice de Complejidad Total.

4.1.4 DRUG BURDEN INDEX

En cuanto a la variable principal, el DBI, la mediana de puntuación fue 0.90 (RIC: 0.67-1.60). La descripción gráfica del valor DBI para cada paciente del estudio se muestra en la Figura 11.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

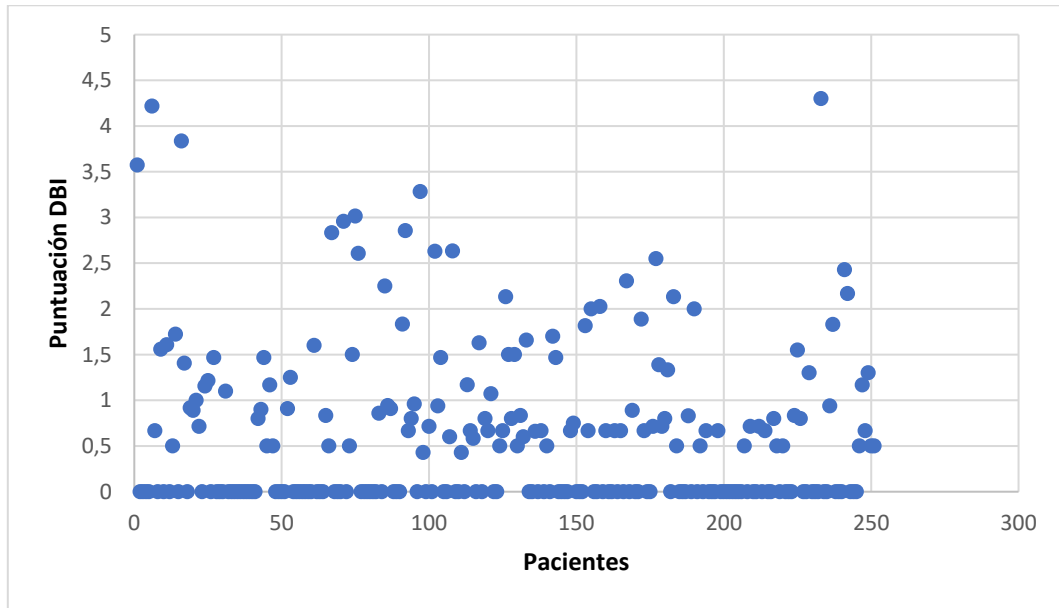


Figura 11. Puntuación Drug Burden Index de los pacientes incluidos en el estudio.

En relación a la categorización del DBI, más de la mitad de los pacientes fueron clasificados con un nivel bajo (51.8%) (Figura 12).

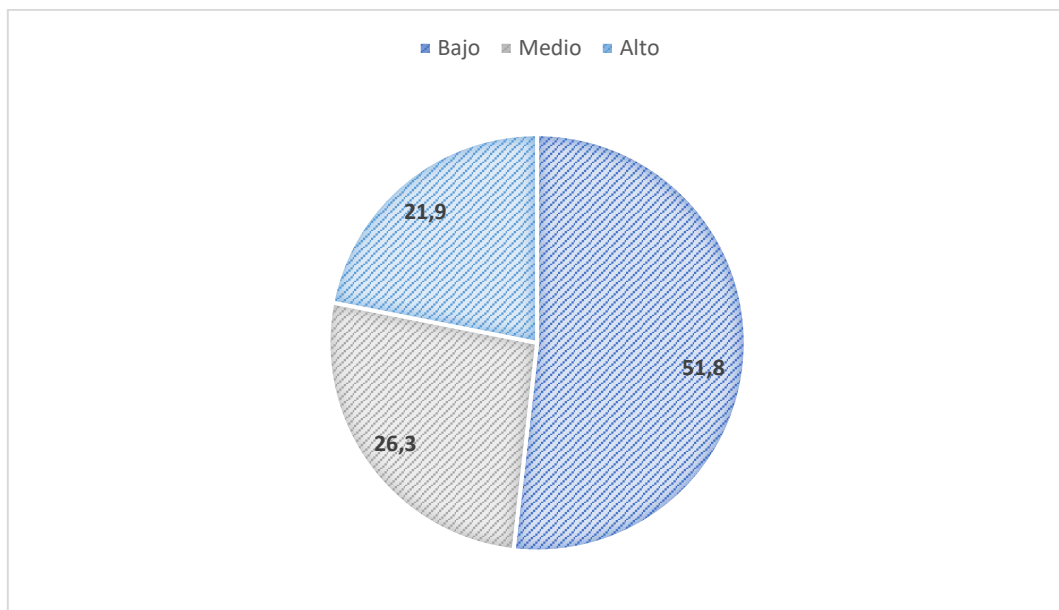


Figura 12. Porcentaje de pacientes según clasificación DBI.

Con respecto a la presencia de otros fármacos prescritos objeto del estudio, un 45.0% de los pacientes tenía prescrito un fármaco sedante con una mediana de 1 (RIC: 1-2) por paciente, un 24.3% tomaba un fármaco anticolinérgico con una mediana de 1 (RIC: 1-1) y un 64.9% estaba en tratamiento con fármacos asociados con aumento del riesgo de caídas, mediana de 2 (RIC: 1-3).

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Entre los fármacos sedantes, destacan los fármacos ansiolíticos (N05B) con 85 prescripciones, seguido de los fármacos antidepresivos (N06A) con 41 y los antiepilépticos (N03A) con 29 (Figura 13)

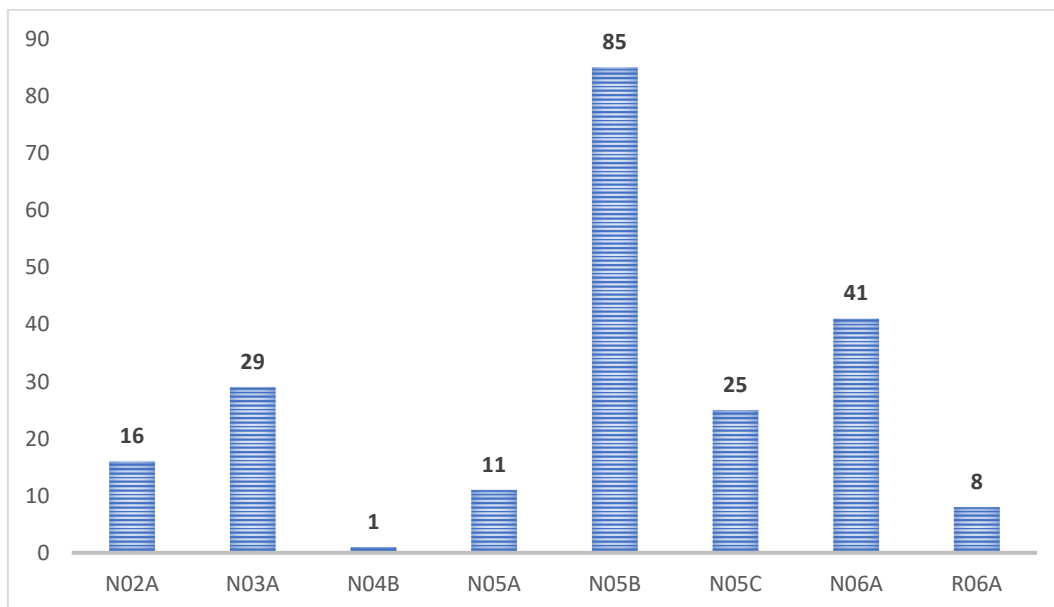


Figura 13. Fármacos sedantes según grupo ATC

En la Tabla 2 se describen con detalle todos los fármacos con acción sedante que se han prescrito en la cohorte de pacientes. Como dato más relevante destacar la prescripción de benzodiazepinas de acción corta con efecto ansiolítico y relajante muscular (Alprazolam, Diazepam y Lorazepam).

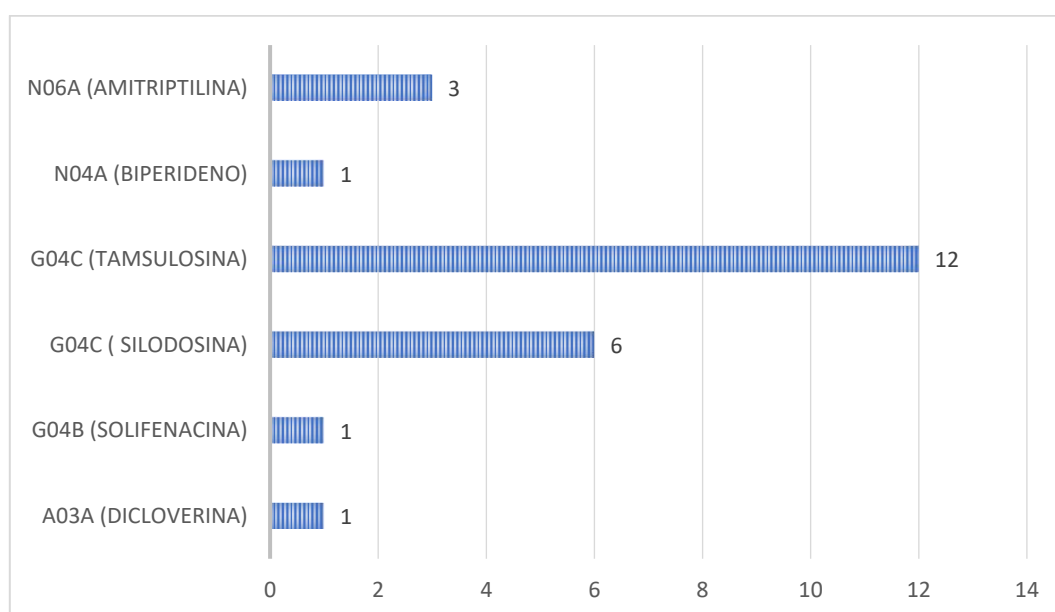
Tabla 2. Descripción del total de fármacos prescritos con acción sedante

GRUPO ATC	FÁRMACO	NÚMERO DE PACIENTES
N02A (ANALGÉSICOS OPIOIDES)	Codeína	1
	Fentanilo	3
	Morfina	2
	Tramadol	11
N03A (ANTIEPILÉPTICOS)	Clonazepam	2
	Gabapentina	6
	Lamotrigina	1
	Levetiracetam	5
	Pregabalina	15
N04B (ANTIPARKINSONIANOS)	Pramipexol	1
N05A (ANTIPSICÓTICOS)	Clotiapina	1
	Haloperidol	1
	Olanzapina	6
	Paliperidona	3
	Risperidona	1

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

N05B (ANSIOLÍTICOS)	Alprazolam	18
	Bromazepam	3
	Clorazepato dipotásico	14
	Diazepam	21
	Hidroxizina	1
	Ketazolam	1
	Lorazepam	27
N05C (HIPNÓTICOS Y SEDANTES)	Clometiazol	2
	Lormetazepam	9
	Zolpidem	14
N06A (ANTIDEPRESIVOS)	Amitriptilina	3
	Citalopram	6
	Desvenlafaxina	2
	Duloxetina	1
	Escitalopram	3
	Fluoxetina	3
	Mirtazapina	5
	Paroxetina	2
	Sertralina	6
	Trazodona	9
	Venlafaxina	1
R06A (ANTIISTAMÍNICOS SISTÉMICOS)	Cetirizina	3
	Desloratadina	1
	Loratadina	3
	Rupatadina	1

Entre los fármacos anticolinérgicos, dentro de aquellos con carga anticolinérgica alta destacan los fármacos antagonistas alfa-adrenérgicos empleados para la hiperplasia benigna de próstata como son la tamsulosina y la silodosina (18 pacientes) (Figura 14).



Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Figura 14. Fármacos con carga anticolinérgica alta.

Entre los fármacos con carga anticolinérgica baja cabe destacar diazepam con 21 prescripciones y tramadol con 11 (Figura 15).

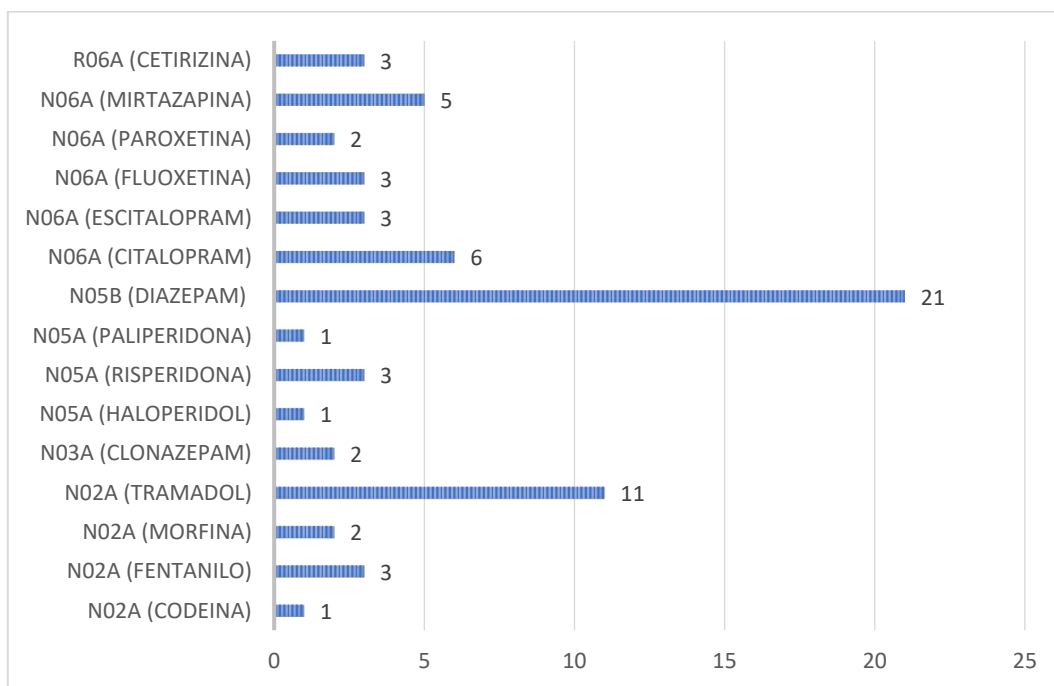
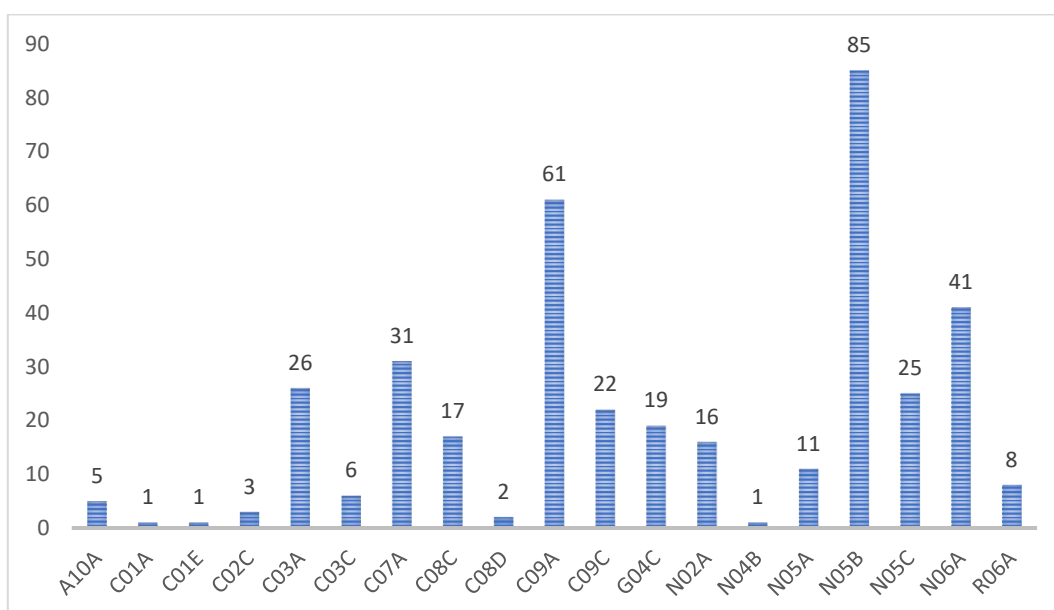


Figura 15. Fármacos con carga anticolinérgica baja.

Los fármacos que más se asociaron con el riesgo de caídas en la cohorte de pacientes estudiada fueron los ansiolíticos (N05B) con 85 prescripciones, seguidos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (C09A) con 61 prescripciones y los antidepresivos (N06A) con 41 (Figura 16).



Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Figura 16. Fármacos asociados a caídas según la clasificación ATC.

En la Tabla 3 se describen con detalle todos los fármacos relacionados con un aumento del riesgo de caídas que se han prescrito en la cohorte de pacientes durante el estudio. En total se han prescrito 218 fármacos con este perfil. Cabe destacar, la prescripción de benzodiazepinas de acción corta con efecto ansiolíticos, el enalapril con 52 prescripciones y los diuréticos tiazídicos como la hidroclorotiazida con 26 prescripciones, que se asocian con hipotensión ortostática.

Tabla 3. Descripción del total de fármacos prescritos asociados a caídas (Incluidos sedantes y anticolinérgicos)

GRUPO ATC	FÁRMACO	NÚMERO DE PACIENTES
A10A (INSULINAS Y ANÁLOGOS)	Insulina glargina	5
C01A (GLICOSIDOS DIGITÁLICOS)	Digoxina	1
C01E (OTROS PREP. CARDIACOS)	Ranolazina	1
C02C (ANTI ADRENÉRGICOS ANTIHIPERTENSIVOS)	Doxazosina	2
C03A (DIURÉTICOS TIAZÍDICOS)	Hidroclorotiazida	26
C03C (DIURÉTICOS DEL ASA)	Furosemida	6
C07A (BETABLOQUEANTES)	Atenolol	7
	Bisoprolol	14
	Carvedilol	4
	Metoprolol	3
	Nebivolol	1
	Propranolol	2
C08C (BL. CANALES DE CALCIO VASCULAR)	Amlodipino	14
	Barnidipino	1
	Lecarnidipino	2
C08D (BL. CANALES DE CA. CARDIO)	Diltiazem	2
C09A (IECAS)	Enalapril	52
	Ramipril	9
C09C (ARA-II)	Candesartan	1
	Irbesartan	1
	Losartan	17
	Olmesartan	1
	Telmisartan	1
	Valsartan	1
G04C (ANTAGONISTAS ALFA-ADRENÉRGICOS)	Silodosina	6
	Tamsulosina	12
	Terazosina	1
1N02A (ANALGÉSICOS OPIOIDES)	Codeína	1
	Fentanilo	3
	Morfina	2
	Tramadol	11
N04B (ANTIPARKINSONIANOS)	Pramipexol	1

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

N05A (ANTIPSICÓTICOS)	Clotiapina	1
	Haloperidol	1
	Olanzapina	6
	Paliperidona	3
	Risperidona	1
N05B (ANSIOLÍTICOS)	Alprazolam	18
	Bromazepam	3
	Clorazepato dipotásico	14
	Diazepam	21
	Hidroxizina	1
	Ketazolam	1
	Lorazepam	27
N05C (HIPNÓTICOS Y SEDANTES)	Clometiazol	2
	Lormetazepam	9
	Zolpidem	14
N06A (ANTIDEPRESIVOS)	Amitriptilina	3
	Citalopram	6
	Desvenlafaxina	2
	Duloxetina	1
	Escitalopram	3
	Fluoxetina	3
	Mirtazapina	5
	Paroxetina	2
	Sertralina	6
	Trazodona	9
	Venlafaxina	1
R06A (ANTIISTAMÍNICOS SISTÉMICOS)	Cetirizina	3
	Desloratadina	1
	Loratadina	3
	Rupatadina	1

4.2 ANÁLISIS INFERENCIAL

En primer lugar, se ha realizado un análisis univariante mediante pruebas de chi-cuadrado para identificar factores que se relacionan con una puntuación de DBI alta (Variable Dicotómica Alta/Baja) en el caso de variables cualitativas y la t de Student para muestras independientes o la prueba de U Man Whitney en el caso de variables cuantitativas. Además, se ha llevado a cabo la prueba de Kruskal Wallis para asegurar que la recategorización de la variable principal ha sido acertada. Finalmente, se ha realizado una correlación entre la variable principal y el índice de complejidad.

Las variables que se han analizado han sido por un lado variables cualitativas (sexo, polifarmacia, prescripción de fármacos sedantes, fármacos con carga anticolinérgica, fármacos asociados a caídas, tipo de TAR, tipo de terapia, presencia de STR e índice de complejidad categórica (alto/bajo). Por otro lado, se han analizado variables cuantitativas como la edad y el IC total, así como el número de fármacos sedantes, con carga anticolinérgica y con riesgo de caídas.

4.2.1 TABLAS DE CONTINGENCIA

En la Tabla 4 y la Figura 17 se muestran los resultados de la variable sexo y su relación con el DBI. Se produce una distribución similar entre hombres y mujeres que presentan un DBI alto (20.9 frente a 27.8% de pacientes), no existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Tabla 4 . Relación DBI-Sexo

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
Sexo	Hombre	Recuento	170	45	215
		% dentro de Sexo	79,1%	20,9%	100,0%
	% del total		67,7%	17,9%	85,7%
	Mujer	Recuento	26	10	36
% dentro de Sexo		72,2%	27,8%	100,0%	
% del total		10,4%	4,0%	14,3%	
Total	Recuento		196	55	251
	% dentro de Sexo		78,1%	21,9%	100,0%
% del total		78,1%	21,9%	100,0%	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

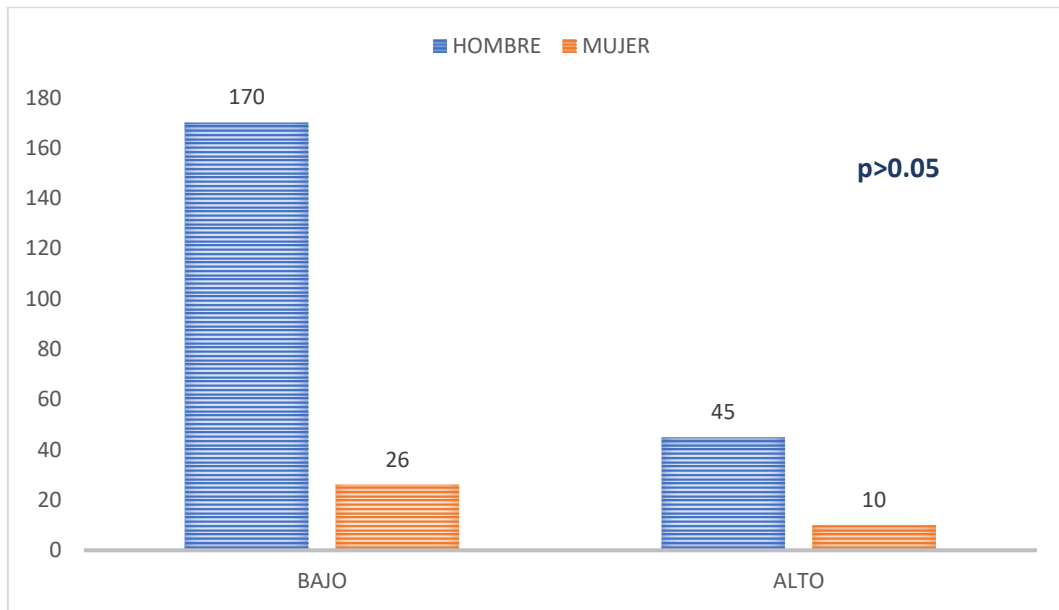


Figura 17. DBI estratificado por sexo.

En relación a la polifarmacia y su relación con el DBI, se produce una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con DBI alto que tiene polifarmacia (39.4%) frente al 4.0% que no tiene polifarmacia ($p=0.000$) con un OR: 15.45 (IC95%: 5.90-40.48) (Tabla 5) (Figura 18).

Tabla 5 . Relación DBI-Polifarmacia

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
Polifarmacia	NO	Recuento	119	5	124
		% dentro de Polifarmacia	96,0%	4,0%	100,0%
	SI	% del total	47,4%	2,0%	49,4%
		Recuento	77	50	127
		% dentro de Polifarmacia	60,6%	39,4%	100,0%
		% del total	30,7%	19,9%	50,6%
Total	Recuento	196	55	251	
	% dentro de Polifarmacia	78,1%	21,9%	100,0%	
	% del total	78,1%	21,9%	100,0%	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

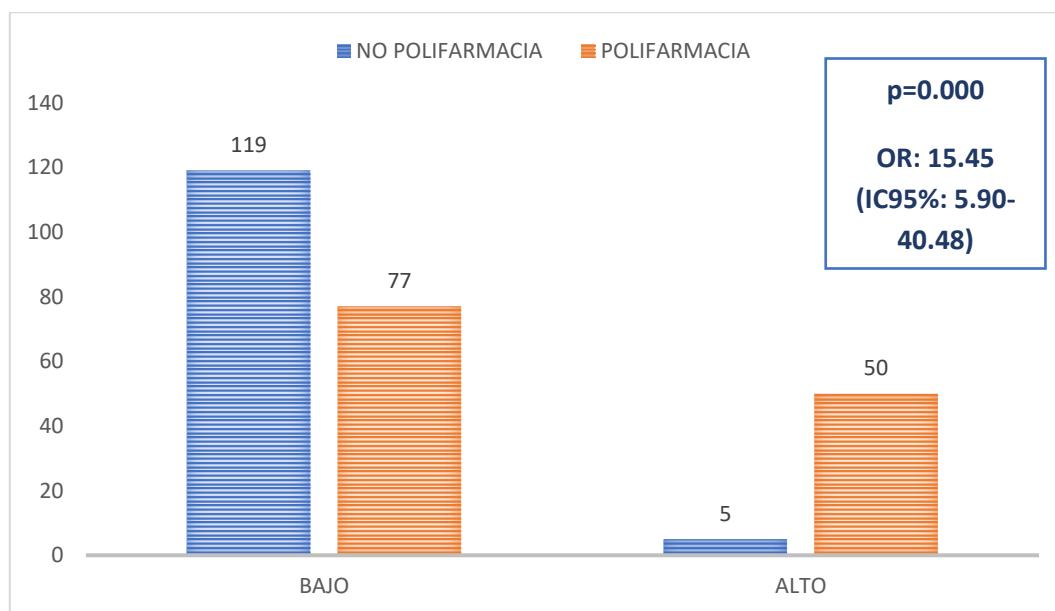


Figura 18. DBI estratificado por presencia de polifarmacia.

Los resultados de la variable presencia de fármacos sedantes y su relación con el DBI se muestran en la tabla 6 y la figura 19. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes con DBI alto que tienen prescritos dichos fármacos y los que no (47.8% vs 0.7%) (p=0.000). Este resultado era esperable ya que para el cálculo del DBI se incluyen fármacos sedantes y anticolinérgicos. El valor de OR puede estar artefactado debido a este motivo.

Tabla 6 . Relación DBI-Presencia de fármacos sedantes.

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
Fármacos sedantes	NO	Recuento	137	1	138
		% dentro de Fármacos sedantes	99,3%	0,7%	100,0%
		% del total	54,6%	0,4%	55,0%
	SI	Recuento	59	54	113
		% dentro de Fármacos sedantes	52,2%	47,8%	100,0%
		% del total	23,5%	21,5%	45,0%
Total	Recuento	196	55	251	
	% dentro de Fármacos sedantes	78,1%	21,9%	100,0%	
	% del total	78,1%	21,9%	100,0%	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

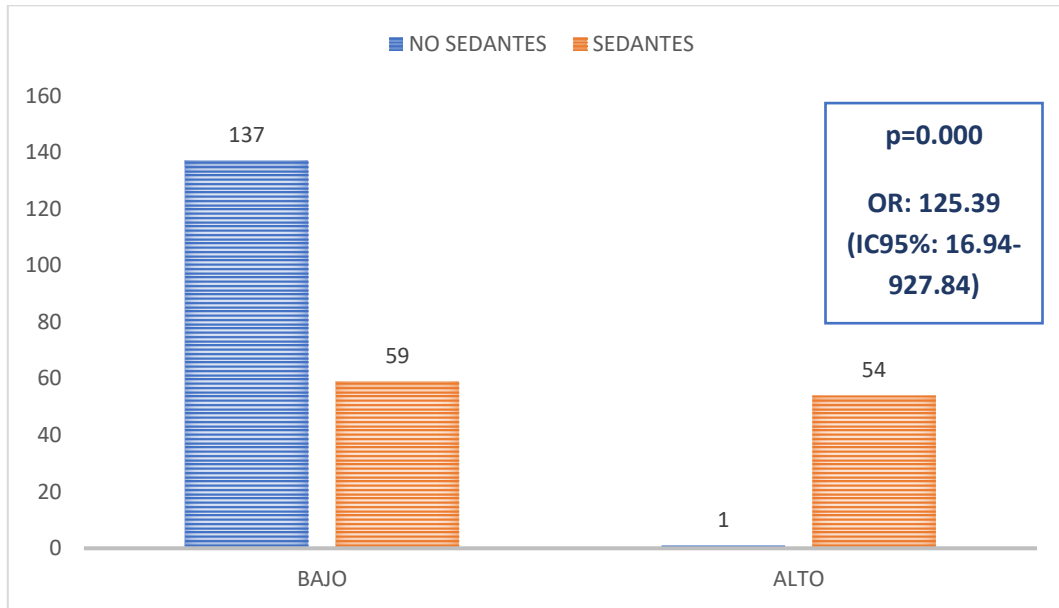


Figura 19. DBI estratificado por prescripción de fármacos sedantes.

En la Tabla 7 y la Figura 20 se muestran los resultados de la variable presencia de fármacos anticolinérgicos y su relación con el DBI. Se produce una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con DBI alto que tienen prescritos dichos fármacos y los que no (50.8% vs 12.6%) ($p=0.000$). Los pacientes que toman estos fármacos tienen 7 veces más riesgo de tener el DBI alto que los que no los toman (OR: 7.14 (IC95%: 3.69-13.82))

Tabla 7. Relación DBI- Presencia de fármacos anticolinérgicos.

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
AC	NO	Recuento	166	24	190
		% dentro de AC	87,4%	12,6%	100,0%
	% del total		66,1%	9,6%	75,7%
	SI	Recuento	30	31	61
% dentro de AC		49,2%	50,8%	100,0%	
% del total		12,0%	12,4%	24,3%	
Total	Recuento		196	55	251
	% dentro de AC		78,1%	21,9%	100,0%
	% del total		78,1%	21,9%	100,0%

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

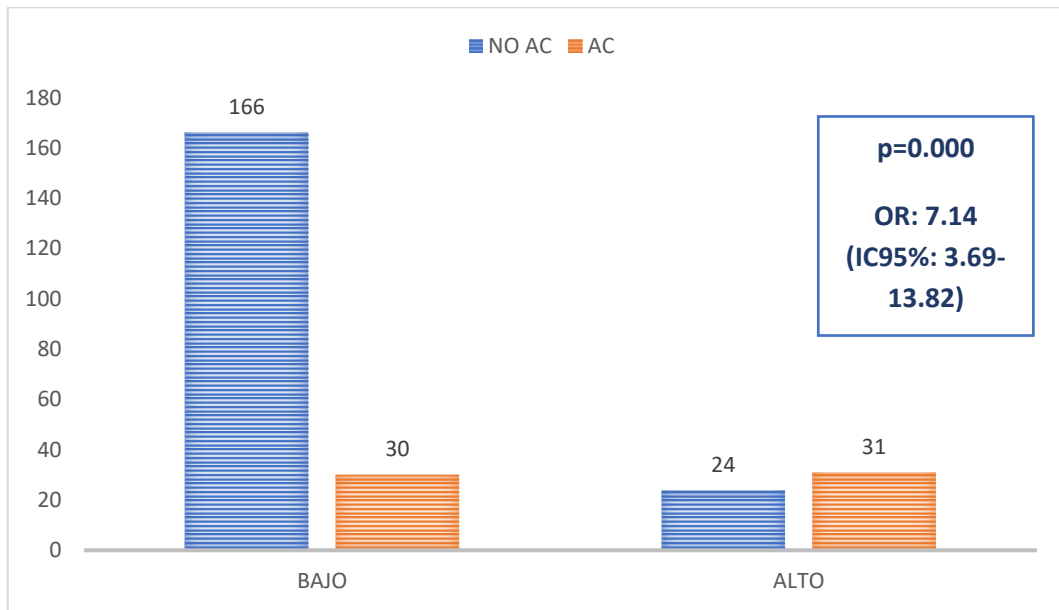


Figura 20. DBI estratificado por prescripción de fármacos anticolinérgicos (AC).

Se produce una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con DBI alto que tienen prescritos dichos fármacos asociados con riesgo de caídas y los que no (33.7% vs 0.0%) ($p=0.000$). Todos los fármacos empleados para el cálculo del DBI deben estar incluidos en los asociados a caídas. Si un paciente no tiene ninguno de esos fármacos no podrá tener el DBI alto como así se demuestra en la tabla 8. (Figura 21)

Tabla 8. Relación DBI- Prescripción de fármacos asociados a caídas.

			DBI		Total	
			BAJO	ALTO		
Asociado a caídas	NO	Recuento	88	0	88	
		% dentro de Asociado a caídas	100,0%	0,0%	100,0%	
	SI	% del total	35,1%	0,0%	35,1%	
		Recuento	108	55	163	
	Total	% dentro de Asociado a caídas	66,3%	33,7%	100,0%	
		% del total	43,0%	21,9%	64,9%	
Total	Recuento	196	55	251		
	% dentro de Asociado a caídas	78,1%	21,9%	100,0%		
			% del total	78,1%	21,9%	100,0%

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

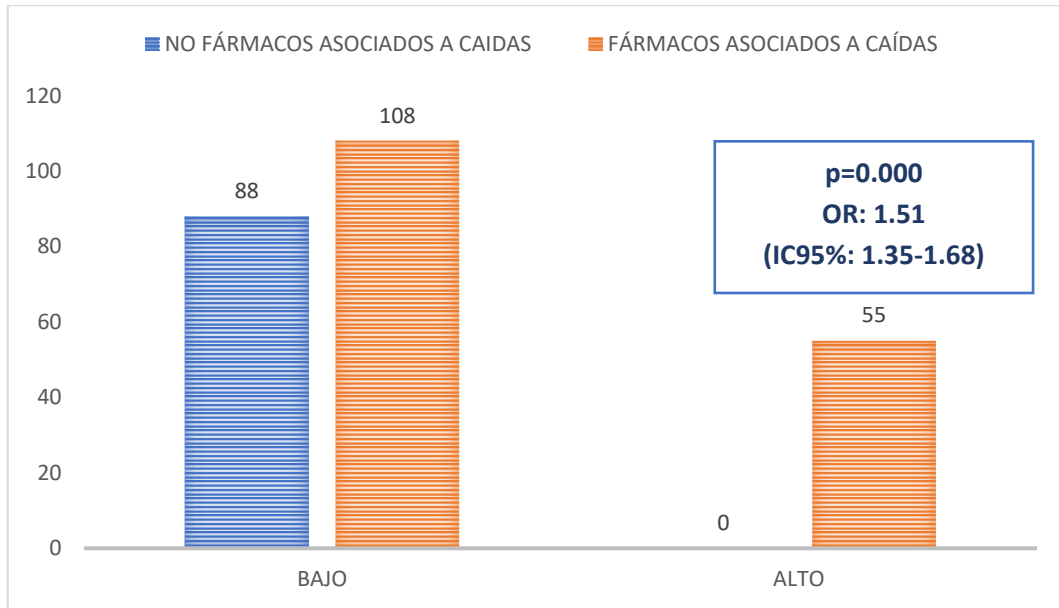


Figura 21. DBI estratificado según presencia de fármacos asociados a caídas.

En la Tabla 9 y la Figura 22 se muestran los resultados de la variable tipo TAR y su relación con el DBI. No existen grandes diferencias entre los diferentes esquemas de TAR ($p>0.05$).

Tabla 9. Relación DBI- Tipo de TAR

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
TIPO TAR	ITINN	Recuento	1	0	1
		% dentro de TIPO TAR	100,0%	0,0%	100,0%
		% del total	0,4%	0,0%	0,4%
	IP/P	Recuento	41	11	52
		% dentro de TIPO TAR	78,8%	21,2%	100,0%
		% del total	16,3%	4,4%	20,7%
	ININ	Recuento	113	35	148
		% dentro de TIPO TAR	76,4%	23,6%	100,0%
		% del total	45,0%	13,9%	59,0%
	Otros	Recuento	41	9	50
		% dentro de TIPO TAR	82,0%	18,0%	100,0%
		% del total	16,3%	3,6%	19,9%
Total	Recuento	196	55	251	
	% dentro de TIPO TAR	78,1%	21,9%	100,0%	
	% del total	78,1%	21,9%	100,0%	

(ITIAN=Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN=Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP/p=Inhibidores de la proteasa potenciado; InIn=Inhibidores de la integrasa.)

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

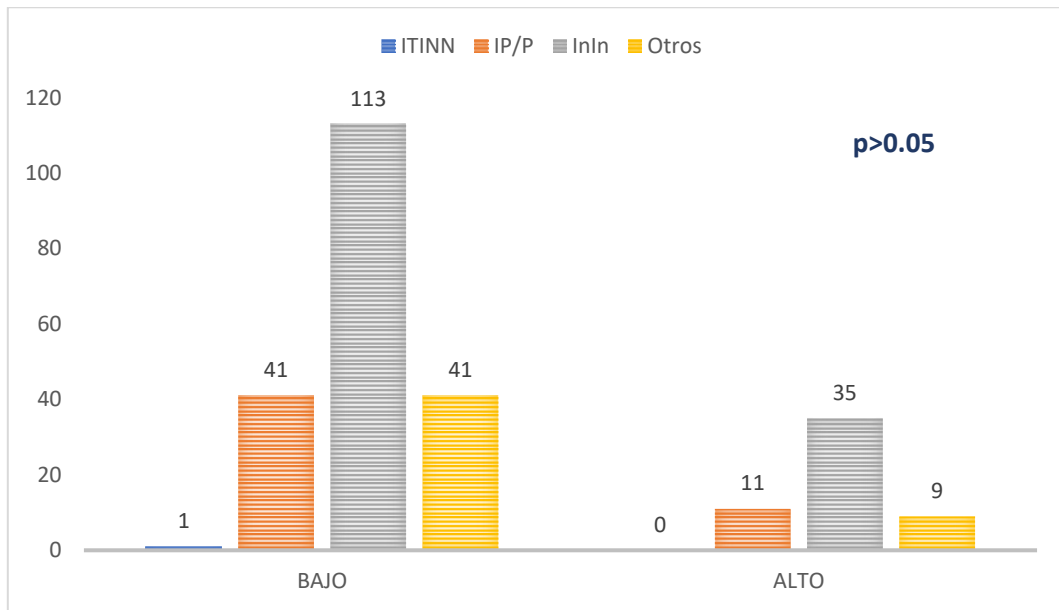


Figura 22. DBI estratificado según tipo de TAR. (ITINN; Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos; IP; inhibidor de la proteasa potenciado; InIn: Inhibidor de la Integrasa)

Los resultados de la variable tipo de componentes del TAR y su relación con el DBI se reflejan en la Tabla 10 y la Figura 23. No existen grandes diferencias entre el número de componentes del TAR ($p > 0.05$).

Tabla 10. Relación DBI-componentes de tratamiento antirretroviral.

		DBI		Total		
		BAJO	ALTO			
Componentes TAR	Monoterapia	Recuento	1	0	1	
		% dentro de componentes TAR	100,0%	0,0%	100,0%	
		% del total	0,4%	0,0%	0,4%	
	Biterapia		Recuento	101	22	123
			% dentro de componentes TAR	82,1%	17,9%	100,0%
			% del total	40,2%	8,8%	49,0%
	Triple terapia		Recuento	92	32	124
			% dentro de componentes TAR	74,2%	25,8%	100,0%
			% del total	36,7%	12,7%	49,4%
	Otros		Recuento	2	1	3
			% dentro de componentes TAR	66,7%	33,3%	100,0%
			% del total	0,8%	0,4%	1,2%
Total		Recuento	196	55	251	
		% dentro de componentes TAR	78,1%	21,9%	100,0%	
		% del total	78,1%	21,9%	100,0%	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

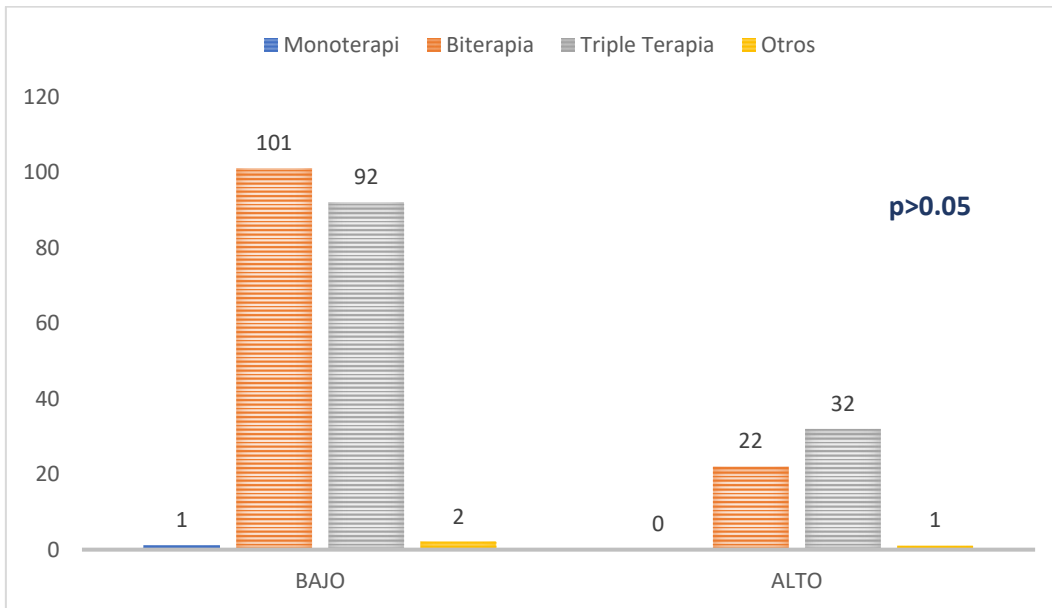


Figura 23. DBI estratificado según tipo de terapia antirretroviral.

En el caso del STR, tampoco existen diferencias significativas entre tomar un STR o no tomarlo (22.6% vs 18.6%) ($p>0.05$) (Tabla 11) (Figura 24).

Tabla 11. Relación DBI-Single Tabled Regimen

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
STR	NO	Recuento	35	8	43
		% dentro de STR	81,4%	18,6%	100,0%
	% del total		13,9%	3,2%	17,1%
	SI	Recuento	161	47	208
% dentro de STR		77,4%	22,6%	100,0%	
% del total		64,1%	18,7%	82,9%	
Total	Recuento		196	55	251
	% dentro de STR		78,1%	21,9%	100,0%
% del total		78,1%	21,9%	100,0%	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años



Figura 24. DBI estratificado según prescripción de *Single Tableted Regimen* (STR).

En la Tabla 12 y la Figura 25 se muestran los resultados de la variable ICT elevado y su relación con el DBI. Se produce una relación estadísticamente significativa entre la presencia de una puntuación DBI alta y el IC alto ($p=0.000$). Un paciente con IC alto tiene unas 9 veces más de probabilidades de tener un DBI alto.

Tabla 12. Relación DBI- Índice de Complejidad

			DBI		Total
			BAJO	ALTO	
IC ALTO	NO	Recuento	147	13	160
		% dentro de IC ALTO	91,9%	8,1%	100,0%
	SI	% del total	58,6%	5,2%	63,7%
		Recuento	49	42	91
Total	NO	% dentro de IC ALTO	53,8%	46,2%	100,0%
		% del total	19,5%	16,7%	36,3%
	SI	Recuento	196	55	251
		% dentro de IC ALTO	78,1%	21,9%	100,0%
		% del total	78,1%	21,9%	100,0%

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

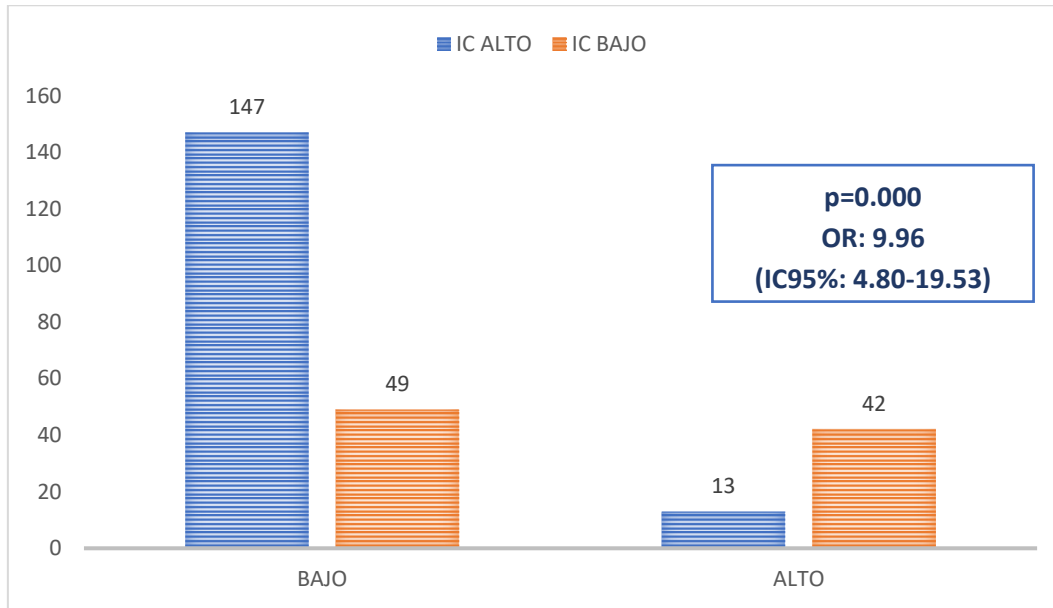


Figura 25. DBI estratificado según índice de complejidad.

4.2.2 U MAN WHITNEY

En la Tabla 13 se muestra el análisis de las variables cuantitativas con el DBI (alto/bajo) mediante la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Se obtiene una relación estadísticamente significativa entre el DIB y el número de principios activos, número de unidades diarias, número de fármacos sedantes, número de fármacos anticolinérgicos de potencia baja, número de fármacos asociados a caídas e ICT.

Tabla 13. Relación DBI- Variables cuantitativas.

	DBI	N	Mediana	Desviación estándar	Sig. asintót. (bilateral)
Edad	BAJO	196	58.73	7.009	0.404
	ALTO	55	57.51	5.68	
Nº de principios activos totales	BAJO	196	5.85	3.17	0.000
	ALTO	55	10.02	3.97	
Nº de unidades totales	BAJO	196	3.97	2.88	0.000
	ALTO	55	8.22	3.96	
IC TOTAL	BAJO	196	8.70	6.31	0.000
	ALTO	55	18.47	10.04	
Número fármacos sedantes	BAJO	60	1.08	0.38	0.000
	ALTO	54	2.76	1.30	
Número de fármacos AC alto	BAJO	16	1.00	0.00	0.206
	ALTO	10	1.10	0.32	
Número de fármacos AC bajo	BAJO	22	1.00	0.00	0.001
	ALTO	26	1.46	0.64	
Número de fármacos asociados caídas	BAJO	107	1.87	1.07	0.000
	ALTO	54	3.20	1.52	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

En la Figura 26, se muestra la distribución del ICT en función del DBI de forma gráfica. En este gráfico, se muestra la mediana de ICT en pacientes con DBI bajo (7) y alto (15), con su RIQ correspondiente, su IC95% y los valores extremos o *outliers*.

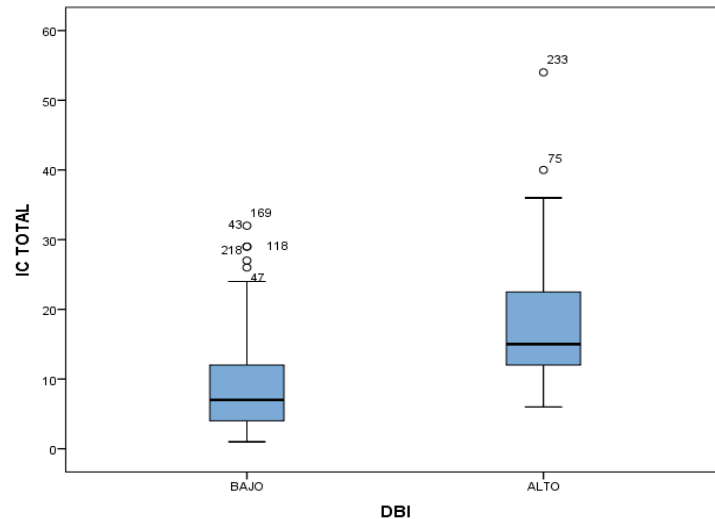


Figura 26. Diagrama de cajas y bigotes que relaciona DBI con IC Total.

4.2.3 KRUSKAL WALLIS

En la Tabla 14 se muestra el análisis de las variables cuantitativas con el DBI mediante la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis para variables ordinales. Los resultados son similares a los obtenidos con la recategorización de la variable. En la figura 26, se muestra la distribución del ICT en función de las tres categorías de DBI donde la mediana de ICT en pacientes con DBI bajo 3 (RIQ: 3-9.25), medio 11 (RIQ:8-16) y alto 15 (RIQ: 11-23) y los valores extremos o *outliers*.

Tabla 14. Relación DBI (Variable categórica)- Variables cuantitativas.

	DBI	N	Media	Desviación estándar	
Edad	Bajo	130	57.69	5.01	0.348
	Medio	66	60.77	9.54	
	Alto	55	57.51	5.68	
Nº de principios activos totales	Bajo	130	4.98	2.83	0.000
	Medio	66	7.56	3.13	
	Alto	55	10.02	3.97	
Nº de unidades totales (cáps, comp...)	Bajo	130	3.02	2.33	0.000
	Medio	66	5.85	2.95	
	Alto	55	8.22	3.96	
IC TOTAL	Bajo	130	6.68	5.16	0.000
	Medio	66	12.70	6.49	
	Alto	55	18.47	10.04	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

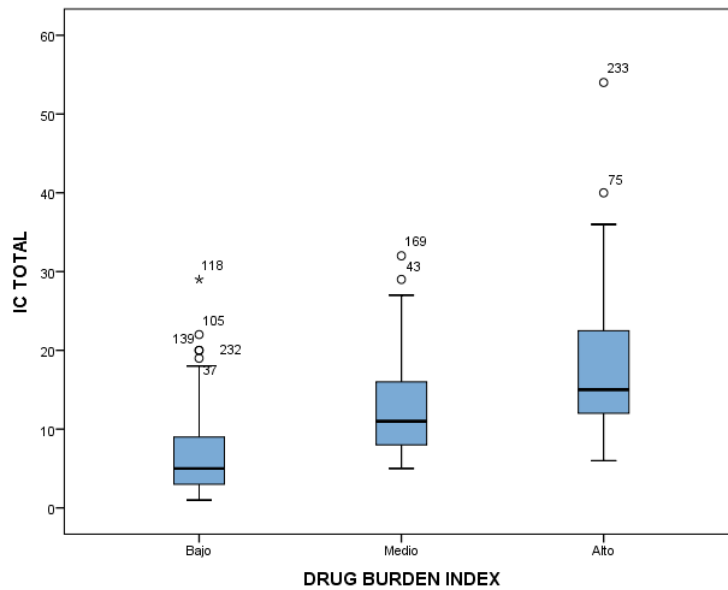


Figura 27. Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes para comparar la puntuación del Índice de Complejidad total y las diferentes categorías de DBI.

4.2.4 CORRELACIÓN SPEARMAN

La puntuación DBI y el índice de complejidad total de la medicación se correlacionaron significativamente $r=0.64$ ($p=0.000$). A mayor complejidad farmacoterapéutica se esperará una mayor puntuación de DBI (Figura 28).

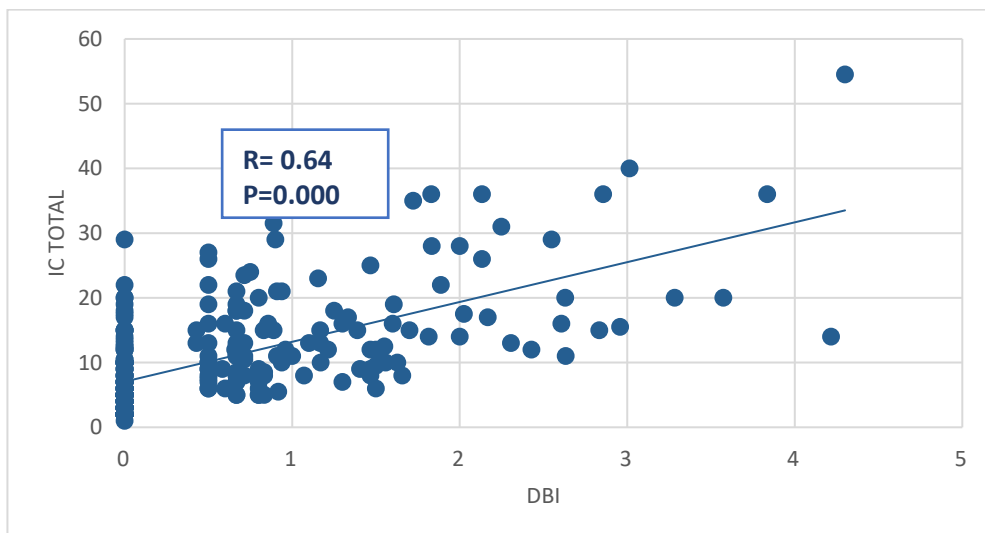


Figura 28. Correlación Spearman DBI-IC TOTAL.

5. DISCUSIÓN

5.1 PRINCIPALES APORTACIONES

Los resultados de este estudio muestran una elevada prevalencia de puntuaciones altas de DBI (49.2%) entre los pacientes VIH mayores de 50 años, atendidos en las consultas de atención farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital de Valme, AGS Sevilla-Sur.

En un gran número de pacientes, se detectó la prescripción de fármacos sedantes, especialmente ansiolíticos y antidepresivos, y de varios fármacos con carga anticolinérgica media que potencian su efecto al usarse de forma conjunta. Dentro de los fármacos asociados a caídas no relacionados con el sistema nervioso central, destacan la prescripción de IECAS, betabloqueantes y diuréticos tiazídicos, que producen bradicardia, hipotensión ortostática y posible incontinencia de urgencia.

La prevalencia de polifarmacia es elevada, en consonancia con el envejecimiento de la cohorte de pacientes, afectando a más de la mitad de la población diana (50.6%). Asimismo, la prevalencia de complejidad farmacoterapéutica global alta se sitúa en el 36.3% de los pacientes, principalmente debido a la complejidad asociada a la medicación concomitante.

Entre los factores relacionados con puntuaciones elevadas de DBI se han identificado la polifarmacia y el índice de complejidad elevado.

5.2 DRUG BURDEN INDEX Y FÁRMACOS ASOCIADOS A CAÍDAS

Un porcentaje importante de la población incluida en el estudio presenta una puntuación de DBI elevada (49.2%), con una mediana de puntuación de DBI de 0.9 puntos. Actualmente no hay estudios que valoren la escala DBI en pacientes VIH, aunque sí se ha estudiado en otras poblaciones de edad avanzada, estableciéndose una relación entre su puntuación y el riesgo de hospitalización, así como el deterioro físico y cognitivo (Wouters et al., 2017).

Existen estudios con otras escalas como la ACB (*Anticholinergic Cognitive Burden*) o ARS (*Anticholinergic Risk Scale*) que valoran de forma exclusiva los fármacos anticolinérgicos.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

El score DBI valora tanto la medicación sedante como la anticolinérgica por lo que es más completo para la valoración de estos pacientes. Se ha detectado que los pacientes VIH sufren síntomas neuropsiquiátricos, como ansiedad, depresión y trastornos del sueño en mayor medida que la población general (Chaponda et al., 2018). Por este motivo, el uso de fármacos del sistema nervioso central, particularmente fármacos sedantes y ansiolíticos cobran especial protagonismo en estos pacientes y su medida tiene gran utilidad. El principal inconveniente de esta herramienta es que no se puede comparar con otras escalas anticolinérgicas como las anteriormente citadas (Villalba et al., 2015).

El estudio de Mazzilelli et al. (2019) emplea las herramientas ACB y ARS con un 14.5% de pacientes con prescripción de fármacos anticolinérgicos y un 26.9% de estos con alto riesgo anticolinérgico. En un entorno más cercano, Casajus et al. (2018) emplearon las mismas herramientas y observaron un 43.3% y un 36.4% de pacientes con alta carga anticolinérgica según las escalas ACB y ARS, respectivamente, así como un 26.2% y un 17.2% de los pacientes tomaba al menos un fármaco anticolinérgico según las mismas escalas. Estos datos de uso de anticolinérgicos concuerdan con las prescripciones de este estudio, en el que se detectaron un 24.3% de pacientes con al menos la prescripción de un fármaco anticolinérgico tanto de alta como de baja potencia.

Independientemente de la forma de contabilizar la medicación anticolinérgica, hay que destacar que el uso de estos fármacos es más frecuente en la población VIH frente a la población general y que se ha asociado a un peor estado neuropsicológico y una disminución de la integridad cerebral, especialmente en pacientes VIH (Cooley et al., 2021)

En cuanto al uso de fármacos sedantes, en el estudio de Casajus et al. (2018) destacan un 30.5% de pacientes con prescripción de benzodiazepinas frente al 43.1% que se observa en el presente trabajo. Datos similares sobre consumo de benzodiazepinas se describen en el estudio de Contreras et al. (2021a)

El uso del DBI se está empezando a utilizar para predecir los pacientes con mayor riesgo de sufrir una caída y poder realizar intervenciones para prevenirlas (Bialock et al., 2021). Los fármacos asociados a caídas incluyen tanto medicamentos con propiedades

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

sedantes, anticolinérgicas y aquellos que afecten a la tensión arterial o a la frecuencia y contracción cardiaca. Varios estudios asocian un mayor riesgo de caídas a la presencia de polifarmacia (Charumbira et al., 2020) o a determinados fármacos como antidiabéticos o antidepresivos (Erlandson et al., 2019), pero la evidencia aun es escasa.

5.3 PREVALENCIA DE POLIFARMACIA

La prevalencia de polifarmacia observada (50.6%) se encuentra en el límite superior de lo publicado en otros estudios análogos en población VIH tanto a nivel internacional (Justice et al, 2018; Ruzicka et al., 2018; Harmon et al. 2019), como en estudios publicados en cohortes nacionales (Gimeno-Gracia et al., 2016; Lopez-Centeno et al., 2019; Morillo-Verdugo et al., 2020) que se acercan a porcentajes del 30% de pacientes con polifarmacia.

Para poder contextualizar correctamente los datos de este estudio con el de otras poblaciones analizadas hay que tener en cuenta tres factores fundamentales. En primer lugar, en nuestro estudio, se consideró como polifarmacia un número de fármacos > 6 (incluyendo el TAR), tal y como indican las guías de nuestro entorno (GESIDA, 2015). Este valor es superior a lo que tradicionalmente se ha considerado (5 fármacos).

En segundo lugar, no todos los estudios publicados se realizan, exclusivamente, en población de edad avanzada (mayores de 50 años). El estudio publicado por Gimeno-Gracia et al. (2015), realizado en una población de edad similar encontró una prevalencia de polifarmacia mayor (58,0%), considerando polifarmacia > 5 fármacos. Si valoramos la polifarmacia en pacientes mayores de 65 años, la prevalencia se dispara hasta el 71.6% (Gimeno-Gracia et al., 2020).

En el estudio SEVIHLLA, realizado en la misma cohorte de pacientes que el presente estudio, se obtuvo una prevalencia de polifarmacia ligeramente superior (56.2%) con una mediana de edad 4 años más joven que en el estudio actual (Morillo-Verdugo et al., 2019). Este estudio recogía pacientes atendidos durante el año 2014. Este es el tercer parámetro que habrá que tener en cuenta a la hora de valorar la prevalencia de polifarmacia, ya que la tendencia es a un incremento en la edad de la población VIH de

las cohortes de seguimiento. Esta tendencia al alza en la edad no se muestra en la población del estudio.

5.4 ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Este estudio presenta una población con una complejidad farmacoterapéutica elevada, especialmente debido a la complejidad de la medicación concomitante y no tanto a la del TAR, que con las combinaciones STR ha disminuido drásticamente este apartado. Esto ya se ha descrito en otros estudios, como el de Metz et al. (2014) que observaron también la medicación concomitante como la principal contribuyente a la complejidad farmacoterapéutica total.

La complejidad del TAR ha ido descendiendo en los últimos años debido a la comercialización de nuevas familias de fármacos (Manzano et al., 2017). La llegada al mercado de nuevas presentaciones de fármacos basados en InIn en regimen STR, tanto en biterapia como en triple terapia, ha contribuido a la disminución de esta complejidad ya que presentan gran facilidad para su administración al ser una toma única diaria sin influencia de la comida.

Los fármacos long-acting, de administración intramuscular con periodicidad mensual/bimensual que están pendiente de precio y condiciones de financiación, van a llegar al mercado próximamente y van a suponer una revolución en el seguimiento farmacoterapéutico para el que es necesario adaptarse (AEMPS, 2020). Queda por ver que repercusión tendrá en el ICTAR la llegada de estos fármacos, ya que las presentaciones inyectables incrementan de forma importante la complejidad, hasta hora muy baja en el apartado de formas farmacéuticas debido a que todos los fármacos se encuentran disponibles en comprimidos o jarabes.

Cada vez más se está estudiando el índice de complejidad en diferentes poblaciones, especialmente en pacientes VIH hay varios trabajos publicados al respecto (Pantuzza et al., 2017), aunque no todos emplean la herramienta MRCI para su cálculo. Zhou et al. (2014) fueron de los primeros autores en valorar la carga posológica en pacientes VIH. Se observó una mediana en el número de fármacos prescritos y en el número de formas farmacéuticas prescritas un poco superior a lo descrito en el presente trabajo.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Otro estudio realizado por Morillo et al. (2019) en la misma cohorte de pacientes que la incluida en este trabajo, obtuvo resultados ligeramente superiores, con una mediana de ICT de 11, una complejidad asociada al TAR y a los fármacos concomitantes mucho más igualada (5 puntos frente a 6 de comedificación). Esto puede explicarse por la disminución de la complejidad del TAR que se ha comentado en la parte inicial de este apartado. Por otra parte, Contreras et al. (2021b), en población VIH sin restricciones de edad, observaron una media de MRCI ligeramente más baja que la detectada en este estudio (6.9 ± 5.5) con un 20.6% de pacientes con índice de complejidad alto. Esta diferencia puede deberse a que el estudio está desarrollado en pacientes VIH mayores de 18 años. Los pacientes más jóvenes suelen presentar una complejidad farmacoterapéutica menor debido a la ausencia de comorbilidades.

La complejidad farmacoterapéutica se ha asociado en varios estudios con una disminución de la adherencia al TAR y a la medicación concomitante (Saderup et al., 2021; Pantuzza et al., 2017), así como a una peor calidad de vida (Contreras et al., 2021b) y a resultados de salud negativos (Morillo et al., 2018). Su valoración de forma rutinaria en la práctica clínica habitual sería deseable, a pesar de que el sistema actual de cálculo es complejo y poco intuitivo.

5.5 LIMITACIONES

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

A pesar de que existe consenso sobre la definición de fármaco con propiedades sedantes, anticolinérgicas y asociados a caídas, no están claramente definidos qué fármacos se ubican en un tipo u otro de categoría debido a la poca evidencia disponible sobre el mecanismo de acción de los posibles efectos anticolinérgicos y sedantes de cada fármaco. Para subsanar este problema se ha consultado información en diferentes fuentes y se ha categorizado de forma sistemática como se indica en los anexos 3, 4 y 5.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Otra posible limitación radica en que podríamos infraestimar las prescripciones de fármacos sedantes y anticolinérgicos y, por tanto, el valor de DBI, ya que no se ha incluido la medicación no considerada crónica o estable (inferior a 90 días de prescripción) o la denominada OTC (medicación de venta libre o sin receta) o de uso esporádico o recomendada en la farmacia comunitaria para dolencias leves o síntomas menores. Creemos que este elemento puede tener importancia y debe ser incluido en futuros estudios, ya que muchos fármacos OTC o de prescripción puntual pueden conllevar un aumento de la carga anticolinérgica relevantes.

5.6 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una vez detectada la elevada prevalencia de fármacos sedantes, con potencial anticolinérgico y asociado a caídas en la población de estudio y de la cuantificación del DBI, con puntuaciones elevadas en un porcentaje nada desdeñable de los pacientes de nuestra cohorte, sería necesario, por un lado, implantar estrategias de desprescripción y de no inducción a cascadas farmacoterapéuticas con el objeto de optimizar el tratamiento global del paciente, mejorar sus resultados en salud y sus objetivos en relación a la farmacoterapia.

Por otro lado, es necesario profundizar en la detección de medicación potencialmente inapropiada, entre la que se encuentran los fármacos revisados en este estudio, en la población VIH y trabajar en la creación de unos criterios de este tipo específicos adaptados más fielmente a la realidad farmacoterapéutica del paciente VIH.

6. CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de pacientes con Drug Burden Index alto es elevada en la cohorte de pacientes VIH estudiada.

2.- Existe una elevada prescripción de fármacos sedantes, especialmente ansiolíticos y antidepresivos, y de fármacos anticolinérgicos con potencial medio que aumentan su efecto por la adicción de varios fármacos simultáneamente.

3.- Dentro de los fármacos asociados a caídas no relacionados con el sistema nervioso central, destacan los IECAS, betabloqueantes y diuréticos tiazídicos.

4.- Se detecta una prevalencia de polifarmacia e índice de complejidad elevado, en consonancia con el envejecimiento de la cohorte de pacientes.

5.- La polifarmacia y el índice de complejidad elevado, así como la presencia de fármacos sedantes, anticolinérgicos y asociados a caídas se han relacionado significativamente con la aparición de puntuaciones de DBI superiores.

6.- Este estudio ha puesto de manifiesto la relevancia del valor DBI en pacientes VIH. La puntuación del DBI en la población estudiada es elevada, así como la prevalencia de fármacos relacionados con caídas. Por tanto, el control de la polifarmacia y el índice de complejidad, así como la disminución de la carga sedante y anticolinérgica deberían incluirse en las líneas de trabajo en la atención farmacéutica al paciente VIH, dentro de estrategias de desprescripción y revisión de fármacos potencialmente inapropiados, con objeto de mejorar los resultados en salud de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Aemps. Ficha tecnica Vocabria 400 mg suspensión inyectable de liberación prolongada (Consultado 28/06/2021). Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_es.pdf
- AEMPS. Ficha tecnica Rekambys 600 mg suspensión inyectable de liberación prolongada (Consultado 28/06/2021). Disponible en : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rekambys-epar-product-information_es.pdf
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Junio 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
- Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. J Intern AIDS Soc. 2020; 23(2):e25449.
- Blalock SJ, Renfro CP, Robinson JM, Farley JF, Busby-Whitehead J, Ferreri SP. Using the Drug Burden Index to identify older adults at highest risk for medication-related falls. BMC Geriatr. 2020;20(1):208.
- Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Barcelona 2016.
- Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo Verdugo R. Concurrent use of comedication reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV patients. J Manag Care Pharm. 2015; 20(8):844-50.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

- Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, González-Pérez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp.* 2018;42(1):1-4.
- Chaponda M, Aldhouse N, Kroes M, Wild L, Robinson C, Smith A. Systematic review of the prevalence of psychiatric illness and sleep disturbance as co-morbidities of HIV infection in the UK. *Int J STD AIDS.* 2018;29(7):704-713.
- Charumbira MY, Berner K, Louw QA. Falls in people living with HIV: a scoping review. *BMJ Open.* 2020;10(11):e034872.
- Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH. Disponible en: https://www.sefh.es/normas/Paciente_VIH.pdf
- Cooley SA, Paul RH, Strain JF, Boerwinkle A, Kilgore C, Ances BM. Effects of anticholinergic medication use on brain integrity in persons living with HIV and persons without HIV. *AIDS.* 2021;35(3):381-391.
- Contreras Macías E, Serrano Giménez R, Morillo Verdugo R. Prevalence of prescription of the Top-10 drug classes to avoid in elderly people living with HIV in a real practice cohort. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(1):28-32.
- Contreras-Macías E, Gutiérrez-Pizarra A, Robustillo-Cortés MA, Morillo-Verdugo R. High level of medication regimen complexity index correlate with worse quality of life in people living with HIV. *Rev Esp Quimioter.* 2021 Apr;34(2):93-99. doi: 10.37201/req/097.2020. Epub 2021 (2021b).
- Courlet P, Livio F, Guidi M, Cavassini M, Battegay M, Stoeckle M, Buclin T, et al. Polypharmacy, drug-drug interactions, and inappropriate drugs: new challenges in the aging population with HIV. *OFID.* 2019;6(12): 1-8
- Declaración de Helsinki – WMA – The World Medical Association [Internet]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/quehacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>
- Delgado R. Características virológicas del VIH-1. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29: 58-65.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

-de Vries M, Seppala LJ, Daams JG, van de Glind E, Masud T, van der Velde N, on behalf of the EUGMS task and Finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Cardiovascular drugs. JAMDA. 2018;19:371.e1-e371.e9

-Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). (Noviembre 2015). (Consultado el 21/05/2021). Disponible en : <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-de-edad-avanzada-y-VIH.pdf>

-Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2020). (Consultado el 21/05/2021) Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf

-Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. Drugs Aging. 2013; 30:613-28.

-Erlandson KM, Zhang L, Ng DK, Althoff KN, Palella FJ Jr, Kingsley LA, Jacobson LP, Margolick JB, Lake JE, Brown TT. Risk Factors for Falls, Falls With Injury, and Falls With Fracture Among Older Men With or at Risk of HIV Infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019;81(4):e117-e126.

-Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jo´nsson PV, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA;2005; 293: 1348–58

-Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, et al. (2004) Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. J Am Geriatr Soc. 2004; 52: 1349-54.

-George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. Ann Pharmacother. 2004; 38:1369-76.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

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

-Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired- Turlán V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1149–57.

-Gimeno-Gracia M, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Robustillo-Cortés MLA, Morillo-Verdugo R. Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study. *Fam Hosp*. 2020;44(4):127-134. English.

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

Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992–2002. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007; 45:643–653.

-Harmon JL, McGee KS. Addressing Polypharmacy in Older Adults Living With HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2019;30(1):73–9.

-Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):781–787.

-Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al.; HOPS Investigators. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med*. 2013;28:1302-10.

-Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. *Rev Clin Esp*. 2006;206:556-9.

-Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelman EJ, Akgün KM, Gibert CL, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS*. 2018;32(6):739–49.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

-Kiel DP. Falls in older persons: Risk factors and patient evaluation. In: UpToDate. Post TW (Ed), UpToDate, Walham (MA).

Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/falls-in-older-persons-risk-factors-and-patient-evaluation>

-Livio F, Marzolini C. Prescribing issues in older adults living with HIV: thinking beyond drug-drug interactions with antiretroviral drugs. *Ther Adv Drug Saf.* 2019;10:2042098619880122.

-Lohse N, Kronborg G, Gerstoft J, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C et al. Virological control during the first 6-18 months after initiating highly active antiretroviral therapy as a predictor for outcome in HIV-infected patients: a Danish, population-based, 6-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1):136-144.

-López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis.* 2019.

-Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER (2014) Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13: 57–65.

-Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Evolución del índice de complejidad de la terapia antirretroviral en paciente VIH en una cohorte de práctica clínica real [Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):429-435. Spanish. Epub 2017 .

-Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Webber 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.

-Marzolini , 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.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

- Mazzitelli M, Milinkovic A, Pereira B, Palmer J, Tong T, Asboe D, Boffito M. Polypharmacy and evaluation of anticholinergic risk in a cohort of elderly people living with HIV. *AIDS*. 2019;33(15):2439-2441.
- Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother*. 2014 ;48(9):1129–37.
- Morillo-Verdugo R, Jiménez-Galán R, Ibarra Barrueta O, Martín Conde M, Margusino Framinan L, Illaro Uranga A. Situación actual de la estructura, procesos y resultados de la Atención Farmacéutica al paciente VIH en España. Proyecto ORIGEN [Status of the structure, process and outcomes of pharmaceutical care to HIV patient in Spain. Origen study]. *Farm Hosp*. 2014;38(2):89-99.
- Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp*. 2018;42(3):120-127. English.
- 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.
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernandez MA, De las Aguas Robustillo-Cortés M. A new Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharm*. 2019; 54(6):348-50.
- Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortes MA, Abdel-Kader Martin L, Alvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de Leon Naranjo F, Almeida Gonzalez CV Prevalence of Polypharmacy and Association to Pharmacotherapy Complexity in Older HIV-Positive Patients. The Sevihlla Study. *International Journal of Aging Research*, 2019, 2:35.
- Morillo-Verdugo R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Gimeno-Gracia M, Robustillo-Cortés MLA, Almeida-González CV; POINT study group. Prevalence of polypharmacy and associated factors among patients living with HIV infection in Spain: The POINT study. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2020:S0213-005X(20)30317-7.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

-NHS. Boletín Prescripció. Care homes - Medication and falls (2014). (Consultado el 26/05/2021). Disponible en : <https://www.gov.im/media/1347552/care-homes-medication-and-falls-december-2014.pdf>

-O'Connell J, Burke É, Mulryan N, et al. Drug burden index to define the burden of medicines in older adults with intellectual disabilities: An observational cross-sectional study. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(3):553-567.

-O'Halloran JA, Cooley SA, Strain JF, Boerwinkle A, Paul R, Presti RM, Ances BM. Altered neuropsychological performance and reduced brain volumetrics in people living with HIV on integrase strand transfer inhibitors. AIDS. 2019;33(9):1477-1483.

-ONUSIDA. Informe Epidemiología año 2021. Estadísticas Globales del año 2020. (Consultado el 01/05/2021). Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf

-Osakidetza. Plan de atención a las personas mayores (PAM). 2018. (Consultado el 10/05/2021). Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_trbg_planes_programas/es_def/adjuntos/plan-de-atencion-a-personas-mayores_PAM.pdf

-Osakidetza. Boletín de información farmacoterapéutica (INFAC). Carga anticolinérgica: ¿cómo aligerarla? 2019a. Consultado 25/05/2021. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_5_carga%20anticolinergica.pdf

-Osakidetza. Boletín de información farmacoterapéutica (INFAC). Medicamentos relacionados con caídas 2019b. Consultado 25/05/2021. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2019/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_27_10_caidas.pdf

-Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med. 1998;338(13):853-60.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

-Pantuzza LL, Ceccato MDGB, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(11):1475-1489.

-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.

-Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: A cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open*. 2018;8(6):e019985.

-Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008; 371:1417-26.

Saderup AM, Morrow M, Libby AM, Coyle RP, Coleman SS, Zheng JH, Ellison L, Bushman LR, Kiser JJ, MaWhinney S, Anderson PL, Castillo-Mancilla JR. Higher medication complexity in persons with HIV is associated with lower tenofovir diphosphate in dried blood spots. *Pharmacotherapy*. 2021;41(3):291-298.

-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.

-Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014. pii: ciu701

-Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, de Wolf F, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15:810-18.

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

-Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother.* 2013 ;47(11):1429-39

- Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):257-266.

8. ANEXOS

ANEXO 1. CÁLCULO DE COMPLEJIDAD DE TRATAMIENTO (MRCI)

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

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

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

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

Frecuencia de administración	Medicamentos										Total	Peso	Peso x nº de medicamentos	
Una vez al día													1	
Una vez al día si precisa													0.5	
Dos veces al día													2	
Dos veces al día si precisa													1	
Tres veces a día													3	
Tres veces al día si precisa													1.5	
Cuatro veces al día													4	
Cuatro veces al día si precisa													2	
Cada 12 h													2.5	
Cada 12 h si precisa													1.5	
Cada 8 h													3.5	
Cada 8 h si precisa													2	
Cada 6 h													4.5	
Cada 6h si precisa													2.5	
Cada 4 h													6.5	
Cada 4 h si precisa													3.5	
Cada 2h													12.5	
Cada 2h si precisa													6.5	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

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

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

Instrucciones adicionales	Medicamentos										Total	Peso	Peso x nº de medicamentos
Partir los comprimidos												1	
Disolver el comprimido (excluyendo efervescentes)												1	
Varias dosis en la misma administración (ej. 2 comprimidos, 2 inhalaciones, 20 gotas etc.)												1	
Dosis variable (ej. 1 o 2 cápsulas)												1	

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

Administrar a una hora/momento específico (ej. en la cena, en la comida)												1	
Instrucciones específicas referida a la toma de alimentos (ej. con la comida, antes de las comidas)												1	
Tomar con una bebida específica												1	
Administrar conforme indicación médica												2	
Administrar conforme indicación médica												2	
Pauta de escalado o desescalado de dosis												2	
Dosis alternas diferentes (ej. uno por la mañana y dos por la noche)												2	
Escala móvil de insulina												2	
Total Sección C-Instrucciones adicionales													

ANEXO 2. INTERFAZ DE LA HERRAMIENTA WEB DEL CÁLCULO DE LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA SEGÚN MRCI E INSTRUCCIONES DE CUMPLIMENTACIÓN.

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

Section A - Dosage Forms

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

Special Notes

id0900

Record: 1 of 3 No Filter Search

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

Sección A : Forma Farmacéutica

Section B - Dosage Frequency

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

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

Sección B: Posología

Section C - Additional Directions

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

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

Sección C: Instrucciones

Instrucciones

Índice de Complejidad del Tratamiento Farmacológico (MRCI)

Identificación del paciente:

N.º total de medicamentos (incluyendo medicamentos a demanda o si precisa):

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

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

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

-Sección A: Formas farmacéuticas.

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

-Sección B: Frecuencia de administración

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

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

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

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

-Sección C: Instrucciones adicionales

Las pautas que no especifiquen una hora o momento del día para su administración no

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

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

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

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

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

ANEXO 3. FÁRMACOS CON ACCIÓN SEDANTE (Adaptado Prescqipp, 2014)

GRUPO ATC	FÁRMACOS	EFFECTOS
M03B (RELAJANTES MUSCULARES)	Baclofeno	Sedantes
N02A (ANALGÉSICOS OPIOIDES)	Todos los opioides	Sedación, disminución de tiempo de reacción, alteraciones del equilibrio, delirium.
N03A (ANTIÉPILEPTICOS)	Fenitoína, Carbamazepina, Ácido valproico, Gabapentina, Levetiracetam, Lamotrigina	Sedación, disminución de tiempo de reacción.
N04B (ANTI PARKINSONIANOS)	Pramipexol, Ropirinol	Delirium
N05A (ANTIPSICÓTICOS)	Haloperidol, Olanzapina. Paliperidona, Risperidona, Clorpromazina	Sedación, disminución de los reflejos, pérdida de equilibrio.
N05B (ANSIOLÍTICOS)	Benzodiazepinas de acción corta	Mareo, alteraciones del equilibrio, tiempo de reacción disminuido
N05C (HIPNÓTICOS Y SEDANTES)	Benzodiazepinas de acción prolongada y fármacos z	Mareo, alteraciones del equilibrio, tiempo de reacción disminuido
N06A (ANTIDEPRESIVOS)	Amitriptilina, Mirtazapina, Mianserina, Trazodona. Sertralina*, Citalopram*, Paroxetina*, Fluoxetina*	Mareo, alteraciones en el equilibrio y disminución del tiempo de reacción. Otros antidepresivos suman hipotensión ortostática*
N07C (OTROS FÁRMACOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL)	Betahistina, Cinarizina	Sedación
R06A (ANTIISTAMÍNICOS SISTÉMICOS)	Hidroxizina, Prometazina, Clorfenamina	Sedación

ANEXO 4. FÁRMACOS CON ACCIÓN ANTICOLINÉRGICA (Adaptado

Osakidetza, 2019a)

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO	CARGA ANTICOLINÉRGICA	
	ALTO	BAJO
Anticolinérgicos antiespasmódicos	Atropina, Butilescolamina, Mebeverina	
Antagonistas alfa- adrenérgicos	Tamsulosina, Silodosina Terazosina	
Antimuscarínicos urinario	Fesoterodina, Oxibutinina Propiverina, Solifenacina Tolterodina Trospio cloruro	
Antidepresivos	Amitriptilina, Clomipramina Doxepina, Imipramina Nortriptilina, Trimipramina	Citalopram, Escitalopram Fluoxetina, Fluvoxamina Mirtazapina
Antipsicóticos	Clorpromazina, Clozapina Flufenazina, Levomepromazina	Haloperidol, Quetiapina Risperidona
Antiparkinsonianos	Biperideno Trihexifenidilo	Amantadina, Bromocriptina
Antihistamínicos	Ciproheptadina Clorfenamina, Difenhidramina Dimenhidrinato, Dexclorfeniramina, Doxilamina Hidroxizina Meclozina	Alimemazina Cetirizina
Relajantes musculares	Ciclobenzaprina, Tizanidina	Baclofeno
Opioides		Codeína, Fentanilo Morfina, Oxidona Tramadol
Benzodiazepinas		Clonazepam Clordiazepóxido, Diazepam
Otros	Dicloverina (Colchimax®: Colchicina+Dicloverina) Disopiramida	Carbamazepina Litio Loperamida Oxcarbamazepina Ranitidina Teofilina

ANEXO 5. FÁRMACOS ASOCIADOS A CAÍDAS (Adaptado Osakidetza, 2019b)

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO	FÁRMACOS	SEDANTE	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	BRADICARDIA	OTROS
A10A (INSULINAS Y ANÁLOGOS)	Insulinas glargina, NPH, lispro				√
A10B (ANTIDIABÉTICOS ORALES)	Metformina, Gliclazida				
C01A (GLICOSIDOS DIGITÁLICOS)	Digoxina			√	
C01BC/D (ANTIARRÍTMICOS)	Amiodarona, Flecainida			√	
C01D (VASODILATADORES CARDIACOS)	Mononitrato y Dinitrato de isosorbida		√		
C02C (ANTI ADRENÉRGICOS ANTIHIPERTENSIVOS)	Alfuzosina, Doxazosina, Prazosina		√		
C03A (DIURÉTICOS TIAZÍDICOS)	Clortalidona, Hidroclorotiazida				√
C03C (DIURÉTICOS DEL ASA)	Furosemida, Torasemida				√
C07A (BETABLOQUEANTES)	Atenolol, Carvedilol, Metoprolol, Propanolol			√	
C08C (BL. CANALES DE CALCIO VASCULAR)	Amlodipino, Barnidipino , Nifedipino		√		
C08D (BL. CANALES DE CA. CARDIO)	Diltiazem, Verapamilo			√	
C09A (IECAS)	Lisinopril, Ramipril, Enalapril, Captopril,		√		
C09C (ARA-II)	Candesartán, Irbesartán, Losartán, Valsartán		√		
G04B (ANTIMUSCARÍNICOS PARA INCONTINENCIA)	Solifenacina, Tolterodina, Mirabegron, Oxibutinina				√

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

G04C (ANTAGONISTAS ALFA-ADRENÉRGICOS)	Tamsulosina, Terazosina, Silodosina		✓		
M03B (RELAJANTES MUSCULARES)	Baclofeno	✓			
N02A (ANALGÉSICOS OPIOIDES)	Codeína, Morfina, Tramadol	✓			
N03A (ANTIÉPILÉPTICOS)	Fenitoína, Carbamazepina, Valproato, Levetiracetam				✓
N04B (ANTIPARKINSONIANOS)	Agonistas dopaminérgicos (Pramipexol, Ropinirol) IMAO-B (Selegilina, Rasagilina)				✓
N05A (ANTIPSIÓTICOS)	Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina, Risperidona	✓	✓		
N05B (ANSIOLÍTICOS)	Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam, Diazepam, Clorazepato Dipotásico	✓			
N05C (HIPNÓTICOS Y SEDANTES)	Clonazepam, Diazepam, Lorazepam, Lormetazepam, Hipnóticos-Z	✓			
N06A (ANTIDEPRESIVOS)	Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina, Imipramina) ISRS (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina) ISRN (Duloxetina, Venlafaxina)	✓	✓		

Drug Burden Index en pacientes VIH+ mayores de 50 años

	Otros (Bupropion, Trazodona)				
N06D INHIBIDORES ACETILCOLINESTERASA (DEMENCIA)	Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina			✓	
R06A (ANTIHISTAMÍNICOS SISTÉMICOS)	Clorfenamina, Hidroxizina	✓			✓

ANEXO 6. DICTAMEN FAVORABLE DE CEIC



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: DRUG BURDEN INDEX en pacientes VIH mayores de 50 años en una cohorte de práctica clínica real.

Código Promotor: VIH-2021-03 **Código Interno:** 1230-N-21

Promotor: Fundación Pública Andaluza Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)

Fecha Entrada: 20/05/2021

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

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEIC/Centros por los Investigadores:

CEIC Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme MARIA DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTES
(Farmacia Hospitalaria) Hospital Nuestra Señora de Valme

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

Fdo:

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

Avda. de Bellavista, s/n.
41014 Sevilla