

IDENTIFICACIÓN DEL INDICE DE COMPLEJIDAD DE FARMACOTERAPIA TOTAL, COMO FACTOR ASOCIADO DE LA ADHERENCIA AL TAR EN PACIENTES VIH+



**M^a Mercedes Manzano
Universidad de Sevilla**

**IDENTIFICACIÓN DEL INDICE DE
COMPLEJIDAD DE FARMACOTERAPIA
TOTAL, COMO FACTOR ASOCIADO DE
LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH+**

M^a MERCEDES MANZANO GARCIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
Programa Doctorado en Farmacia



TESIS DOCTORAL

IDENTIFICACIÓN DEL INDICE DE COMPLEJIDAD DE FARMACOTERAPIA TOTAL, COMO FACTOR
ASOCIADO DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH+

Memoria presentada por Mercedes Manzano García para optar al grado de Doctora en
Farmacia.

DIRECTORAS:

Dra. María Álvarez de Sotomayor Paz

Dra. Concepción Pérez Guerrero

Sevilla, 2019

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana.	13
1.2. Infección por el VIH.	15
1.3. Epidemiología e incidencia.	17
1.4. Tratamiento de la infección por VIH.	19
1.4.1. Características generales.	19
1.4.2. Fármacos antirretrovirales.	20
1.4.3. Evolución del tratamiento antirretroviral.	32
1.5. Atención Farmacéutica a pacientes con patologías víricas.	35
1.5.1. Capacidad.	37
1.5.2. Motivación.	43
1.5.3. Oportunidad.	43
1.6. Adherencia	44
1.7. Complejidad del tratamiento completo del paciente VIH positivo.	48
2. Justificación del estudio. Hipótesis. Objetivos.	51
2.1. Justificación	51
2.2. Hipótesis	52
2.3. Objetivos	52
3. METODOLOGÍA	54
3.1. Ámbito y población de estudio.	54
3.2. Criterios de inclusión y exclusión.	54
3.3. Tipo de estudio.	54
3.4. Fuentes de información.	54
3.5. Definición de variables demográficas y clínicas.	55
3.5.1. Variables del paciente y relativas a su enfermedad.	55
3.5.2. Variables clínicas.	55
3.5.3. Variables relacionadas con el tratamiento antirretroviral.	56
3.5.4. Variables relacionadas con las comorbilidades del paciente	56
3.5.5. Variables relacionadas con la medicación concomitante.	57

3.5.6. Variables relacionadas con los índices evaluados.	57
3.6. Análisis de datos.	57
3.7. Análisis estadísticos.	60
3.8. Consideraciones éticas y legales.	61
3.9. Financiación.	61
4. RESULTADOS	63
4.1. Características demográficas y basales de la población.	63
4.2. Características clínicas de la población.	64
4.3. Tipo de tratamiento antirretroviral.	64
4.3.1. Toxicidad al Tratamiento antirretroviral.	65
4.4. Comorbilidades y tratamiento concomitante.	68
4.5. Adherencia.	71
4.6. Índice de complejidad.	74
4.6.1. Evolución del índice de complejidad desde el año 2010 al 2015.	74
4.7. Modelo predictor de la no adherencia al tratamiento antirretroviral.	75
5. DISCUSIÓN	77
5.1. Discusión de los resultados.	77
5.1.1. Características demográficas y clínicas de la población VIH.	77
5.1.2. Características del tratamiento antirretroviral.	78
5.1.3. Características del tratamiento concomitante.	80
5.1.4. Adherencia.	81
5.1.5. Índice de complejidad.	82
5.1.6. Modelo predictor de no adherencia al tratamiento antirretroviral.	83
5.2. Discusión de la metodología. Debilidades y fortalezas.	84
5.3. Futuras líneas de investigación.	85
6. CONCLUSIONES	87
7. BIBLIOGRAFIA	89
8. ANEXOS	109
9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL	121

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de fármacos antirretrovirales.	29
Tabla 2. Regímenes de tratamiento antirretroviral de inicio en adultos.	30
Tabla 3. Características demográficas y basales.	63
Tabla 4. Características clínicas de la población.	64
Tabla 5. Características del tratamiento antirretroviral.	65
Tabla 6. Características basales, demográficas y clínicas de los pacientes que presentaron discontinuidad o modificación del TAR estratificados por edad.	66
Tabla 7. Año de aparición de la toxicidad del tratamiento antirretroviral.	66
Tabla 8. Tipo de tratamiento antirretroviral más frecuente asociado a toxicidad.	67
Tabla 9. Tipo de efecto adverso aparecido que generó la modificación o discontinuidad del TAR estratificado por grupos de edad.	67
Tabla 10. Tasas de incidencia de discontinuidad o modificación del tratamiento antirretroviral por toxicidad anuales.	68
Tabla 11. Número de comorbilidades.	68
Tabla 12. Número de medicamentos concomitantes.	70
Tabla 13. Grupo de fármacos concomitantes.	71
Tabla 14. Relación entre adherencia al tratamiento antirretroviral y al tratamiento concomitante.	72
Tabla 15. Variables asociadas a la adherencia al tratamiento antirretroviral.	73
Tabla 16. Índice de complejidad del tratamiento antirretroviral desde los años 2010-2015.	74
Tabla 17. Análisis multivariante de variables asociadas a la no adherencia total.	75

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Mecanismos de acción de fármacos antirretrovirales.	31
Figura 2. Estratificación de la población en función de las necesidades de asistencia sanitaria.	38
Figura 3. Tipo de comorbilidades.	69

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS DE LOS FÁRMACOS:

3TC: Lamivudina.

ABC: Abacavir.

ATV: Atazanavir.

BIC: Bictegravir.

COBI: Cobicistat.

d4T: Estavudina.

ddI: Didanosina.

DRV: Darunavir.

DTG: Dolutegravir.

EFV: Efavirenz.

ETV: Etravirina.

EVG: Elvitegravir.

FPV: Fosamprenavir.

FTC: Emtricitabina.

INTI: Inhibidores de la integrasa.

IP: Inhibidores de la proteasa.

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

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

LPV: Lopinavir.

MVC: Maraviroc.

NVP: Nevirapina.

RTV: Ritonavir.

RAL: Raltegravir.

RPV: Rilpivirina.

SQV: Saquinavir.

T-20: Enfuvirtida.

TAF: Tenofovir alafenamida.

TDF: Tenofovir.

TDx: Tenofovir dixoproxilo.

TPV: Tripanavir

ZDV: Zidovudina

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADVP: Usuarios de drogas por vía parenteral.

AF: Atención farmacéutica.

ARN: Ácido ribonucleico.

ASPH: American Society Pharmacy Health. (Sociedad americana de farmacia).

BID: Bis in die. (Dos veces al día).

c: potenciado con cobicistat.

CCR5: Receptor de citoquinas R5.

CPV: Carga viral plasmática.

CV: Cardiovascular.

CYP3A4: Citocromo 3A4

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control (Centro europeo para la prevención y el control de enfermedades).

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

FH: Farmacia hospitalaria.

HDL: Lipoproteínas de baja densidad.

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres.

IC: Índice de complejidad.

ISMP: Instituto para el uso seguro de los medicamentos.

LDL: Lipoproteínas de alta densidad.

MAPEX: Mapa estratégico de atención farmacéutica al paciente externo.

MAQ: Medication Assessment Questionnaire (Cuestionario de adherencia de medicamentos).

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

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

PID: Personas que se inyectan drogas.

PRM: Problemas relacionados con la medicación.

QD: Quaque die (Una vez al día).

r: potenciado con ritonavir.

RIQ: Rango intercuartílico.

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

SNC: Sistema nervioso central.

SIDA: Síndrome inmunodeficiencia adquirida.

TACs: Tecnología del aprendizaje y conocimiento.

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad.

TI: Transcriptasa inversa.

TICs: Tecnologías de la información y la comunicación.

UGC: Unidad de gestión clínica.

UGT1A1: Uridinadifosfato glucuroniltransferasa 1A1

VIH: Virus inmunodeficiencia humana.

VLA: Virus de la linfadenopatía.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Virus de la Inmunodeficiencia humana.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedad caracterizada por un deterioro progresivo del sistema inmunitario, que conduce a la aparición de infecciones oportunistas y tumores.

En 1981 apareció una infección viral crónica que provocaba la destrucción gradual del sistema inmune, esta patología, fue denominada más tarde como SIDA. Se encontró en varones jóvenes homosexuales que a su vez presentaban sarcoma de Kaposi y/o neumonía por *Pneumocitis carini*. Tras estudiar a estos pacientes se determinó que presentaban un cuadro de inmunodeficiencia caracterizado por la disminución de los linfocitos T CD4 (1-2). Estudios posteriores descubrieron que la enfermedad estaba relacionada con un agente infeccioso transmisible por la sangre, por productos sanguíneos, por contacto sexual, por uso de drogas por vía intravenosa y verticalmente de madres a hijos (3-5).

En 1983 Barre Sinoussi y cols. (6), del instituto Pasteur de París, aislaron un retrovirus a partir de nódulos linfáticos, que fue denominado como virus de la linfadenopatía (VLA). Este virus se replicaba y causaba efecto citopático en cultivos de células mononucleares humanas de sangre periférica.

Poco tiempo más tarde, Levy y cols.(7) aislaron un retrovirus a partir de muestras de pacientes con SIDA al que denominan VLTH-II. Finalmente se nombra al retrovirus que provocaba la enfermedad como VIH, aislándose más tarde el segundo tipo de virus, VIH-2 en pacientes procedentes de África Occidental, siendo el VIH-1 originario de Asia, Europa, Oceanía, América y ciertas regiones de África (8).

Posteriormente, en 1987, la FDA autorizó el primer fármaco para tratar el SIDA, la zidovudina (9), cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la transcriptasa inversa al ser un análogo de nucleósido (ITINN), y años más tarde en 1996 se inicia el uso de la triple terapia antirretroviral, llegando hasta los tratamientos que hoy en día se conocen (10).

El VIH es un ácido ribonucleico (ARN) retrovirus, de la familia *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. Tanto el VIH-1 como el VIH-2, provienen de diferentes saltos interespecies de virus que infectan en la naturaleza a poblaciones de simios en África. 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 y menos transmisible. El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas de África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y EE.UU (8).

El VIH infecta a los linfocitos T CD4, en los que se replica con una cinética muy agresiva. El linfocito CD4 una vez infectado, se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso, sin embargo, unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden revertir al estado quiescente después de la infección, albergando al virus latente durante periodos muy prolongados, en lo que se conoce como reservorio. Este reservorio de células latentemente infectadas, tiene una vida medida de más de 4 años y es el obstáculo principal de la erradicación del virus. La infección por VIH es intrínsecamente incurable con antirretrovirales, porque, aunque sea posible frenar completamente la replicación del virus durante largos periodos, al suspender el tratamiento se reinicia la replicación a expensas de este reservorio (8,11).

Una de las características de la replicación de los lentivirus, es su capacidad de generar una gran variabilidad en las proteínas estructurales del virus, gracias a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa en el proceso de retrotranscripción. Esto tiene una doble consecuencia: por una parte, se produce una gran proporción de virus defectuosos y, por otra, se genera una alta diversidad en las proteínas del virus que le permiten escapar al control de la respuesta inmunitaria específica (8). Si consideramos que en un paciente infectado se producen 10^{10} - 10^{12} partículas diarias, las posibilidades de que ocurra un cambio en una posición determinada son muy altas. Si alguno de estos cambios confiere una ventaja selectiva, como por ejemplo, evasión de respuesta inmune o resistencia a los antirretrovirales, esta secuencia tendría selección positiva. Este fenómeno ocurre constantemente y es una de las mayores dificultades con las que se enfrenta el sistema inmunológico y el diseño de estrategias antivirales como vacunas o fármacos (12).

1.2 Infección por el VIH.

Su ciclo viral consiste en dos etapas: la fase temprana y la fase tardía. La primera fase termina con la integración del ácido desoxirribonucleico (ADN) viral en el genoma de la célula y la última fase incluye la transcripción del genoma viral, la síntesis y procesamiento de sus proteínas, su ensamblaje y la generación de una progenie infecciosa.

La entrada del VIH a la célula se produce mediante la interacción de distintas estructuras, algunas con mayor afinidad (lecitinas y gangliósidos) y otras menos específicas como los glucosaminoglucanos.

Los linfocitos se infectan por medio de la integración con dos receptores, uno de ellos específico y común a todos los subtipos VIH: la molécula CD4, que la podemos encontrar en todos los linfocitos T y células mononucleares-fagocíticas. El otro tipo de receptores son los receptores de quimiocinas, siendo los más importantes CCR5 Y CXCR4. En la interacción con los receptores CD4, destaca el papel de las proteínas de membrana del virus, en concreto de la gp120 y la gp41.

La unión de gp120 de la membrana viral a la molécula CD4, provoca una serie de cambios conformacionales y la integración con los correceptores de quimiocina. Esto permite nuevos cambios en la estructura de la gp41 que dejan expuesta la región conocida como péptido de fusión. El péptido de fusión al poseer alta hidrofobicidad consigue unirse a la membrana plasmática y generar la estructura conocida como estado de transición en el que las membranas virales y celulares se unen por la gp41 para conseguir la fusión entre la membrana plasmática y la envoltura viral gracias a la unión de los dominios heptaméricos de la gp41 (13-14).

Tras la fusión se da la descapsidación del genoma vírico, desencadenando la internalización de la nucleocapsida viral. Más tarde se da la retrotranscripción, seguida de la integración en el genoma del hospedador, obteniendo la forma proviral del VIH. Aunque el 90% del ADN viral existente en los linfocitos es el ADN no integrado, este es un marcador de replicación viral en pacientes con TAR, aunque no se detecte carga viral detectable. A partir de este punto, el VIH podemos encontrarlo en estado latente, replicándose controladamente o causando un efecto citopático sobre la célula infectada por una replicación masiva. Normalmente en los linfocitos CD4 podemos encontrar una mayoría en forma latente, pero después de la activación celular, transcurre la elongación

y la síntesis de ARN y proteínas. En este proceso es importante la expresión de la proteína viral TAT que aumenta la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la elongación completa del ARN viral. Por último, el ciclo termina con el procesamiento de proteínas y ensamblaje de las partículas virales (15).

Su linfotropismo provoca una profunda inmunosupresión en el hospedador, debido tanto a la destrucción linfocitaria como a la interferencia con los mecanismos de activación inmune, lo que en situaciones avanzadas conlleva la aparición de infecciones oportunistas y tumores relacionados (8).

Se pueden considerar varias fases de la infección del virus VIH:

-Primoinfección: Tras el primer contacto con el virus se comienza un período de 4 a 12 semanas denominado período ventana y en el cual no detectamos la presencia del virus, independientemente si los valores de viremia son elevados. Tras este intervalo se pueden detectar anticuerpos específicos como los linfocitos CD8 al ya darse la respuesta inmune específica.

-Fase crónica: Fase que mantiene la respuesta celular y humoral frente al virus durante años. No se atenúa la respuesta, sin embargo, poco a poco se da una incapacidad progresiva del sistema inmunitario para contener la replicación viral. Su duración es variable con un promedio de 5 a 10 años. Es clínicamente silente o con complicaciones menores. La velocidad de progresión es muy variable de unas personas a otras en función de distintos factores tanto del virus como del huésped. Se han definido 3 grupos según el tiempo que transcurre desde la infección hasta la progresión a SIDA.

- Progresores rápidos (5-10%): entre 1-5 años.
- Progresores típicos (80-90%): a partir de los 5 años con una media de 10 años.
- No progresores (5-10%): asintomáticos con más de 8 años de seguimiento sin inmunosupresión celular ($CD4^+ > 500$).

-Estadio avanzado (SIDA): Se caracteriza clínicamente porque aparecen las infecciones oportunistas, al verse disminuido el número de linfocitos CD4 (valores por debajo de 200/mm) y aumentada la carga viral; además se aprecia un descenso en los anticuerpos, ya que puede ser debido a un aumento de la replicación viral, gracias a mutantes de escape.

1.3 Epidemiología e incidencia.

El organismo encargado de estudiar la epidemiología del VIH y del SIDA a nivel mundial y de vigilar y proponer estrategias globales de prevención y cuidados relacionados es ONUSIDA, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Según sus datos, en 2016; 36,7 millones de personas vivían infectadas por el VIH, 34,5 millones eran adultos, 17,8 millones eran mujeres y 2,1 millones de niños (menores de 15 años). El número de personas infectadas con el virus sigue aumentando, en gran parte debido a que gran número de ellas tienen acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) y, como resultado, viven más y con más salud. Según datos de junio de 2017; unos 20,9 millones de personas que vivían con el VIH tenían acceso a la terapia antirretroviral, un aumento con relación a los 17,1 millones de 2015 y los 7,7 millones de 2010. En 2016, alrededor del 53% de las personas que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento. Aproximadamente el 54% de los adultos mayores de 15 años que vivían con el VIH tuvieron acceso al tratamiento. Sin embargo, solo el 43% de los niños de hasta 14 años tuvieron acceso al mismo.

En 2016, alrededor del 76% de las mujeres embarazadas que vivían con el VIH tuvieron acceso a medicamentos antirretrovirales para evitar la transmisión del VIH a sus hijos.

Al mismo tiempo, pese a que las nuevas infecciones por el VIH han disminuido, todavía hay un número alto de nuevas infecciones y de muertes relacionadas con el SIDA cada año. Se estima que en 2016, alrededor de 1,8 millones de personas se infectaron con el VIH. En adultos, desde 2010, las nuevas infecciones por VIH descendieron alrededor de un 11%, desde 1,9 millones hasta 1,7 millones en 2016, y en niños, descendieron alrededor de un 47% desde 2010 hasta 2016.

En relación a los casos de muertes relacionadas con el SIDA, desde el pico alcanzado en 2005, los casos de muertes se han reducido en un 48%. En 2016, 1 millón de personas murieron de enfermedades relacionadas, frente a los 1,9 millones de 2005 y los 1,5 millones de 2010 (16).

En el 2013, se estima que 3,6 millones de personas con SIDA tenían 50 años o más, la mayoría (2,9 millones) vivían en países de bajos y medianos ingresos, donde el porcentaje de adultos con VIH mayores de 50 años superaba el 10%.

En los países de altos ingresos casi un tercio de la población adulta que vive con el VIH son mayores de 50 años (17).

Las estimaciones de la enfermedad en Europa las realiza el Centro Europeo para la prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC). En 2016; un total de 29.444 nuevos diagnósticos de VIH fueron informados por los 31 países de la UE, con una tasa de 5,9 por 100.000 (datos no corregidos por retraso de notificación). Las tasas más altas fueron reportadas por Letonia (18,5, 365 casos), Estonia (17,4, 229 casos) y Malta (14,5, 63 casos). Las tasas más bajas fueron reportadas por Eslovaquia (1,6; 87 casos) y Hungría (2,3; 228 casos).

Los nuevos diagnósticos en ese año tuvieron una ratio hombre/mujer de 3,2. El predominante modo de transmisión en estos países fue hombres que mantienen sexo con hombres (HSH).

Los hombres tenían tasas más altas por edad que las mujeres en todos los grupos de edades excepto entre personas menores de 15 años, donde las tasas específicas por edad fueron similares. Se observó una tasa de edad específica de diagnósticos de VIH entre los 25 y 29 años de edad (13,9 por 100.000 habitantes). Para los hombres también alcanzó su punto máximo en este grupo de edad en 21,4 por 100.000 habitantes, mientras que las tasas para las mujeres fueron más altas en el grupo de edad de 30-39 años (6,8 por 100.000 habitantes).

La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue menor para los HSH (34 años) que para los casos atribuidos al uso de drogas intravenosas (36 años) o transmisión heterosexual (39 años).

En total, se considera que el 39% de la población son adultos mayores (50 años o más) y contribuyeron al 18,5% de los nuevos diagnósticos de VIH reportados en 2016 (18).

En España, el Instituto Carlos III realiza la vigilancia epidemiológica del VIH (19). Según este organismo, en el 2016 se diagnosticaron 3.353 nuevos casos de infección por VIH, lo que representa una tasa de 7,22 por 100.000 habitantes (sin ajustar por retraso en la notificación). El 83,9% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años. La transmisión en HSH fue la más frecuente, 53,1%, seguida de la heterosexual, 26,5 %, y la que se produce en personas que se inyectan drogas (PID), 3,6%. El 33,6 % de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 46,0% de los nuevos diagnósticos presentaron diagnóstico tardío.

Se observa una tendencia global ligeramente descendente en el periodo de 2009-2016. Se aprecian diferencias según modo de transmisión: en PID la tendencia es descendente,

al igual que los casos atribuidos a relaciones heterosexuales (tanto en hombres como en mujeres). Entre los HSH, las tasas permanecen estables en el periodo.

El 86,1% de los nuevos diagnósticos de VIH en el año 2016 disponían de información sobre la primera determinación de linfocitos CD4 realizada tras el diagnóstico. La mediana de CD4 fue de 376 (RIQ: 181-567) (19)

En el 2016, Andalucía fue la comunidad autónoma con mayor número de casos nuevos, con un total de 608 casos y una tasa de 7,22 por cada 100.000 habitantes. Este número disminuye respecto a los dos años anteriores (696 en 2014 y 691 en 2015).

En Andalucía, el principal modo de transmisión de la infección por VIH fue HSH en un 48,8%, seguido de transmisión por vía heterosexual en un 22%, y PID en un 2,3% (19).

1.4 Tratamiento de la infección por VIH.

1.4.1 Características generales.

Los principales motivos para iniciar el tratamiento antirretroviral son: las reducciones de la morbilidad y la mortalidad asociadas a la infección por el VIH, la recuperación y preservación de la función inmunológica, evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH (20-22).

La cifra de linfocitos CD4 es el indicador fundamental del estado inmunológico. Se utiliza para estadificar la infección VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad o mortalidad, la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, así como la necesidad de su profilaxis. Una vez iniciado el TAR, suele producirse una fase de ascenso rápido de los linfocitos CD4 durante los primeros meses, seguida de una segunda fase de recuperación más lenta.

El retraso de diagnóstico de la infección por VIH y por consiguiente el inicio tardío del tratamiento antirretroviral, repercute negativamente en el grado de recuperación inmunológica, así como en su mortalidad. Por otro lado, el riesgo de transmitir el virus, es mayor cuanto más tiempo se permanece sin conocer la infección, al no adoptar comportamientos de menor riesgo y al estar sin tratamiento antirretroviral. La carga viral estará posiblemente elevada, con el consiguiente mayor riesgo de transmisión. Estas consecuencias negativas en el grado de recuperación inmunológica, son especialmente más evidentes en los pacientes de edad avanzada. Por todo lo expuesto,

la reducción del tiempo que pasa entre la infección y el diagnóstico del VIH es una prioridad de todos los programas de prevención (23-25).

La carga viral plasmática (CVP) desciende rápidamente tras el inicio de un TAR efectivo. Se entiende por respuesta virológica al tratamiento, la reducción de la CVP en más de 1 log a las cuatro semanas del inicio del TAR y el paso a ser indetectable (<50 copias/mL) tras 16-24 semanas de tratamiento, aunque en pacientes con CVP muy elevadas (superiores a 100.000 copias/mL) se puede tardar más de 24 semanas en conseguir niveles inferiores a 50 copias/mL. El objetivo de supresión de la CVP es conseguir, de forma permanente, unas cifras inferiores a 50 copias/mL, lo que se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia (20).

Hoy en día, no existe ninguna duda sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección por VIH, puesto que el tratamiento se relaciona con una mejora de la supervivencia (26). Por ello, la recomendación de iniciar el TAR, con independencia del número de linfocitos CD4, se aplica en toda persona con infección por VIH. Como excepción, se consideran los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso, no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto (20).

1.4.2 Fármacos antirretrovirales.

Los fármacos antirretrovirales se clasifican en función de la etapa del ciclo replicativo del VIH sobre la que actúan. Se clasifican en inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN); inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN); inhibidores de la proteasa (IP); inhibidores de la integrasa (INTI); inhibidores de la fusión e inhibidores del receptor CCR5.

El manejo de los fármacos antirretrovirales ha adquirido gran complejidad, por la aparición de distintas familias y sus múltiples facetas en cuanto a eficacia, toxicidad, resistencias, tropismo, interacciones y uso tanto en situaciones clínicas especiales, como en prevención de la transmisión.

1.4.2.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótidos (ITIAN).

Una de las dianas terapéuticas más importantes es la transcriptasa inversa (TI) o ADN polimerasa dependiente de ARN, que se encarga de sintetizar la doble cadena de ADN a partir de una cadena de ARN.

Los análogos de nucleósidos y nucleótidos presentan una similitud estructural y compiten con las bases purínicas (adenosina, guanosina e inosina) o pirimidínicas (citosina y timidina). El bloqueo de la replicación viral, se produce cuando la TI del virus sintetiza el ADN complementario a partir del ARN viral para integrarse en el genoma celular. Los análogos compiten con los sustratos naturales por la incorporación de la hebra de ADN en formación. Una vez incorporado, bloquean el proceso de elongación de la cadena de ADN y actúan como terminadores de la cadena.

Los análogos de nucleósidos, deben ser fosforilados hasta en tres ocasiones en el interior de la célula por quinasas celulares, para poderse incorporar en el material genético.

En España están comercializados seis ITIAN: **zidovudina** (ZDV), **didanosina** (ddl), **estavudina** (d4T), **lamivudina** (3TC), **emtricitabina** (FTC) y **abacavir** (ABC).

También se dispone de un análogo de nucleótido, **tenofovir** (TFV). TFV está comercializado con dos formulaciones diferentes: tenofovir disoproxilo (TDx) y tenofovir alafenamida (TAF).

El principal efecto adverso a nivel de grupo y de mayor relevancia clínica, es la toxicidad mitocondrial, daño producido por la inhibición de la enzima de ADN polimerasa existente en las mitocondrias. Las reacciones adversas más graves son la acidosis láctica y la esteatosis hepática, además de pancreatitis, neuropatía periférica, miopatía y lipoatrofia entre otros. Esta toxicidad mitocondrial no aparece en todos los ITIAN por igual, siendo más frecuente con d4T, ddl, ZDV y mucho más raro con 3TC, ABC o TFV.

Además, existen unos efectos adversos más específicos de cada fármaco como es: la anemia producida por ZDV; la reacción de hipersensibilidad grave y posible factor de riesgo cardiovascular de ABC; alteraciones renales y óseas de TDF (27).

En nuestros días, la ddl y d4T están prácticamente en desuso por su mayor toxicidad.

TDF, pero no TAF, se ha relacionado con descenso del colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL), aunque no hay diferencias entre ambos fármacos cuando se valora

el cociente colesterol total/Lipoproteínas de alta densidad (HDL). Dada su menor toxicidad, TAF puede considerarse preferible a TDF, en especial en pacientes con alteraciones renales u óseas, o con mayor riesgo de desarrollarlas. Por otra parte, TAF puede utilizarse con filtrados glomerulares superiores a 30 ml/min, mientras que TDF no está indicado por debajo de 50 ml/min.

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 coformulados. No existe en la actualidad suficiente información que permita considerar como equivalentes terapéuticos a FTC y 3TC, por lo que el uso de uno u otro ITIAN en los regímenes seleccionados depende fundamentalmente de la experiencia disponible en su uso conjunto con los otros fármacos de la combinación.

1.4.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN).

Los ITINN interactúan directamente con la transcriptasa inversa del virus y bloquean su actividad enzimática. Se unen a esta enzima induciendo un cambio en su conformación que bloquea su centro catalítico y su actividad y, a diferencia de los ITIAN, no deben activarse para ejercer su actividad antirretroviral.

La característica farmacocinética más importante es su metabolización hepática a través del citocromo P-450, siendo inductores de algunas isoenzimas, por lo que las interacciones con otros fármacos son más frecuentes.

En España hay cuatro ITINN comercializados: **nevirapina** (NVP), **efavirenz** (EFV), **etravirina** (ETV) y **rilpivirina** (RPV). Todos ellos, a excepción de RPV, son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450 pudiendo interactuar con otros fármacos.

La reacción adversa de clase más frecuente es la toxicidad cutánea. Los efectos adversos específicos de cada fármaco son toxicidad neuropsiquiátrica y categoría D en el embarazo (teratógeno) con EFV; toxicidad hepática con NVP; erupción cutánea con ETV y RPV.

El riesgo de aparición de resistencia a estos fármacos es alto y se desarrolla muy rápidamente. EFV y NVP son antirretrovirales de baja barrera genética, la aparición de una sola mutación puede condicionarles resistencia.

EFV se administra una vez al día (QD) (un comprimido de 600 mg/día, existiendo en presentación coformulada con FTC/TFV en un solo comprimido). Su principal limitación

es la aparición frecuente de síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) al inicio del tratamiento y que, aunque suelen ser leves y transitorios, pueden ocasionar discontinuaciones del TAR. Por ello, EFV se debe evitar en algunas circunstancias tales como trabajos de riesgo que requieran concentración, turnos laborales cambiantes o trastornos psiquiátricos no controlados. Con EFV también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas, lo que se debe advertir al paciente.

RPV se administra QD (un comprimido de 25 mg/día, existiendo también la presentación coformulada con FTC/TDF o con FTC/TAF en un solo comprimido) siempre con alimentos (al menos 390 Kcal) y está contraindicado su uso con inhibidores de la bomba de protones. No se recomienda el uso de NVP como TAR de inicio debido a su mayor toxicidad y a no haber demostrado la no-inferioridad con respecto a EFV (28). ETV (1 comprimido de 200 mg/12 h), no está aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el TAR de inicio.

EFV se ha comparado en ensayos clínicos con otros ITINN. Tres ensayos clínicos han comparado el uso de EFV frente a RPV, ambos combinados con dos ITIAN (29-31). Dos de ellos (27-28), demostraron no-inferioridad de RPV con respecto a EFV. La frecuencia de fracaso virológico fue sin embargo superior con RPV en el subgrupo de pacientes con CVP al inicio mayor de 100.000 copias/mL. La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por efectos adversos y sobre todo los relacionados con el SNC (31).

En el tercer ensayo clínico (32) se compararon RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF en pacientes sin TAR previo. Se demostró la no-inferioridad de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF en la población total.

EFV ha demostrado una eficacia superior frente a LPV/r (33), SQV/r (34) o APV/r (35). El único IP potenciado que hasta el momento ha mostrado una eficacia equiparable a EFV es ATV/r.

En la comparación con los INTI se ha puesto en evidencia una mayor eficacia respecto a EFV. En un estudio que comparaba EFV con **raltegravir** (RAL) resultó no-inferior a EFV durante los tres primeros años de tratamiento, pero se mostró superior a partir del cuarto año. Además, se observó una mayor rapidez en la supresión virológica con RAL (36).

La combinación de EFV/FTC/TDF también ha sido evaluada en un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que comparó dos regímenes administrados en un único comprimido: EVG/c/FTC/TDF y EFV/FTC/ TDF. El estudio confirma la no inferioridad de la pauta con EVG/c/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF.

Por último, se compararon de forma ciega EFV/FTC/TDF y DTG+ABC/3TC. Se observó una superioridad de DTG+ABC/3TC sobre EFV/FTC/TDF. La proporción de fracasos virológicos fue similar en ambos brazos (37).

1.4.2.3 Inhibidores de la proteasa potenciados (IP).

Los inhibidores de la proteasa actúan como inhibidores competitivos, que se unen directamente a esta enzima, bloqueando su actividad e impidiendo que se generen las proteínas estructurales y las enzimas virales (transcriptasa inversa, proteasa e integrasa), esenciales para el ensamblaje de nuevos viriones capaces de infectar nuevas células.

Son metabolizados por el citocromo P450, por lo que ocasionan múltiples interacciones con otros fármacos, principalmente debido a la inhibición del citocromo CYP3A4.

En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con **ritonavir** (RTV) o **cobicistat** (COBI).

En la actualidad los IP potenciados disponibles en la clínica son seis: **atazanavir** (ATV), **darunavir** (DRV), **lopinavir** (LPV), **fosamprenavir** (FPV), **saquinavir** (SQV) y **triplanavir** (TPV), aunque este último está aprobado solamente para pacientes pretratados.

Actualmente, RTV se utiliza como inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y no por su actividad antiviral. A dosis bajas, el RTV inhibe el metabolismo del IP, lo que conlleva un aumento de sus concentraciones plasmáticas, con una mejor tolerabilidad y simplificación de la toma diaria, este efecto se conoce como “booster” o potenciador.

Todos los IP se utilizan potenciados a excepción del ATV, que se puede utilizar con (ATV/r 300mg/100mg) o sin potenciar (ATV 400mg). El único IP coformulado con ritonavir es LPV/r.

Recientemente, se ha comercializado otro potenciador de los IP, COBI, sin actividad antiviral, que aumenta concentraciones del IP, y tiene la ventaja de aparecer coformulado con el IP, para una simplificación del tratamiento, esto sucede con DRV/c y ATV/c.

Los IP se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de mutaciones de resistencia, aun en situaciones desfavorables como la baja adherencia. Por otra parte, son los fármacos con peor perfil metabólico, asociándose a algunos de los efectos secundarios más frecuentes como dislipemia, resistencia a insulina y lipodistrofia. Además, presentan problemas gastrointestinales (diarreas, náuseas y vómitos). Estas reacciones adversas tienen diferente incidencia y gravedad en función de cada fármaco.

Se consideran de uso preferente, por su mejor tolerabilidad, DRV/r o DRV/c y ATV/r o ATV/c.

LPV/r, primer IP comercializado, sigue siendo uno de los fármacos de elección en el embarazo (20).

COBI ha sido recomendado por la EMA para potenciar ATV o DRV, existiendo presentaciones coformuladas de DRV/c y ATV/c.

LPV/r, SQV/r y FPV/r no se recomiendan en la actualidad como TAR de inicio debido a que no aportan ventajas significativas en cuanto a simplicidad o tolerabilidad.

DRV/r se utiliza en el TAR de inicio en dosis QD (un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV, o coformulado con 150 mg de COBI, o en un comprimido único que incluye DRV/c/FTC/TAF).

Un estudio comparó DRV/r (800/100 mg, QD) frente a LPV/r. En él los pacientes tratados con DRV/r presentaron menos diarrea y menores elevaciones de colesterol y triglicéridos que los tratados con LPV/r. Además, DRV/r resultó superior a LPV/r en las 96 semanas (38).

DRV/r se ha comparado también con ATV/r y con RAL (los tres administrados junto a FTC/TDF) (39). Tras 96 semanas, los 3 regímenes fueron equivalentes en eficacia virológica, pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, como en el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido por *SNAPshot*, DRV/r fue inferior a RAL y superior a ATV/r.

DRV/r se ha comparado con DTG en un ensayo clínico de TAR de inicio (40), en el que se observó una menor eficacia a 48 semanas de DRV/r, hecho motivado fundamentalmente por una mayor tasa de discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco y por efectos adversos.

La utilización de COBI como potenciador de los IP se valoró en un estudio en el que se comparó de forma ciega COBI frente a RTV como potenciador de ATV+FTC/TDF. Se demostró la no-inferioridad del tratamiento potenciado con COBI, aunque el estudio no demostró ventajas significativas de tolerabilidad con el nuevo potenciador (41). COBI ha sido aprobado como potenciador de ATV o DRV.

Además, existe otro estudio donde se comparó la administración de DRV/c con FTC/TDF o coformulado con FTC/TAF (42). La combinación DRV/c/FTC/TAF demostró la no-inferioridad a las 48 semanas.

En tratamientos dobles con un IP potenciado junto a otro fármaco en el tratamiento de inicio (biterapia), DRV/r + RAL ha demostrado la no-inferioridad con respecto a la triple terapia (DRV/r+FTC/TDF) (43), tan solo en el subgrupo de pacientes con cifras de linfocitos CD4+ inferiores a 200 células/ μ L la doble terapia presentó menor eficacia que la triple terapia convencional. Estas limitaciones y el hecho de que sea improbable que no se pueda utilizar de inicio ninguna de las combinaciones de ITIAN actualmente disponibles, han llevado a que ésta combinación no se encuentre entre las pautas recomendadas para el tratamiento inicial.

1.4.2.4 Inhibidores de la integrasa (INTI).

Estos fármacos inhiben la actividad catalítica de la integrasa, enzima codificada por el VIH y necesaria para la replicación viral. La inhibición de la integrasa, evita la integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. Los genomas del VIH que no se integran, no pueden dirigir la producción de nuevas partículas virales infecciosas, por lo que inhibir la integración evita la propagación de la infección viral. La integrasa no existe en la replicación celular humana, por lo que no produce apenas efectos adversos.

Los INTI actualmente comercializados son: **raltegravir** (RAL), **elvitegravir** (EVG) y **dolutegravir** (DTG). Un cuarto INTI, **bictegravir** (BIC) se encuentra aprobado en la Unión Europea desde julio de 2018, aunque aún no se ha comercializado en España.

RAL y DTG son metabolizados principalmente por el hígado a través de la glucuronidación, vía UGT 1A1. EVG sufre metabolismo oxidativo por CYP3A4 (vía mayor) y glucuronidación por las enzimas UGT1A1/3 (vía menor), es el único INTI que necesita ser potenciado con COBI.

Los INTIs se caracterizan por ser bien tolerados, con escasa toxicidad y pocas interacciones.

Son fármacos potentes, RAL y EVG tienen baja barrera genética y resistencia cruzada entre ellos, en cambio, DTG presenta una alta barrera genética.

RAL fue el primer INTI comercializado y con el que se tiene la mayor experiencia. Se utiliza en una pauta administrada dos veces al día (400 mg BID), o una vez al día (2 comprimidos de 600 mg QD) (44). Combinado con FTC/TDF, RAL BID ha demostrado ser superior a DRV/r y a ATV/r (39) y no-inferior a EFV, alcanzando eficacia superior al cuarto y quinto año de seguimiento (36). No existe suficiente evidencia para recomendar como preferente la utilización de RAL+ABC/3TC en el TAR de inicio.

EVG requiere potenciación farmacológica. Se ha comercializado coformulado con COBI +FTC/TAF o +FTC/TDF, en un solo comprimido. EVG/c/FTC/TDF ha demostrado no-inferioridad con respecto a EFV/FTC/TDF (45) y a ATV/r + FTC/TDF (37). Esta combinación (que utiliza TDF), está contraindicada en pacientes con un filtrado glomerular inferior a 70 mL/min y debe utilizarse con precaución en aquellos con valores entre 70 y 90 mL/min. Comparado con EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF ha demostrado la no-inferioridad, y la superioridad al tercer año de seguimiento en un ensayo doble ciego, así como una mejoría en los marcadores subrogados indicativos de daño renal y óseo (27). La combinación EVG/c/FTC/TAF no se considera preferente debido a su mayor potencial de interacciones con respecto a los otros INTI comercializados, que pueden ya utilizarse en combinación con FTC/TAF. No obstante, EVG/c/FTC/TAF sí se considera preferente con respecto a EVG/c/FTC/TDF debido a su mayor eficacia, mejor perfil de tolerancia y la posibilidad de administrarse con filtración glomerular estimada iguales o superiores a 30 ml/min.

DTG se administra como un comprimido de 50 mg una vez al día (en algunas circunstancias se debe administrar dos veces al día) y no necesita potenciación.

Cabe destacar que no se ha seleccionado ninguna mutación de resistencia a DTG en ninguno de los ensayos clínicos en TAR de inicio, lo que hace pensar que DTG presenta una barrera a las resistencias superior a la de otros INTI, aunque sus implicaciones clínicas todavía se encuentran en estudio. En estudios observacionales recientes en vida real, se han descrito un mayor número de discontinuaciones debido a eventos

neuropsiquiátricos en pacientes que recibían DTG no observados previamente en ensayos clínicos (46-47).

En un metaanálisis comparando las diversas pautas de inicio disponibles en la actualidad, se evidenció que los tres INTI comercializados muestran mayor eficacia a 48 semanas que EFV (48). Los resultados de este análisis sugieren una jerarquía entre los INTI, situando a DTG como el más eficaz, seguido de RAL, y después EVG/c, aunque debe señalarse que en el análisis sólo se incluyeron pautas de EVG/c coformuladas con FTC/TDF.

1.4.2.5 Inhibidores de la fusión.

El único representante de esta clase de fármacos es la **enfuvirtida** (T-20), un inhibidor de la reordenación estructural de la glicoproteína gp41 de VIH. Actúa uniéndose extracelularmente a esta proteína de la envuelta del virus, de manera competitiva y específica, bloqueando la fusión entre la membrana del virus y la membrana de la célula diana, previniendo de esta manera la entrada del ARN viral en dicha célula.

Debido a que éste fármaco es un oligopéptido, debe ser administrado obligatoriamente por vía subcutánea y su frecuencia de administración es de dos veces al día. Posee una mínima toxicidad sistémica, pocas interacciones, pero las reacciones que produce en el lugar de inyección ha limitado su uso a largo plazo.

Actualmente **enfuvirtida** está prácticamente en desuso, restringido a pacientes multirresistentes con pocas opciones terapéuticas y siempre con un régimen optimizado, ya que si no, las resistencias aparecen de forma muy rápida.

1.4.2.6 Inhibidores del correceptor CCR5.

El único fármaco de esta clase es el **maraviroc** (MVC). Se une, selectivamente y de forma reversible, al receptor de citoquinas R5 (CCR5) del linfocito CD4, provocando un cambio de la conformación de dicho co-receptor, previniendo la entrada del virus en la célula.

El VIH puede acceder a la célula por el receptor R5, por el receptor X4 o por los dos receptores, por lo que MVC sólo se podrá utilizar en aquellos pacientes portadores de

población viral, en la que sólo se determinen poblaciones virales con un tropismo CCR5 puro.

La principal vía de eliminación de MVC es a través del citocromo P450. Es un sustrato del citocromo, no es inductor ni inhibidor, por lo que la posología de MVC variará según los fármacos concomitantes.

Su tolerancia es buena y su uso está condicionado a la realización del tropismo viral.

Tabla 1. Clasificación de fármacos.

Familia de fármacos antirretrovirales	Fármacos
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITANN)	3TC: Lamivudina ABC: Abacavir ddI: Didanosina d4T: Estavudina FTC: Emtricitabina ZDV: Zidovudina
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN)	EFV: Efavirenz ETV: Etravirina NVP: Nevirapina RPV: Rilpivirina
Inhibidores de la Proteasa (IP)	ATV: Atazanavir DRV: Darunavir FPV: Fosamprenavir LPV: Lopinavir SQV: Saquinavir TPV: Tripanavir
Inhibidores de la Integrasa (INTI)	BIC: Bictegravir DTG: Dolutegravir EVG: Elvitegravir RAL: Raltegravir
Inhibidores de la Fusión	T-20: Enfuvirtida
Inhibidores del correceptor CCR5	MVC: Maraviroc

Tabla 2. Regímenes de tratamiento antirretroviral de inicio en adultos (20).

3ª fármaco	Pauta	Comentarios
Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH en el momento actual consisten en una combinación de tres fármacos que incluyan dos ITIAN asociados a un INTI, a un ITINN, o a un IP potenciado. Con estas combinaciones se puede conseguir una CPV inferior a 50 copias/mL en más del 80% de los casos a las 48 semanas.		
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.		
INTI	DTG/ABC/3TC	ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo.
	DTG+ FTC/TAF	
	RAL+ FTC/TAF	RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas.
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales.		
INTI	EVG/c/FTC/TAF	Mayor potencial de interacciones que otras pautas basadas en INTI.
IP Potenciado	DRV/c/FTC/TAF	Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia).
	DRV/p+ FTC/TAF	Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	RPV/FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> • No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/ml. • Puede considerarse de elección en pacientes con CVP<100.000 copias/mL • Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. • Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. • Se debe tomar siempre con una comida.
Otras pautas posibles. Estas pautas también han demostrado eficacia, pero o bien la evidencia se considera insuficiente, o tienen desventajas respecto a las pautas consideradas preferentes o alternativas.		
		<ul style="list-style-type: none"> • ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; • RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido

INTI	RAL+ ABC/3TC	de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas.
IP Potenciado	ATV/p+ FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. • Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia). • Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
	DRV/p + ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; • Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	EFV + FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. • Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas. • Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN.

3TC: Lamivudina; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; c: Cobicistat; CPV: Carga Viral Plasmática; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabina; INTI: Inhibidor de la Integrasa; IP: Inhibidor de la proteasa; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo; p: Potenciado; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirina; TAF: Tenofovir alafenamida

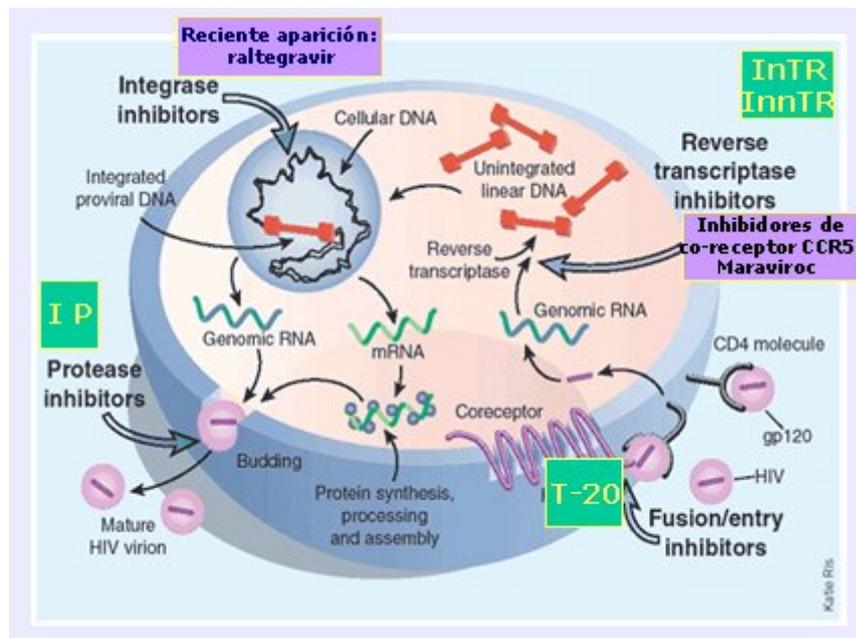


Figura 1. Mecanismos de acción de fármacos antirretrovirales. Tomada de Update on HIV / AIDS II: Clinical presentation, treatment, and prevention. (49).

1.4.3. Evolución del tratamiento antirretroviral.

El desarrollo del tratamiento antirretroviral ha sido un factor clave en el control de la enfermedad, pero no ha sido siempre como lo conocemos.

La evolución del TAR ha producido cambios a todos los niveles, especialmente en las necesidades de los pacientes. Nos encontramos ante cambios muy importantes en la población VIH.

Por un lado, los nuevos diagnósticos se producen en pacientes jóvenes, con edades comprendidas entre los 18-39 años (50) con unas expectativas y necesidades muy específicas como el empleo de las nuevas tecnologías en la atención sanitaria, el estigma social por la enfermedad y, en muchos casos, por su condición sexual y por la problemática asociada al consumo de drogas recreativas, drogas de origen animal y sustancias obtenidas fuera de los canales de venta habituales.

Por otro lado, nos encontramos al paciente VIH “largo superviviente” (definido como aquel paciente con más de 20 años de TARGA), con una edad cada vez más avanzada. Adicionalmente, al igual que en la población general, el aumento en la edad lleva consigo la aparición de enfermedades concomitantes.

Se pueden definir, por tanto, cuatro grandes etapas en la evolución del TAR y de forma asociada en la evolución de los objetivos farmacoterapéuticos y del seguimiento de los pacientes:

1.4.3.1. Etapa I: Eficacia

Tras el descubrimiento del VIH comenzó una carrera contrarreloj para conocer la fisiopatología y el ciclo reproductivo del virus y así poder encontrar un tratamiento que impidiera la replicación viral y frenara el daño provocado al sistema inmune.

El periodo comprendido entre 1987, momento en el que se comercializó el primer fármaco antirretroviral (**ZDV**), y 1995, se caracterizó por el lento desarrollo de nuevas moléculas y su empleo en tratamientos subóptimos. La aparición de tres INTI permitió el uso de otras monoterapias así como de los primeros ensayos clínicos con combinaciones de dos fármacos, que se esperaba pudieran ser menos tóxicas y más eficaces. En ese momento, se centralizó la atención a los pacientes VIH en las consultas externas de los hospitales (51) donde se dispensaban los primeros fármacos y se comenzó a realizar

atención farmacéutica centrándose en la disponibilidad y adecuación del fármaco al paciente y en maximizar los bajos niveles de eficacia asegurando la correcta toma de la medicación por parte de los pacientes.

La eficacia sería el eje central hasta la llegada de la terapia antirretroviral de gran efectividad basada en combinaciones de tres fármacos antirretrovirales.

1.4.3.2. Etapa II: Tolerabilidad.

La aparición de los primeros informes sobre los beneficios del uso de combinaciones de TAR, empezando con la introducción de los IP como **SQV** en 1995 y siguiendo poco después con la de los también IP **RTV e indinavir** y la del ITINN, **NVP** instalaron el optimismo entre los expertos, sin embargo estos fármacos, aunque eran mucho más eficaces, llevaban apareados gran cantidad de efectos adversos.

Los primeros (ITIAN), presentaban una importante toxicidad mitocondrial, con diferentes manifestaciones dependiendo del órgano afectado como el caso de miopatías, pancreatitis o acidosis láctica.

Los IP eran potentes pero tenían como limitación el elevado número de comprimidos, las restricciones dietéticas y los efectos secundarios a corto plazo. Además, a los problemas iniciales se añadieron otros no esperados como alteraciones metabólicas, redistribución de grasa corporal, alteraciones renales y aumento del riesgo cardiovascular (52).

En esta segunda etapa, la seguridad era lo más importante tras la comunicación de los distintos efectos adversos tanto a corto como a largo plazo ya que se disponía de fármacos eficaces. Se retrasó el momento de inicio del tratamiento y fármacos que antes eran de elección pasaron a ser alternativa.

Los efectos adversos fueron un motivo de preocupación, ya que según diversos estudios, los efectos adversos del TAR afectaban negativamente a la adherencia al TAR (53) y era la causa más frecuente de cambios de tratamiento (54).

Esta nueva situación implicaba la necesidad de que, estos efectos adversos fueran conocidos por todos los profesionales sanitarios implicados en la atención al paciente con infección VIH con el fin de poder prevenirlos, detectarlos de forma precoz y manejarlos adecuadamente. Por supuesto, también resultaba fundamental que el paciente conociera dichos efectos adversos potenciales con objeto de facilitar el

consenso y compromiso necesarios antes de iniciar el primer TAR o cuando se tuvieran que realizar cambios por fracaso terapéutico.

Para alcanzar estos objetivos resultaba imprescindible la accesibilidad de los pacientes a los profesionales, bien a través de visitas en las consultas externas o bien facilitando las consultas telefónicas.

1.4.3.3. Etapa III: Conveniencia

En el año 2006 se comercializó la primera combinación de fármacos antirretrovirales eficaces en un solo comprimido. Hasta ese momento el tratamiento antirretroviral era complejo y con una gran cantidad de comprimidos. Las estrategias implantadas por los servicios de farmacia, para asegurar la toma de la medicación y la correcta comprensión del tratamiento incluían la entrega de pastilleros, los planning de administración y la medida de la adherencia con diferentes métodos, siendo en muchos casos insuficientes.

Desde entonces el desarrollo de nuevos fármacos tanto de manera individual como en combinación no ha cesado. La aparición de nuevas familias de fármacos como INTI, los inhibidores de la entrada o la segunda generación de IP o los ITINN más novedosos han permitido mejorar de manera espectacular el perfil de efectos adversos, han aumentado la comodidad de los pacientes siendo incluso posible el tratamiento completo en un único comprimido diario y han ampliado el abanico de tratamientos disponibles para los pacientes pretratados y mult fracasado, gracias al desarrollo de fármacos con alta barrera genética y sin resistencias cruzadas.

Sin duda ésta ha sido la etapa de la búsqueda de la mayor comodidad para los pacientes. Las ventajas de las iniciativas de simplificación terapéutica son múltiples, tanto con regímenes de un solo comprimido diario (“single tablet regimens”) como con estrategias de mono y biterapias (“less-drug regimens”). Entre ellas destacan reducir el número de formas farmacéuticas diarias, mejorar la calidad de vida, la adherencia, disminuir la toxicidad a largo y corto plazo, reducir el riesgo de fracaso virológico, preservar opciones futuras de tratamiento y disminuir la progresión de la enfermedad (55).

1.4.3.4. Etapa IV: Optimización de la farmacoterapia.

En la actualidad disponemos de fármacos eficaces, bien tolerados y con una posología cómoda para los pacientes. Sin embargo, el perfil de los pacientes VIH+ ha cambiado. Son pacientes que han controlado su patología infecciosa con los tratamientos disponibles, no presentan efectos adversos y son adherentes, pero a su vez envejecen, desarrollan comorbilidades y toman fármacos para las mismas.

Análisis de poblaciones como la cohorte D: A: D (56) indican prevalencias en el entorno del VIH+ de aproximadamente 33% de pacientes con hipertrigliceridemias, 22% hipercolesterolemia, 8% hipertensión arterial y 3% diabetes mellitus, entre otras comorbilidades (57).

El uso de comedición en pacientes de edad avanzada es un problema de salud pública, dada la prevalencia de uso de múltiples fármacos. Estudios como el de Maher y cols. (58) muestran como la polifarmacia () se asocia 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 (59-61).

1.5. Atención Farmacéutica a pacientes con patologías víricas.

La farmacia hospitalaria (FH) ha sufrido una importante transformación en los últimos 20 años (62). Los elementos claves que han contribuido al cambio incluyen la aparición del concepto de Atención Farmacéutica (AF) y el desarrollo de la actividad en el ámbito de los pacientes externos, particularmente en el paciente con patologías víricas (VIH, VHC, VHB).

Este proceso, junto con la aparición de nuevos tratamientos de elevada actividad, supuso un cambio radical en el escenario terapéutico, siendo mucho más eficaz y complejo. Estas dos circunstancias propiciaron una participación más activa del farmacéutico de hospital, más allá de la simple dispensación (63).

A lo largo de los últimos años, se ha llevado a cabo una adaptación permanente (en la mayoría de ocasiones sin una planificación previa) que ha dado como resultado el desarrollo de un modelo de AF al que podíamos bautizar como el «**modelo CMO clásico**» (64). Básicamente, porque esa sigla se corresponde con las tres cualidades básicas que definen el modelo:

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

- **M: medicamento.** El eje principal de nuestra actuación ha sido el medicamento. Dada la gran cantidad de pacientes a los que hay que atender en consultas externas de FH, se priorizó 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 nuestra actividad.

- **O: organización.** Los datos disponibles del estudio Origen (65), llevado a cabo sobre la atención al paciente con virus de la inmunodeficiencia humana, demuestran que la dispensación de medicamentos se realiza con una periodicidad acorde con la disponibilidad de las presentaciones comerciales de los medicamentos dispensados (mensual, bimensual, trimestral, etc.) y no acorde con las necesidades de los pacientes ni con la potenciación del acto único asistencial y la coordinación con el resto del equipo.

La inquietud y la permanente necesidad de mejorar la calidad de la atención prestada han llevado a la proyección y desarrollo del proyecto MAPEX (Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo) (66) cuyo objetivo es promover la integración del Farmacéutico Especialista en los equipos asistenciales, definiendo sus responsabilidades y su participación en las actividades llevadas a cabo por los diferentes servicios clínicos implicados en la atención a pacientes externos (sesiones clínicas, actividades de investigación, estrategia de abordaje de patologías, etc.).

Este proyecto, colaborativo y con una visión anticipatoria y de planificación, ha generado ya una visión diferente de la actividad del farmacéutico en consultas externas: ser el puente que une al paciente con sus resultados farmacoterapéuticos y al sistema sanitario con la mayor eficiencia posible.

Todo ello ha dado como resultado el planteamiento de un nuevo modelo asistencial, el «nuevo modelo CMO» (66). Este nuevo modelo, utiliza las mismas siglas del modelo anterior, pero con otro significado. Estas tres siglas definen las tres grandes ideas de este modelo:

- **C: capacidad.** Entendida como la posibilidad de atender a los pacientes y proveer de AF a todos los pacientes, siempre en función de sus necesidades, con la aplicación del modelo de estratificación a pacientes VIH+.

M: 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.

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

1.5.1.CAPACIDAD.

Entendida como la posibilidad de atender a los pacientes y proveer de AF a todos los pacientes, siempre en función de sus necesidades, con la aplicación del modelo de estratificación a pacientes VIH+.

Dentro de la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el SNS existe una línea estratégica de reorientación de la asistencia sanitaria en la cual se recomienda llevar a cabo modelos de estratificación y predicción (68). Para ello se establece como estrategia de implantación el desarrollo del Proyecto de Estratificación del SNS. Los objetivos de este proyecto son establecer una herramienta de estratificación de la población que permita la identificación de subgrupos con diferentes niveles de necesidad de atención, y definir recomendaciones para la integración de los resultados de dicha estratificación en la historia clínica electrónica.

Este proyecto de estratificación promueve un cambio de enfoque en el SNS, pasando de estar centrado en la enfermedad a orientarse hacia las personas, hacia la atención de las necesidades de la población en su conjunto y de cada individuo en particular. El avanzar a este modelo de estratificación permite identificar de forma concreta quién sufre más riesgo en una población y consecuentemente se puede diseñar mejor las intervenciones para mejorar la gestión de los enfermos crónicos, las actuaciones preventivas y las de promoción de la salud.

Estratificar, sirve para seleccionar subpoblaciones con diferentes niveles de riesgo y con perfiles de necesidad diferenciados. Supone un cambio de paradigma en el que se introduce una tecnología que permite reconocer poblaciones con un nivel de necesidad determinado y que se pueden beneficiar de programas específicos.

Para ello, es necesario utilizar el Modelos de Selección y Atención Farmacéutica al Pacientes VIH y/o VHC que publicó la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (68) (Anexo 8.1)

Los objetivos específicos de los Modelos de Selección y Atención Farmacéutica al Pacientes VIH y/o VHC son los siguientes:

1. Identificar y estratificar a los pacientes crónicos de VIH y/o VHC en función de distintas variables de riesgo y necesidad de atención farmacéutica.

2. Desarrollar los modelos de atención farmacéutica dirigidos a cada uno de los grupos de pacientes de VIH y/o VHC identificados para:

- Proporcionar una mejor atención estableciendo patrones de actuación diferentes para los distintos grupos.

- Garantizar la seguridad en la atención farmacéutica, que incluye como pilares fundamentales la adherencia, adecuación y conciliación de los tratamientos.

- Establecer herramientas que permitan evaluar los resultados de impacto que los modelos accionen.

3. Continuar impulsando el cambio cultural entre los farmacéuticos de hospital de forma que se impliquen activamente en la gestión del paciente de VIH y/o VHC, aportándoles una herramienta útil en su práctica asistencial diaria al mismo tiempo que permita compartir información entre los diferentes hospitales y homogeneizar la atención farmacéutica.

4. Seguir contribuyendo al posicionamiento de la FH como polo de excelencia dentro de la organización del hospital.

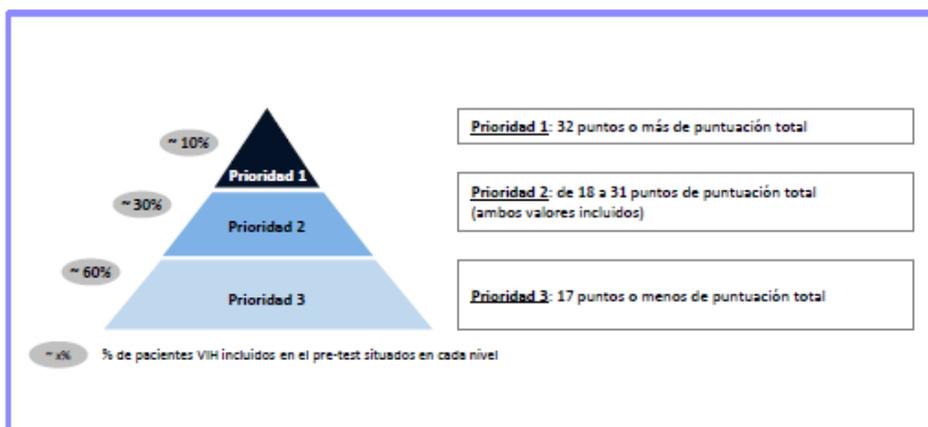


Figura 2. Estratificación de la población en función de las necesidades de asistencia sanitaria. Tomada de Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (68).

1.5.1.1. Actuaciones farmacéuticas según niveles de estratificación.

1.5.1.1. a. Actuaciones para nivel de estratificación 3: Nivel básico.

Seguimiento farmacoterapéutico:

- Revisión y validación del TAR
- Seguimiento de la adherencia y establecer la mejor estrategia para mejorarla.
- Revisión de la medicación concomitante (automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo al clínico una alternativa terapéutica para la medicación concomitante.
- Conciliación del tratamiento farmacológico en los ingresos/altas.
- Planificación de la próxima visita a la Unidad de Pacientes Externos en coordinación con su médico de infecciosas o con el departamento de citas.
- Seguimiento de la seguridad del tratamiento.
- Seguimiento especial de los medicamentos de alto riesgo del ISMP.

Educación al paciente:

- Conocer el grado de conocimiento que el paciente tiene del tratamiento prescrito, para posteriormente resolver dudas acerca de su enfermedad, su tratamiento, vías de transmisión, etc.
- Información sobre su tratamiento (olvido de dosis...), prevención y minimización de reacciones adversas.
- Paciente activo e informado.
- Fomento de la corresponsabilidad en el resultado de tratamiento (evitar el fracaso virológico a las 48 semanas).
- Fomento de estilos de vida saludables.

Coordinación con el equipo asistencial:

- Unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales.
- Coordinación con asociaciones de pacientes, webs.

• Establecer un circuito para la gestión y abordaje de problemas relacionados con la medicación (PRM):

- Interacciones
- Reacciones adversas
- Errores de medicación
- Adherencia

1.5.1.b. Actuaciones para el nivel de estratificación 2: Nivel medio.

Seguimiento farmacoterapéutico:

- Revisión y validación del TAR
- Seguimiento de la adherencia y establecer la mejor estrategia para mejorarla.
- Revisión de la medicación concomitante (automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo al clínico una alternativa terapéutica para la medicación concomitante.
- Conciliación del tratamiento farmacológico en los ingresos/altas.
- Planificación de la próxima visita a la Unidad de Pacientes Externos en coordinación con su médico de infecciosas o con el departamento de citas.
- Seguimiento de la seguridad del tratamiento.
- Seguimiento especial de los medicamentos de alto riesgo del ISMP.
- Desarrollar vías rápidas de comunicación con el paciente y su entorno familiar y cuidadores.

Educación al paciente:

- Conocer el grado de conocimiento que el paciente tiene del tratamiento prescrito, para posteriormente resolver dudas acerca de su enfermedad, su tratamiento, vías de transmisión, etc.
- Información sobre su tratamiento (olvido de dosis...), prevención y minimización de reacciones adversas.
- Ofrecer al paciente la posibilidad de incorporarse al Programa “Paciente experto 2.0 en VIH” (autocuidado).
- Fomento de la corresponsabilidad en el resultado de tratamiento (evitar el fracaso virológico a las 48 semanas).
- Fomento de estilos de vida saludables

- Información sobre la importancia de la adherencia y las interacciones actuales y/o potenciales con otros medicamentos.

Coordinación con el equipo asistencial:

- Unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales.

- Coordinación con asociaciones de pacientes, webs.

- Establecer un circuito para la gestión y abordaje de PRM:

- Interacciones

- Reacciones adversas

- Errores de medicación

- Adherencia

- Coordinación con los Servicios Sociales o con los Servicios de Psicología y Psiquiatría del centro hospitalario

1.5.1.c. Actuaciones para el nivel de estratificación 1: Nivel elevado.

Seguimiento farmacoterapéutico:

- Revisión y validación del tratamiento antiviral.

- Seguimiento de la adherencia y establecer la mejor estrategia para mejorarla.

- Revisión de la medicación concomitante (automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorización de todas las posibles interacciones, ofreciendo al clínico una alternativa terapéutica para la medicación concomitante.

- Conciliación del tratamiento farmacológico en los ingresos/altas.

- Planificación de la próxima visita a la Unidad de Pacientes Externos en coordinación con su médico de infecciosas o con el departamento de citas.

- Seguimiento de la seguridad del tratamiento.

- Seguimiento especial de los medicamentos de alto riesgo del ISMP.

- Desarrollar vías rápidas de comunicación con el paciente y su entorno familiar y cuidadores.

- Valorar la derivación a otros profesionales.

- Seguimiento especial del paciente en su contacto con el sistema sanitario (Atención Primaria, Urgencias, Hospitalización...). Revisión y validación del tratamiento: seguridad, efectividad, adecuación según parámetros clínicos, aplicación, si procede, de

la farmacogenética, farmacocinética, etc., individualizando la farmacoterapia de los pacientes crónicos.

Educación al paciente:

- Conocer el grado de conocimiento que el paciente tiene del tratamiento prescrito, para posteriormente resolver dudas acerca de su enfermedad, su tratamiento, vías de transmisión, etc.

- Información sobre su tratamiento (olvido de dosis...), prevención y minimización de reacciones adversas.

- Paciente activo e informado.

- Fomento de la corresponsabilidad en el resultado del tratamiento (evitar el fracaso virológico a las 48 semanas).

- Fomento de estilos de vida saludables.

- Información sobre la importancia de la adherencia y las interacciones actuales y/o potenciales con otros medicamentos.

- Desarrollar herramientas o acciones específicas de formación para reforzar aspectos críticos relacionados con el tratamiento/enfermedad.

Coordinación con el equipo asistencial:

- Unificación de criterios entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales.

- Coordinación con asociaciones de pacientes, webs.

- Establecer un circuito para la gestión y abordaje de PRM:

- Interacciones
- Reacciones adversas
- Errores de medicación
- Adherencia

- Coordinación con los Servicios Sociales o con los Servicios de Psicología y Psiquiatría del centro hospitalario.

1.5.2. Motivación.

En el nuevo modelo CMO, la motivación (M), es el motivo fundamental de nuestra relación con los pacientes. En cuanto a la farmacoterapia, además, la motivación corresponde a la capacidad que tenemos de alinear objetivos a corto con objetivos a largo plazo. Se está presentando un planteamiento diferente al clásico de identificación, prevención y manejo de problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. Entendemos que, el alineamiento con el resto de profesionales sanitarios que atienden al paciente y la ayuda en la consecución de estos objetivos, planteando, diseñando y llevando a cabo todas aquellas intervenciones sanitarias necesarias para que el paciente logre su situación clínica ideal, acorde a sus circunstancias, son la principal fuerza de trabajo en este nuevo modelo.

Esta nueva relación con los pacientes, sobrepasa con creces, el clásico abordaje de refuerzo y estímulo en la adherencia que clásicamente se había planteado. Por un lado, porque analiza la adherencia desde una perspectiva más abierta, al considerar no solo la consecuencia de no tomar la medicación, sino todos los condicionantes que la afectan negativamente (creencias, percepciones etc.). Por otro lado, al ir un paso antes, analizando incluso la propia posesión de los fármacos (no adherencia primaria) y, otro después, estableciendo las medidas adaptadas, individualizadas y coordinadas en el tiempo para poder alcanzar este objetivo.

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 una que ponga el énfasis claramente en este aspecto. Entendemos que la entrevista clínica, debe ser sobrepasada, para alcanzar el uso de la entrevista motivacional (69).

1.5.3. O: oportunidad.

Llevar a cabo Atención Farmacéutica más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas de Atención Farmacéutica, o, dicho de otra manera, poder tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil, que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos; esa es la tercera idea fuerza en este modelo.

Partimos de la base de que la clásica relación entre el paciente y el profesional sanitario ha dejado de ser paternalista para pasar a un modelo en el que el paciente quiere participar en la toma de decisiones sobre su salud. La figura del paciente informado, o,

yendo más allá, la del paciente empoderado o experto (70), consecuencia del acceso a la abundante información disponible a través de internet, son ya conceptos cada vez más frecuentes. En ese escenario, la clásica aportación de información oral y escrita que complementaba nuestra actuación en consultas de Atención Farmacéutica, ya no aporta valor a la mayoría de pacientes. Por tanto, sobre esa base, la información visual y emocional, son ya dos escalones superiores que deben formar parte de nuestra actividad. Ni que decir tiene que la telefarmacia y el uso de las Tecnologías de la información y la comunicación (TICs) y las del Aprendizaje y el conocimiento (TACs) nos van a conectar directamente con los pacientes en este nuevo modelo.

Nos encontramos, pues, ante un punto de inflexión en la Atención Farmacéutica. El conocimiento, la implementación, el desarrollo y la profundización en este modelo. Por un lado, porque nos permitirá ser referentes en la optimización de la farmacoterapia de los pacientes y, por otro, porque se plantea un modelo dinámico, adaptable a diferentes ámbitos y entornos sanitarios, y en permanente mejora, que nos hará trabajar en mayor profundidad con otros profesionales sanitarios, tanto a nivel especializado como en el ámbito de la atención primaria.

1.6 Adherencia.

Otro aspecto importante de la AF es la falta de adherencia del paciente VIH+, ya que es una de las principales causas por las que los pacientes no alcanzan los objetivos farmacoterapéuticos, lo que supone; una mayor tasa de fracasos terapéuticos, mayores tasas de hospitalización y un aumento de los costes asociados a la asistencia sanitaria (71). Por ello es de vital importancia tratar la adherencia desde la perspectiva del paciente con un enfoque preventivo y planificado como un tema prioritario en las consultas de Atención Farmacéutica.

El término de «Adherencia Terapéutica» se define como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el profesional sanitario, tanto desde el punto de vista de hábitos o estilo de vida recomendados como del propio tratamiento farmacológico prescrito (72). En esta definición se enfatiza tanto la participación activa del paciente como la responsabilidad de los profesionales farmacéuticos para crear un clima de diálogo que facilite la toma de decisiones compartidas (71).

En el entorno actual, la esperanza de vida de la población de los países desarrollados ha aumentado significativamente, lo que asocia un incremento de las comorbilidades y de las patologías crónicas. El tratamiento de estas patologías, junto con la creciente «medicalización de la vida», ha provocado que los pacientes tomen gran cantidad de fármacos, lo cual ha llevado a que se acuñe el término «polifarmacia».

Varios estudios han intentado determinar el punto de corte de fármacos en el que un paciente presenta polifarmacia (61, 73), pero en la actualidad más que el número, se valora la toma de más fármacos de los que el paciente necesita (74). Ante esta situación la AF no debe centrarse solo en la patología principal, sino entender la farmacoterapia global del paciente. Para realizar una valoración adecuada de la adherencia global de la medicación, es necesario recurrir al concepto más actual de esta, que se divide en no adherencia primaria y secundaria (75).

La **no adherencia primaria** se produce cuando se prescribe una nueva medicación y el paciente no adquiere el fármaco o una alternativa apropiada en la oficina de farmacia en un período de tiempo razonable (76).

La **no adherencia secundaria** se centra en la medida de las siguientes dispensaciones y es lo que, tradicionalmente, se ha entendido como adherencia y en lo que se han basado los diferentes estudios disponibles (77).

Se entiende por adherencia al TAR, la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo, a fin de conseguir una supresión adecuada de la replicación viral. La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico (20, 78-79).

Antes de iniciar el TAR conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Se han identificado varios factores asociados con la mala adherencia, entre los que destacan la mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas, enfermedad mental, edad más joven, nivel educativo del paciente, idioma, falta de apoyo social o complejidad del tratamiento (20). La adherencia es generalmente mejor en las poblaciones mayores que en las más jóvenes (80-82), sin embargo el deterioro cognitivo de la población de más edad, puede dificultar la misma, produciendo unos peores resultados en salud (83-87).

Además, la sobreprescripción de fármacos de manera crónica y el consiguiente incremento de la carga posológica, que los pacientes con VIH de mayor edad están

experimentando, puede contribuir a cansancio y desmotivación sobre la toma correcta de la medicación (88-89).

El grado de adherencia al tratamiento antiviral necesario para lograr el éxito terapéutico, no se conoce con certeza. Estudios realizados con los primeros tratamientos antirretrovirales combinados, basados en IP sin potenciar, mostraban que era necesario un grado de adherencia prácticamente perfecto ($\geq 95\%$), aunque nuevas evidencias indican cómo las pautas empleadas en la actualidad, son más permisivas con el cumplimiento subóptimo, especialmente en pacientes que ya han conseguido tener viremias indetectables (90-91).

Las medidas de adherencia pueden clasificarse como directas e indirectas. Las medidas directas incluyen la medición del fármaco o su concentración de metabolitos en fluidos corporales, como sangre u orina, y la evaluación de la presencia de un marcador biológico administrado con el fármaco y la observación directa del comportamiento de toma de medicación del paciente. Estas medidas se pueden hacer al azar o en intervalos específicos.

Aunque las medidas directas se consideran las más precisas y pueden usarse como evidencia física para demostrar que el paciente ha tomado la medicación, existen muchos inconvenientes con respecto a su uso. Simplemente generan un resultado Sí / No sin revelar ningún patrón de falta de adherencia o sus causas (92). Las pruebas en sí mismas también pueden ser muy intrusivas, lo que puede causar presión y ansiedad en los pacientes.

Además, las medidas directas son muy costosas y difíciles de realizar ya que se requieren muchos técnicos y profesionales para supervisar el proceso y llevar a cabo las pruebas. Usando la observación directa como ejemplo, los pacientes pueden esconder sus medicamentos debajo de la lengua y luego descartarlos, haciendo que la inspección de rutina sea poco práctica. Por lo tanto, estas medidas se utilizan principalmente para pacientes bajo terapia de dosis única o administración intermitente y hospitalizados (93).

Otra medida directa son los denominados dispositivos EMP, que son "dispositivos de control de adherencia incorporados en el envase de un medicamento recetado". Con varias opciones disponibles, comparten algunas características comunes: (i) eventos de dosificación registrados y registros almacenados de adherencia; (ii) recordatorios

audiovisuales para indicar la hora de la próxima dosis; (iii) pantallas digitales; (iv) monitoreo en tiempo real; y (v) retroalimentación sobre el desempeño de la adherencia (94). Aunque no todas estas funciones están disponibles en todos los dispositivos, registrar el cumplimiento de la adherencia es esencial para el análisis y para adaptar las intervenciones adecuadas.

Por otro lado, como medida indirecta de adherencia, está el recuento de comprimidos. Esta medida cuenta el número de unidades de dosificación que se han tomado entre dos citas programadas o visitas a la clínica. Este número se compararía con el número total de unidades recibidas por el paciente para calcular la tasa de adherencia (92-96). El bajo costo y la simplicidad de este método contribuyen a su popularidad. Sin embargo, la subestimación de la adherencia se produce con frecuencia, ya que este método simplemente utiliza la fecha de dispensación como el denominador de la ecuación sin considerar la posibilidad de tener un exceso de medicación. Por ello se recurre a tomar como adherente aquel paciente cuya ecuación obtiene como resultado un valor por encima del 95%.

Otros métodos indirectos de adherencia son los métodos subjetivos como entrevistas estructuradas, evaluaciones en línea, cuestionarios escritos, sistema de respuesta de voz, etc. Muchos autores creen que estos métodos subjetivos son los menos fiables entre todos. Sin embargo, su bajo costo, simplicidad y retroalimentación en tiempo real han contribuido a su popularidad en la práctica clínica (97-99). Además, debido a su practicidad y flexibilidad, estos cuestionarios son capaces de identificar las preocupaciones individuales de los pacientes y, posteriormente, adaptar la intervención adecuada (100).

La sensibilidad y especificidad relativamente bajas pueden ocurrir debido a la entrada de datos falsos por parte de los pacientes, deliberada o accidentalmente (98,101), o por las habilidades de comunicación y preguntas erróneas construidas por los entrevistadores, así como por el diseño de la encuesta (93). La negatividad en las preguntas, que sugiere culpar a los pacientes por no cumplir con su régimen prescrito, puede conducir a un sesgo. El estado psicológico del paciente también puede afectar la respuesta (100).

Dentro de las medidas indirectas subjetivas se encuentran los cuestionarios y escalas, tales como el Cuestionario de Adherencia de Medicamentos (MAQ), la Escala de

Adherencia de Medicamentos Morisky de 8 ítems (MMAS). Para pacientes en tratamiento con antirretrovirales se dispone del cuestionario simplificado de adherencia a la medicación (SMAQ), un cuestionario diseñado para determinar si un paciente es adherente con su tratamiento antirretroviral.

1.7 Complejidad del tratamiento completo del paciente VIH positivo.

La complejidad de un tratamiento farmacológico consiste en una valoración de los regímenes de tratamiento que el paciente tiene prescritos. Para cuantificar esta complejidad, se han desarrollado “índices de complejidad” que tienen en cuenta el número de dosis de medicamentos por día, el número de formas farmacéuticas por día, la conveniencia percibida del régimen y una combinación de factores que incluyen frecuencia de dosificación y en la consecución de las instrucciones de dosificación (102-103).

Además, en el consenso de la American Society of Health-system pharmacists (ASHP) en 2011 (104), se estableció el índice de complejidad (IC) como un factor decisivo en el seguimiento de pacientes. La complejidad del TAR es una de las principales causas de falta de adherencia (105).

El primer IC fue desarrollado por Martin S y cols., en 2007 (106). Esa herramienta es el primer paso para obtener una mejor comprensión de cómo la complejidad de los regímenes antirretrovirales afecta la adherencia y los resultados médicos. Sin embargo, esta herramienta está limitada al régimen de tratamiento antirretroviral, ignorando todos los demás medicamentos para detectar comorbilidades y síntomas de otros problemas de salud. Posteriormente, Lybbi y cols. (2013) (107) desarrollaron el índice de complejidad del régimen de medicación (MRCI, por sus siglas en inglés) para estimar la complejidad del régimen de tratamiento teniendo en cuenta todos los medicamentos prescritos en un paciente determinado, incluso sin receta médica.

El MRCI consiste en un instrumento de 65 elementos que puede ser alimentado con datos de registros de pacientes a través del uso de información electrónica en una lista de medicamentos. Los niveles de complejidad se basan en promedios ponderados por la cantidad de medicamentos, la frecuencia de la dosis, las instrucciones de administración y las formas de dosificación prescritas. Son en total 15 ítems divididos 4 grupos fundamentales:

- esquema de tratamiento (posología y número de medicamentos que componen la pauta)
- vía de administración (oral, subcutánea, tópica...)
- modo preparación (disuelto en agua, rotura de comprimido...)
- instrucciones específicas para la administración (restricciones específicas alimentarias y temporales) (108)

Margaret y cols. en 2012 (108) desarrollaron un sistema automatizado para la obtención del IC basado en el número de medicamentos, programas de dosificación, métodos de administración, instrucciones especiales y los preparativos necesarios asociados con el TAR para cuantificar la complejidad del tratamiento en los pacientes VIH+.

La importancia de esta herramienta se debe a que la falta de cumplimiento al tratamiento se ha definido como factor de riesgo para aumento de la carga viral, progresión de la enfermedad y muerte. Por eso la utilización de este índice en el entorno clínico permite estratificar a los pacientes en base a la complejidad de su tratamiento, de este modo conseguimos gestionar los recursos de forma más efectiva al identificar a pacientes que necesitan más atención profesional y una simplificación del tratamiento para conseguir los objetivos terapéuticos.

Aunque algunos estudios recientes han considerado el uso de clases específicas de medicamentos en pacientes VIH+ (109-110), la mayoría de los estudios se han centrado en el uso de antirretrovirales y no han tenido en cuenta el impacto de otros medicamentos o terapias (111-112).

2 Justificación, hipótesis y objetivos.

2.1 Justificación.

El uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha reducido significativamente la morbilidad y mortalidad, por lo tanto ha mejorado la calidad de vida y ha aumentado la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH (113-116). La aparición de nuevas estrategias terapéuticas ha convertido a la infección por VIH en una enfermedad potencialmente mortal a una enfermedad crónica (117), como consecuencia de ello, se observa un progresivo envejecimiento de los pacientes VIH+ (118).

Debido a este cambio, ha habido un aumento en el número de enfermedades concomitantes presentes en estos los individuos, así como un mayor uso de la medicación (119).

El aumento de la incidencia de comorbilidades en los pacientes VIH+ envejecidos, exige una estrecha vigilancia y un gran conocimiento de las interacciones entre las diferentes terapias. La necesidad del TAR de por vida, hace necesario que el paciente presente una adherencia a largo plazo de seguimiento.

Esta demostrado que la complejidad del tratamiento es una de las principales causas de la falta de adherencia.

Actualmente, la complejidad del régimen antirretroviral está disminuida, pero los pacientes VIH+ también tienen un elevado número de medicamentos recetados para otras enfermedades crónicas. Por lo tanto, muchos pacientes se caracterizan por múltiples condiciones de comorbilidad y complejidad médica, lo que puede limitar la adherencia y el éxito terapéutico.

El papel de los farmacéuticos y otros profesionales de la salud es importante para alcanzar los objetivos terapéuticos y mejorar la adherencia (120).

Aunque el impacto de la complejidad del régimen, el número de agentes y carga de comprimidos en el cumplimiento de la medicación han sido abordado en la literatura, la mayoría de los estudios se han centrado en el TAR y no han podido considerar el impacto de la medicación concomitante (111, 121-123). Por ello, nuestro estudio se centra en analizar la influencia del índice de complejidad global (tanto del TAR como del tratamiento concomitante) y la adherencia al TAR.

2.2 Hipótesis.

La hipótesis de este estudio es que “un índice de complejidad total alto supone una menor tasa de adherencia al tratamiento, lo que se traduce en peores resultados en salud y peor control clínico”. Considerándose índice de complejidad alto aquel definido por encima del valor mediano del índice de complejidad de la muestra poblacional.

2.3 Objetivos.

2.3.1. Objetivo principal:

Analizar la relación existente entre la complejidad del tratamiento total del paciente VIH (TAR y tratamiento concomitante), con la adherencia del paciente a su TAR.

2.3.2. Objetivos específicos:

1. Determinar la evolución del IC a lo largo del tiempo en pacientes VIH+ pertenecientes a una cohorte de práctica clínica real.
2. Analizar la relación entre el IC TAR y la situación del TAR (naïve, rescate o multifracaso)
3. Analizar la relación entre la adherencia al TAR con el IC del TAR
4. Analizar la relación entre la adherencia al TAR y la adherencia al tratamiento concomitante.
5. Analizar la relación entre el IC total y los factores predictores ya establecidos de la adherencia al TAR.
6. Generar un modelo de predicción de adherencia al TAR con el IC total.
7. Analizar la relación entre el IC total con el tratamiento total del paciente.
8. Investigar el IC como marcador diagnóstico de la adherencia al TAR.
9. Determinar el índice de discontinuación o modificación del TAR debido a toxicidad en los últimos años.

3. METODOLOGÍA.

3.1 Ámbito y población de estudio.

El estudio se ha desarrollado en el Área Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, en el Hospital Universitario de Valme, un hospital de tercer nivel con 550 camas, que centraliza la dispensación de todos los tratamientos antirretrovirales del área, con una población de unos 450.000 habitantes.

La población en estudio son todos los pacientes con infección VIH en TAR del área de referencia.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión.

Se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años VIH que reciban TAR en seguimiento por la consulta de atención farmacéutica de patologías víricas del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Valme durante el año 2015.

Quedan excluidos los pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio, aquellos con pérdida de seguimiento y los que rechacen firmar el consentimiento informado.

3.3. Tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo en el que se analizó la población mayor de 18 años con infección por VIH, sus características epidemiológicas y clínicas, el tratamiento antirretroviral recibido, adherencia al TAR y medicación concomitante al TAR. Además, se comparó el uso de la medicación concomitante al TAR y la utilización de servicios sanitarios de la población VIH de edad avanzada con la población general de la misma edad.

A continuación se exponen las fuentes de donde se obtuvo la información para la realización del estudio y las variables recogidas para su posterior análisis.

3.4. Fuente de información.

Las fuentes de información seleccionadas para escoger posteriormente las variables fueron las siguientes:

- Historia clínica electrónica

- Registro de medicación del programa de atención farmacéutica a pacientes externos
- Receta XXI del Sistema Andaluz de Salud
- Historia de Salud de un usuario (a nivel de atención primaria)

3.5 Definición de variables demográficas y clínicas.

Las variables recogidas para poder realizar el estudio, las dividimos en variables del paciente y relativas a la enfermedad, variables clínicas, variables relacionadas con el TAR, variables relacionadas con las comorbilidades, variables relacionadas con la medicación concomitante al TAR y variables relacionadas con los índices evaluados.

3.5.1. Variables del paciente y relativas a su enfermedad:

- Edad (<50, >50 años, según la definición de paciente anciano VIH (124) y Sexo (hombre, mujer). Se recogieron de la historia clínica electrónica.
- Factor de riesgo de adquisición de la enfermedad: Si la infección fue causada por su comportamiento sexual, usuario de drogas de administración parenteral, u otros. Este dato se obtuvo de la base de datos de la consulta de atención farmacéutica de pacientes con patologías víricas.
- Estratificación. Clasificar a los pacientes según el nivel de estratificación calculado mediante el modelo de Selección y Atención farmacéutica al paciente VIH y/o VHC. (68). Se clasificarán en:
 1. Nivel elevado
 2. Nivel medio
 3. Nivel básico

3.5.2. Variables clínicas:

- Número de linfocitos CD4 (células/ μ l). Se estableció como margen el valor de 350 células/ μ l para determinar si el nivel de CD4 era adecuado.
- CPV (nº copias/mL) Basal: Carga viral que presentó el paciente al inicio del estudio. Valor numérico.

- Carga viral detectable/indetectable: Carga viral que presentó el paciente al inicio del estudio. Se consideró indetectable cuando el paciente presentó un valor menor o igual a 50 copias/ mL.
- Control viro-inmunológico: Se definió como controlado viroinmunológicamente aquel paciente que presentaba niveles de CD4 menores a 200 células/ μ l y además eran indetectables.

Estas variables fueron recogidas del programa de análisis clínico de la Historia Clínica electrónica de los pacientes.

3.5.3. Variables relacionadas con el TAR:

- Situación del TAR: Si el paciente fue naïve en el momento del inicio del estudio, rescatado o multifracaso.
- Cambios de TAR en el año anterior al inicio del estudio.
- Tipo de TAR (ITIAN+ITINN, ITIAN+IP, ITIAN+ INTI, Otros) (20).
- Tipo de TAR en relación la manera de administrarse: QD o BID.
- Tipo de terapia del TAR: Monoterapia, biterapia o triple terapia.
- Toxicidad producida por el TAR.
- Adherencia al TAR.

Estos datos fueron recogidos a través del programa de pacientes externos del Servicio de Farmacia de nuestro Hospital y la base de datos de la Consulta de Atención Farmacéutica de pacientes con patologías víricas de nuestro Hospital.

3.5.4. Variables relacionadas con las comorbilidades del paciente:

- Comorbilidades que presentó el paciente en el momento del inicio del estudio y que fueron definidas como enfermedades crónicas del paciente. Se recogieron las siguientes: Si le paciente presentaba o no hepatopatía, dislipemia, patología del SNC, hipertensión arterial, diabetes, patología cardiovascular u otras patologías crónicas.
- Número de comorbilidades citadas anteriormente.
- Pluripatología

Estas variables fueron recogidas a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes, así como del programa de paciente ingresado de nuestro hospital.

3.5.5. Variables relacionadas con la medicación concomitante:

- Número de medicamentos concomitantes distintos al TAR
- Adherencia al tratamiento concomitante

Estas variables fueron recogidas de los registros de dispensación de la Receta XXI del Sistema Andaluz de Salud.

3.5.6. Variables relacionadas con los índices evaluados:

- Índice de Complejidad total, tanto del TAR como de la medicación concomitante en 2015.
- Índice de Complejidad del TAR durante los años 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 y 2015.

La complejidad global del tratamiento se medirá a través de la herramienta validada de la Universidad de Colorado (96) disponible en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>

3.6 Análisis de variables.

Se realizó un corte trasversal a día 1 de febrero de 2015, fecha que se consideró el inicio del estudio.

En el análisis de las variables clínicas, se recogieron aquellas que permanecían registradas en la historia clínica del paciente, anteriores a la fecha inicio del estudio. Se consideró CVP indetectable si el paciente presentaba un valor <50 copias/ml. Se calculó la media de los niveles de linfocitos CD4, para conocer el estado clínico de los pacientes.

El análisis de la situación del TAR de los pacientes se clasificó según el siguiente criterio:

- Se consideró al **paciente naïve**, aquel que mantenía el mismo TAR desde el inicio de su enfermedad hasta la fecha de inicio del estudio.
- Se consideró **paciente resistente** aquel que había realizado a fecha de inicio del estudio un cambio de su TAR.

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

Se recogió si había existido o no cambios en el TAR durante el año anterior al inicio del estudio. Se consideró cambio del TAR cuando se modificó uno o más antirretrovirales del tratamiento completo.

Para el análisis del tipo de TAR recibido, los pacientes se clasificaron en cuatro grupos:

- Régimen basado en **dos ITIAN más un ITIIN**.
- Régimen basado en **dos ITIAN más un IP**.
- Régimen basado en **un INTI**
- **Otros regímenes** diferentes a los anteriores.

El cálculo de la **adherencia** se realizó mediante los registros de dispensación (125) de la medicación del TAR obtenidos a través del programa de paciente externo y el cuestionario de adherencia para pacientes VIH positivos SMAQ (126). Para el cálculo de la adherencia mediante los registros de dispensación se empleó el índice de adherencia multintervalo para los 6 últimos meses de tratamiento anteriores a la fecha de inicio del estudio. El índice de adherencia se calculó a través de la siguiente fórmula: $[(N^{\circ} \text{ de comprimidos dispensados} / N^{\circ} \text{ de comprimidos prescritos por día}) / \text{Diferencia de días entre la recogida de medicación}] * 100$.

El cuestionario SMAQ es un cuestionario diseñado para determinar si un paciente es adherente con su tratamiento antirretroviral. Está validada en pacientes con tratamiento antirretroviral en España (126) Está compuesto por 6 preguntas.

Para considerar a un paciente como **no adherente** según el cuestionario SMAQ se debe cumplir alguno de los siguientes criterios: En la pregunta 5ª responder que se han perdido más de 2 dosis en la última semana o en la pregunta 6ª responder que durante los últimos 3 meses, ha habido más de dos días que no se ha administrado el tratamiento.

Los pacientes se considerarán **adherentes** si la adhesión a través de los registros de dispensación es >95%, y/o es considerado adherente a través del cuestionario SMAQ.

La evaluación del número de comorbilidades que presentaba el paciente se realizó mediante la recogida de información de la historia clínica electrónica y la historia de salud del usuario de atención primaria, tomando como referencia la medicación

prescrita de manera electrónica en la aplicación del Sistema Andaluz de Salud, Receta XXI. Se consideró comorbilidad a aquella enfermedad crónica que presentaba el paciente al inicio del estudio. Se recogieron además el tipo de comorbilidad, clasificándose en:

- Enfermedades del SNC.
- Hepatopatías.
- Dislipemia.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes.
- Enfermedades Cardiovasculares.
- Otras Enfermedades crónicas.

En relación a la variable pluripatología, se consideraron pacientes pluripatológicos a aquellos que presentaron dos o más enfermedades crónicas agrupadas en distintas categorías, que duran un año o más y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias, clasificados de acuerdo a International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (127).

Para el cálculo de ingresos hospitalarios del paciente, se usó la historia clínica electrónica y la aplicación de pacientes ingresados del hospital, y se realizó el recuento del número de ingresos en el último año.

Se realizó un seguimiento de la medicación concomitante a través de la prescripción electrónica de fármacos Receta XXI. Se consideró medicación concomitante aquella que permanecía prescrita durante al menos 60 días.

Para el cálculo de la **adherencia de la medicación concomitante** se utilizó los registros de dispensación de la medicación concomitante que se obtuvieron a partir de la aplicación de prescripción electrónica de receta XXI del Sistema Andaluz de Salud y la escala de adherencia de la medicación de Morisky (MMAS)(128).

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

MMAS es un cuestionario con 4 elementos que ha sido particularmente útil en enfermedades crónicas. La escala se anotó 1 punto por cada "no" y 0 puntos por cada "sí". La puntuación total oscila entre 0-3 (no adherentes) a 4 (adherente).

Los pacientes se considerarán adherentes si la adhesión a través de los registros de dispensación es >95%, y la puntuación MMAS es 4.

En relación al IC, para determinar el nivel de complejidad alto y bajo del tratamiento global, TAR y tratamiento concomitante, se realizó un análisis de medianas para conocer la puntuación a la cual se considera un índice de complejidad alto y bajo.

3.7 Análisis estadístico.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o como mediana y percentil P25 y P75 en el caso de una distribución sesgada. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes (%).

Para comparar los valores medios de las variables cuantitativas entre los grupos, se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes, o la prueba U no paramétrica de Mann-Whitney en casos de distribuciones no normales. Si se observaron diferencias significativas, se encontraron Intervalos de confianza del 95% para las diferencias en los valores medios (o mediana, si corresponde). Se prepararon tablas de contingencia y se utilizó la Prueba Chi-Cuadrada para analizar la relación entre las variables cualitativas: o de otra manera, el Método Asintótico de Monte Carlo y la Prueba Exacta.

Para identificar los factores independientes asociados a la adherencia a la medicación concomitante, realizamos una regresión logística univariante. También analizamos la colinealidad entre las variables. Posteriormente, las variables que mostraron significación estadística en el análisis univariante y aquellas con $P < 0.25$ se incluyeron en un modelo multivariante. Se utilizó un intervalo de confianza del 95%. La validez del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow (129). El tamaño de la muestra se estimó mediante la ecuación de Freeman $10 \times (k + 1)$. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY).

3.8. Consideraciones éticas y legales.

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

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Nuestra Señora de Valme emitió un dictamen favorable a este estudio “RELACIÓN ENTRE EL INDICE DE COMPLEJIDAD DE LA FARMACOTERAPIA TOTAL Y LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES VIH” siguiendo los Principios Éticos para las investigaciones médicas en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM)

Además, se pidió el consentimiento informado a cada uno de los pacientes incluidos. Dicha solicitud fue responsabilidad del farmacéutico Ramón Morillo. Atendiendo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos (L.O.P.D.), y con el fin de proteger los datos de carácter confidencial de los pacientes, se identificó a éstos con un código numérico correlativo.

Por último, se declara no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este estudio.

3.9. Financiación.

Los medios disponibles en la actualidad son la infraestructura física, informática y de apoyo administrativo de la UGC de Enfermedades Infecciosas y la UGC de Farmacia del Hospital Universitario de Valme.

Dadas las características del proyecto, se declara que no ha habido financiación específica para la realización de este estudio.

4. RESULTADOS.

4.1 Características demográficas y basales de la población.

En febrero de 2015, 634 pacientes estaban recibiendo TAR desde hacía al menos 6 meses y estaban en seguimiento farmacoterapéutico por las consultas de atención farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital de Valme. De ellos, 15 pacientes fueron excluidos, 5 de ellos por no firmar el consentimiento informado del paciente, 7 pacientes por pérdida de seguimiento y el resto, 3 pacientes, por ser pacientes incluidos en ensayos clínicos. Finalmente, 619 pacientes fueron incluidos, representando el 99,2% de los pacientes totales.

Las características demográficas y basales relacionadas con el VIH se recogen en la tabla 3. La mayoría de los pacientes (75%) presentaban una edad por encima de los 42 años, y el 40,5% de los pacientes tenían una edad igual o superior a los 50 años. Por otro lado, más del 80% de la población eran hombres.

Según la estratificación de pacientes, el 83,2% (n=515) de los pacientes pertenecían al nivel 3 (bajo), seguido de un 11,9% (n=74) del nivel 2 (intermedio) y un 4,8% (n=30) de los pacientes pertenecían al nivel 1 (alto) de estratificación.

En relación a las características basales relacionadas con el VIH, la mayoría de los pacientes presentaban como factor de riesgo de adquisición de la enfermedad la vía sexual (57%).

Tabla 3. Características demográficas y basales.

Variable	% (n)	Mediana (P25-P75)
Sexo		
Mujer	18,6 (115)	
Hombre	81,4 (504)	
Edad		47,8 (42,6-52,3)
Factor de riesgo de adquisición de la enfermedad		
Sexual	57,0 (187)	
ADVP	42,7 (140)	
Vertical	0,3 (1)	

ADVP: Usuarios de droga por vía parenteral.

4.2. Características clínicas de la población.

En cuanto al estado inmunológico del paciente, el 75% de ellos presentaban niveles de linfocitos CD4 mayores a 380 células/ μ l.

Más de la mitad de los pacientes presentaron al inicio del diagnóstico situación de SIDA según la clasificación CDC, sin embargo, tan solo el 10% de ellos presentaban carga viral detectable en el momento del estudio (tabla 4).

Tabla 4. Variables clínicas del paciente.

Variable	N (%)	Mediana (P25-P75)
CVP		
Detectable	62 (10)	
Indetectable	555 (90)	
CD4		583,0 (380,0-817,2)
Clasificación CDC		
No SIDA	164 (36,3)	
SIDA	288 (63,7)	
Estado viroinmunológico del paciente		
Control viroinmonológico	505 (83,7)	
No control viroinmunológico	114 (16,3)	

CVP: Carga Viral Plasmática; SIDA: Síndrome de InmunoDeficiencia Adquirida.

4.3. Tipo de tratamiento antirretroviral.

Los fármacos antirretrovirales se detallan a continuación.

- Los pacientes tratados con dos ITANN más un ITINN son el 47,3% de la población.
- Los pacientes tratados con dos ITANN más un IP son el 24,7% de la población.
- Los pacientes tratados con dos ITANN más un INTI son el 6.8% de la población.

El resto de pacientes (21,2%), han recibido otros regímenes de fármacos.

En el último año, el 19,2% (n=119) de los pacientes sufrieron un cambio de tratamiento y dos pacientes sufrieron dos cambios de tratamiento en el último año del estudio.

Por otro lado, de las características del TAR, cabe destacar, que la mayoría de los pacientes presentaban triple terapia, y además, un régimen de un comprimido al día (tabla 5).

En relación a la situación del TAR, la mayoría de los pacientes incluidos en nuestro estudio eran pacientes multifracaso (55,7%), seguidos de pacientes en rescate (25,4%) y finalmente, en menor número de pacientes, se trataban de pacientes naïves (18,9%).

Tabla 5. Características del tratamiento antirretroviral.

Variables	% (n)
Tipo de administración del fármaco	
QD	75,8 (469)
BID	24,2 (150)
Tipo de terapia del TAR	
Monoterapia	7,9 (49)
Biterapia	7,9 (49)
Triple Terapia	84,2 (521)

BID: Dos veces al día; QD: Una vez al día; TAR: Tratamiento antirretroviral.

4.3.1. Toxicidad al Tratamiento antirretroviral.

Del total de la muestra de pacientes (619) el 56,38 % (347 pacientes) presentaron modificación o discontinuidad del TAR por toxicidad desde el año 2010. Los pacientes que presentaron toxicidad fueron estratificados según la edad en tres grupos: jóvenes (18-35 años); adultos (36-49 años) y edad avanzada (mayores o iguales 50 años) (20). En la tabla 6 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes de estudio estratificados por edad.

Tabla 6. Características basales, demográficas y clínicas de los pacientes que presentaron discontinuidad o modificación del TAR estratificados por edad.

Variables	Jóvenes (<35 años) N (%)	Adultos (35-49 años) N (%)	Edad avanzada (≥50años) N (%)	Total N (%)	P(valor)
Población	55 (15,9)	196(56,5)	96(27,7)	347 (100,0)	
Hombres	46 (83,6)	151 (77,0)	85 (88,5)	282 (81,3)	0,054
Factor de riesgo de adquisición					
Sexual	31 (56,4)	143 (73,0)	70 (72,9)	244 (70,3)	0,047
AVDP	24(43,6)	53 (27,0)	26 (27,1)	103 (29,7)	
Control viroinmunológico	26 (47,3)	107 (55,2)	64 (66,7)	197 (57,1)	0,048
Naive	35 (63,6)	51 (26,0)	26 (27,1)	112 (32,3)	0,0001

En 2013, el número de toxicidades que generaron discontinuidad o modificación del TAR en pacientes jóvenes y edad avanzada fue mayor significativamente, en comparación con el resto. Por otro lado, en pacientes adultos, fue el año 2010 el que presentó un mayor número de discontinuidad o modificación del TAR. (Tabla 7).

Tabla 7. Año de aparición de la toxicidad del tratamiento antirretroviral.

Año	Jóvenes (<35 años) N (%)	Adultos (35-49 años) N (%)	Edad avanzada (≥50años) n (%)	Total N (%)	P(valor)
2010	6 (10,9)	52 (26,5)	17 (17,7)	75 (21,6)	0,003
2011	5 (9,1)	46 (23,5)	21 (21,9)	72 (20,7)	
2012	6 (10,9)	24 (12,2)	14 (14,6)	44 (12,7)	
2013	29 (52,7)	47 (24,0)	27 (28,1)	103 (29,7)	
2014	9 (16,4)	27 (13,8)	17 (17,7)	53 (15,3)	

El tipo de TAR que se asoció más frecuente a un mayor riesgo de toxicidad en el grupo de pacientes jóvenes fue la combinación entre ITIAN+ITINN en un 69,1% (n=38), mientras que en el grupo de pacientes adultos fue la asociación entre ITIAN + IP en un 51,0% (n=100) (p=0,006).

En los pacientes del grupo de edad avanzada no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, siendo la asociación entre ITAN + ITINN la más frecuente, dándose en un 53,1% (n=51) de los pacientes de edad avanzada (tabla 8).

Tabla 8. Tipo de tratamiento antirretroviral más frecuente asociado a toxicidad.

Tipo de TAR	Jóvenes (<35 años) n(%)	Adultos (35-49 años) n(%)	Edad avanzada (≥50años) n(%)	Total N (%)	P (valor)
2 ITANN+ITINN	38 (69.1)	83 (42.3)	51 (53.1)	172 (49.6)	0,006
2 ITANN+IP	13 (23.6)	100 (51.0)	38 (39.6)	151 (43.5)	
Otras	4 (7.3)	13 (6.6)	7 (7.3)	24 (6.9)	

ITANN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleosido. ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosido; IP: inhibidor de la Proteasa; TAR: Tratamiento antirretroviral.

El tipo de efecto adverso aparecido que generó la discontinuidad o modificación del TAR estratificada por grupos de edad se observa en la tabla 9. Hay que destacar, que existió un mayor riesgo de toxicidad neurológica en pacientes jóvenes ($p=0,005$). En relación al total de pacientes, la toxicidad más común fue toxicidad neurológica (26,8%), seguida de gastrointestinales (24,5%) y renales (16,4%).

Tabla 9. Tipo de efecto adverso aparecido que generó la modificación o discontinuidad del TAR estratificados por edad.

Efecto Adverso	Jóvenes (<35 años) N (%)	Adultos (35-49 años) N (%)	Edad avanzada (≥50años) N (%)	Total N (%)	P (valor)
Hematológico	0 (0,0)	6 (3,1)	1 (1)	7 (2)	0,005
Neurológico	22 (40,0)	45 (23,0)	26 (27,1)	93 (26,8)	
Dermatológico	9 (16,4)	6 (3,1)	6 (6,3)	21 (6,1)	
Gastrointestinal	14 (25,5)	52 (26,5)	19 (19,8)	85 (24,5)	
Hepático	3 (5,5)	24 (12,2)	11 (11,5)	38 (11,0)	
Renal	3 (5,5)	33 (16,8)	21 (21,9)	57 (16,4)	
Metabólico	3 (5,5)	25 (12,5)	10 (10,4)	38 (11,0)	
Otros	1 (1,8)	5 (2,6)	2 (2,1)	8 (2,3)	

Las tasas de incidencias anuales estratificadas por grupos de edad se observan en la tabla 10. La tasa de incidencia de discontinuidad o modificación del TAR por toxicidad fue mayor en el año 2013, en los pacientes adultos con 12,88 casos por 100 pacientes. La menor tasa de incidencia fue de 4,09 casos por 100 pacientes en el año 2013, en los pacientes jóvenes.

Tabla 10. Tasas de incidencia de discontinuidad o modificación del tratamiento antirretroviral por toxicidad anuales. Los datos están expresados como casos por cada 100 pacientes.

Variables	Jóvenes (<35 años)	IC 95%	Adultos (35-49 años)	IC 95%	Edad avanzada (≥50años)	IC 95%
2010	12.0	2.2:16.5	11.56	8.6:14.5	12.14	4.9:15.4
2011	8.77	4.2:19.9	11.41	7.6:13.4	12.14	0.8:19.10
2012	9.84	1.7:13.3	6.50	3.7:8.5	6.36	3.9:11.4
2013	4.09	17.9:36.6	12.88	10.4:17.5	11.11	8.8:17.7
2014	10.84	5.2:18.3	7.97	4.7: 10.1	5.99	3.8:9.9

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

4.4. Comorbilidades y tratamiento concomitante.

Respecto a las patologías y tratamientos el 75,6% del total de pacientes presentaban al menos una comorbilidad (n=468). La mediana de comorbilidades del paciente fue 1 (RIQ: 1-2).

El 43.7 % de los pacientes presentaban una sola comorbilidad (Tabla 11).

Tabla 11. Número de comorbilidades.

Nº de comorbilidades	% (n)
1	43,7 (203)
2	30,6 (143)
3	16,7 (78)
4	6,2 (29)
5	2,8 (13)
7	0,4 (2)

El 42,1% (260) de los pacientes presentaban pluripatología, siendo la más habitual las hepatopatías víricas, presente en más de la mitad de los pacientes totales del estudio. El 9,7% (n=60) de los pacientes presentaban polifarmacia (uso de 6 o más fármacos) (figura 3).

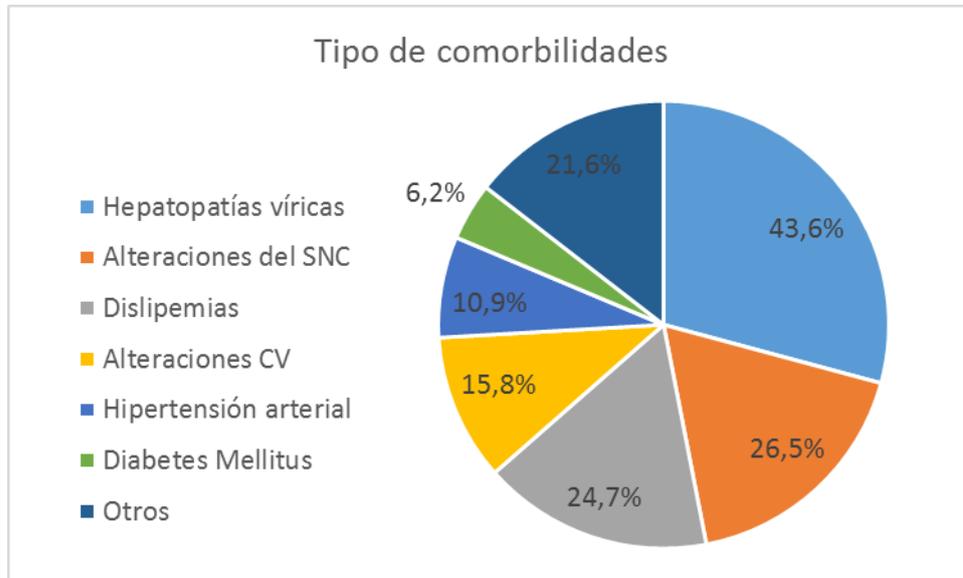


Figura 3. Tipo de comorbilidades.

CV: Cardiovascular; SNC: Sistema Nervioso Central.

En relación al número de medicamentos concomitantes un total de 308 (49,8%) pacientes presentaban uno o más medicamentos concomitantes. La mediana fue de 0,5 medicamentos (RIQ: 0-2) por paciente. El número de medicamentos por pacientes se refleja en la tabla 12.

Tabla 12. Número de medicamentos.

Nº de medicamentos	% (n)
1	34,1 (105)
2	22,7 (70)
3	14,6 (45)
4	9,1 (28)
5	7,1 (22)
6	5,2 (16)
7	1,9 (6)
8	1,6 (5)
9	1,6 (5)
10	1,3 (4)
11	0,6 (2)

El grupo de fármacos concomitantes que predominó en la muestra fueron los fármacos ansiolíticos y antidepresivos (Benzodiazepinas, Inhibidores de la recaptación de Serotonina y otros) seguido de los fármacos para el tratamiento de la dislipemia, como fibratos y estatinas. Otros fármacos que presentaron una moderada frecuencia fueron los fármacos relacionados con enfermedades cardiovasculares, como antiarrítmicos, antiagregantes, anticoagulantes, diuréticos y β -bloqueantes. Éste grupo de fármacos fue seguido de protectores gástricos y antihipertensivos (IECA, ARA-II, antagonistas de los canales de calcio y otros) (Tabla 13).

Tabla 13. Grupo de fármacos concomitantes.

Grupo de fármacos	% (n)
Antidepresivos	29,7 (263)
Estatinas y Fibratos	13,4 (119)
Cardiovasculares	11,7 (104)
Protectores gástricos	11,2 (99)
Antihipertensivos	8,4 (74)
Antidiabéticos	4,6 (41)
Corticoides	4,1 (36)
Antiepilépticos	3,6 (32)
Analgésicos	2,8 (25)
Fármacos frente a la osteoporosis	1,8 (16)
Fármacos contra la disfunción eréctil	1,2 (11)
Hormonas tiroideas	1,1 (9)
Antigotosos	0,9 (8)
Profilaxis Infecciones Oportunistas	0,9 (8)
Otros	3,9 (35)

4.5. Adherencia.

El porcentaje de pacientes adherentes al TAR fue de 67,9% (n=420).

Del total de pacientes que presentaban al menos una prescripción de medicamentos concomitante (n=310) el 24,19% presentaban adherencia a su tratamiento concomitante. Finalmente, el 25,3% (n=52) de los pacientes presentaron adherencia global (tanto al TAR como a su medicación concomitante).

Por otro lado, no se ha observado una relación significativa entre la adherencia al TAR y la adherencia al tratamiento concomitante, aunque cabe destacar que la mayoría de los pacientes que no son adherentes al TAR también muestran no adherencia al tratamiento concomitante (Tabla 14).

Tabla 14. Relación entre adherencia al tratamiento antirretroviral y tratamiento concomitante.

			Adherencia tratamiento concomitante		Total
			Adherente	No adherente	
Adherencia TAR	Adherente	n	52	154	206
	No adherente	n	23	81	104
Total		n	75	235	310
		%	24,20%	75,80%	100%

TAR: Tratamiento antirretroviral.

Además, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre; el factor de riesgo de adquisición de la enfermedad, la carga viral, la edad (estratificándose en grupos de edad según si los pacientes eran mayores a 50 años o menores o iguales a 50 años), situación del TAR y número de comorbilidades del paciente con la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Como se observa en la tabla 15, el paciente mayor de 50 años, AVDP, multifracaso, con carga viral detectable, y/o alto número de comorbilidades se asocia con una peor adherencia.

Tabla 15. Variables asociadas a la adherencia al tratamiento antirretroviral.

Variable	Adherente	No Adherente	P (valor)	Odds Ratio (IC 95%)
Sexo: % (n)				
Mujer	35.7 (41)	64.3 (74)	0.95	
Hombre	44.6 (225)	55.4 (279)		
Edad (años): % (n)				
< 50 años	46.4 (180)	53.6 (208)	0.029	1.05-2.04 (1.05)
≥ 50 años	37.2 (86)	62.8 (145)		
CPV*: % (n)				
Detectable	25.8 (16)	74.2 (46)	0.004	1.30-4.26 (2.36)
Indetectable	45.0 (250)	55.0 (305)		
Factor de riesgo de adquisición del VIH: %(n)				
ADVP	38.6 (54)	61.4 (86)	0.004	1.25-3.05 (1.95)
Sexual	55.1 (103)	44.9 (84)		
Situación del TAR: % (n)				
naïve**	54.7 (64)	45.3 (53)	0.005	1.20-2.69
Tratamiento experimentado (rescate o multfracaso)	40.2 (202)	59.8 (300)		
Comorbilidades: mediana (RIQ)	1 (0-1)	2 (1-3)	< 0.0001	1.00-1.00 (2.12)

*Considerado Indetectable si los niveles de carga viral plasmática son superiores a 20 copias/mL

**Definido como un paciente que no presenta modificaciones ni discontinuidades del tratamiento desde el inicio.

ADVP: Usuario de drogas por vía parenteral; CPV: Carga Viral Plasmática; IC95%: Intervalo de confianza del 95%; RIQ: Rango inter cuartílico; TAR: Tratamiento antirretroviral.

4.6. Índice de complejidad.

Basada en la Herramienta del IC, el valor mediano del índice de complejidad en Febrero de 2015 del TAR y del tratamiento concomitante fue de 5 (RIQ: 3-7) y 1 (RIQ: 0-5) respectivamente. La mediana global del índice de complejidad fue de 7 (RIQ: 4-12).

4.6.1. Evolución del índice de complejidad desde el año 2010 al 2015.

Existió una reducción en el IC del TAR a lo largo de los años, produciéndose un descenso significativo en el año 2013 y en el 2015 (Tabla 16).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IC de 2013 y 2014 con respecto a los años 2010 ($p < 0,001$), 2011 ($p = 0,01$; $p < 0,001$) y 2012 ($p = 0,005$). También se observaron estas diferencias en el año 2015 con respecto al 2010 ($p = 0,027$) (Tabla 16).

Se observa, por lo tanto, una reducción del IC a lo largo de los años.

Tabla 16. Índices de complejidad del tratamiento antirretroviral desde los años 2010 al 2015.

Variables	Mediana (RIQ)	Mínimo-Máximo	P (Significación estadística)				
			2010	2011	2012	2013	2014
IC.TAR. 2010	4,75 (6,25-2,50)	1,75-10,25	-	-	-	-	-
IC.TAR. 2011	4,75 (6,25-3,5)	1,75-11,00	1,00	-	-	-	-
IC.TAR. 2012	4,75 (5,75-2,75)	1,75-11,00	1,00	1,00	-	-	-
IC.TAR. 2013	4,25 (5,25-2,75)	1,75-10,00	<0,001	0,001	0,068	-	-
IC.TAR. 2014	4,25 (5,25-2,75)	0,75-8,00	<0,001	<0,001	<0,001	1,00	-
IC TAR 2015	3,50 (4,75-2,75)	1,75-7,50	0,027	0,988	1,00	1,00	0,988

IC: Índice de complejidad; RIQ: Rango intercuartílico; TAR: Tratamiento antirretroviral.

Los resultados obtenidos tras el análisis de las variables secundarias mostraron una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC de este. Los pacientes adherentes presentaron un IC más bajo (3,5) que los pacientes no adherentes (4,25) ($p=0,003$).

Existió una relación significativa entre el IC del TAR y la situación este. En pacientes multifracasos (IC=4,25; RIQ: 5,25-3,5), el IC fue mayor que en los pacientes naïve (IC=2,75; RIQ: 4,25-1,75) o rescatados (IC=2,75; RIQ: 2,75-4,25) ($p<0,0001$). Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes naïve y los rescatados, se observó a través de los rangos intercuartílicos, que los pacientes rescatados podían presentar un IC mayor que los pacientes naïve.

4.7. Modelo predictor de la no adherencia al tratamiento antirretroviral.

El análisis multivariante mostró que el número de comorbilidades, la CPV y el IC global (tanto del TAR como del tratamiento concomitante), eran factores independientes asociados a la no adherencia al TAR (Tabla 17).

El valor de Hosmer y Lemeshow que valida este modelo fue de $P=0.333$.

Tabla 17. Análisis multivariante de variables asociadas a la no adherencia al tratamiento antirretroviral.

Variable	P (valor)	Odds Ratio (IC95%)
Sexo	0.154	0.880-2.253 (1.408)
Edad (años)	0.457	0.575-1.283 (0.859)
CPV	0.023	1.108-4.505 (2.119)
Situación del TAR	0.792	0.585-1.505 (0.938)
Nº Comorbilidades	0.021	1.038-1.570 (1.277)
Índice de complejidad farmaceterapéutico global	<0.0001	1.138-1.262 (1.199)

CVP: Carga Viral Plasmática; IC: Intervalo de Confianza; TAR: Tratamiento antirretroviral.

5. DISCUSIÓN.

5.1 Discusión de los resultados.

El análisis y discusión de los resultados versarán sobre los hallazgos más relevantes encontrados en el estudio, abordando las características demográficas y clínicas de la población VIH, para continuar con el TAR y la tasa de modificación o discontinuidad debido a toxicidad del TAR, características de medicamento concomitantes y los resultados obtenidos en relación a la adherencia y al IC, así como la evolución de este último y el modelo predictor de la no adherencia al TAR.

5.1.1. Características demográficas y clínicas de la población VIH.

Las personas de 50 años o más, constituyen una parte cada vez más importante, de la epidemia del VIH. Así, se refleja también en nuestra muestra ya que casi la mitad presenta esa edad. En España, en la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH, (corte transversal de pacientes VIH en contacto con el Sistema Nacional de Salud(130), en los años 2002 y 2017, se observó un aumento de pacientes que presentaban 50 años o más, registrándose un total de 7,5 % de pacientes en el 2002 y un 46,5 % de los pacientes en 2017. Además, la media de edad de los pacientes encuestados fue de 47,5 años, (DE: 11,0 años), semejante a la obtenida en nuestro estudio (130).

En relación al sexo de nuestra población, como ocurre en prácticamente todos los estudios centrados en pacientes VIH (131), aproximadamente tres cuartas partes de la población fue masculina.

La vía de adquisición de la enfermedad fue mayoritariamente por contacto sexual, principalmente HSH, semejante a la población general de España, según los datos del Instituto de Salud Carlos III sobre vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA (19).

Por otro lado, a pesar de que la mayoría de nuestros pacientes en el momento de diagnóstico se identificaron como casos de SIDA según la clasificación CDC, en el momento del estudio, la mayoría eran indetectables, contando con un control viroinmunológico adecuado, tal y como ocurre en la actualidad, donde los tratamientos antirretrovirales son muy eficaces. Llegando a más del 90% de los pacientes con carga viral indetectable, algo totalmente inaccesible al inicio de la epidemia del VIH (132).

Por tanto, nuestra población comparte características similares desde el punto de vista demográfico, a la población general de España que padece esta enfermedad.

5.1.2. Características del tratamiento antirretroviral.

El régimen de fármacos antirretrovirales más común en la muestra fue la asociación de dos ITANN más un ITINN, siguiendo los regímenes clásicos de TAR de primera línea en el momento del inicio del estudio (133). Por otro lado, hubo aproximadamente una cuarta parte de pacientes con regímenes antirretrovirales basados en dos ITANN más un IP, y en menor medida, pacientes con regímenes de tratamientos basados en INTI, a pesar de que las guías de práctica clínica actuales recomiendan como tratamiento de primera línea los basados en INTI (19). Esto puede deberse a que tan solo un 18,9% de nuestros pacientes eran naïves en el momento inicial del estudio, en el cual la terapia de inicio recomendada era aquella que estaba basada en dos ITANN más un ITINN o dos ITANN más un IP (133).

5.1.2.1. Toxicidad al tratamiento antirretroviral.

Nuestro estudio mostró una tasa de incidencia global de discontinuidad o modificación del TAR debido a toxicidad de 10,5 casos por cada 100 pacientes.

Las tasas de incidencias por grupos de edad fueron mayores en los pacientes de edad avanzada en los primeros años de nuestro estudio (2010, 2011), sin embargo, en 2012 y 2014, la tasa de incidencia más elevada se dio en el grupo de edad joven. En 2013, el grupo de edad adulta fue el que presentó mayores tasas de incidencia.

Estos resultados difieren de la de otros estudios como el de Cardoso y cols.(134) , éste estudio analiza datos retrospectivos de pacientes pretratados de una cohorte de Brasil, que discontinúan o modifican el tratamiento, donde la tasa de incidencia global es más elevada. Esto puede deberse a que la población estudiada es diferente a la del estudio citado anteriormente, donde los regímenes de tratamiento de rescate son limitados.

El grupo de edad que presentó mayor porcentaje de discontinuación de tratamiento debida a toxicidad, fueron los pacientes de edad adulta, dato que difiere de varios estudios que demuestran que el paciente de edad avanzada, por sus características fisiológicas, sus comorbilidades y su co-medicación, es el paciente con mayor probabilidad de sufrir toxicidad (135-136). Esto puede deberse a las diferencias de

población identificadas entre los estudios. Cordery y cols. (136) realizaron su estudio solo en población naïve, a diferencia de nuestro estudio, donde el mayor porcentaje de pacientes eran pacientes no naïve.

El tipo de TAR que generó la toxicidad en el grupo de edad joven fue la combinación de ITIAN más ITINN, esto puede deberse a que este tipo de combinación fue la recomendada para inicios de tratamiento en el periodo de estudio, y en este grupo de edad existió un mayor porcentaje de pacientes naïve (133).

En el grupo de edad adulta, el régimen de TAR más común fue la combinación de dos ITANN más un IP. Probablemente estos pacientes presentaron fracasos previos y fueron rescatados con combinaciones de TAR basadas en IP.

La combinación basada en ITIAN + IP se dio en menor medida en el grupo de edad avanzada.

Varios estudios demuestran que la adherencia en el paciente de edad avanzada es mayor que en otro grupo de edad, hace que existan menores fracasos virológicos y por lo tanto no sean tan necesarios regímenes basados en fármacos de alta barrera genética como es el caso de los IP.

Existen relaciones entre el tipo de TAR más común en los diferentes grupos con el tipo de toxicidad mayor. En el grupo de edad joven, donde la combinación ITIAN más ITINN fue la predominante, las toxicidades neurológicas son las de mayor porcentaje, puede ser debido a que Efavirenz es uno de los fármacos más comunes usados en este tipo de TAR, y responsable de este tipo de toxicidad neurológica (137).

En el grupo de edad adulta, las toxicidades gastrointestinales fueron las de mayor porcentaje, puede corresponder a que el régimen más común fue la combinación de ITIAN más IP y la toxicidad gastrointestinal está estrechamente unida a los fármacos antirretrovirales IP (138).

En el grupo de edad avanzada, fueron las toxicidades neurológicas y renales las de mayor porcentaje. El régimen más común fue la combinación de ITIAN más un ITINN, donde como hemos comentado anteriormente Efavirenz es el responsable de la toxicidad neurológica, y en este caso Tenofovir, por sus características farmacodinámicas, es el responsable de la toxicidad renal, esto sumado a que se trata de pacientes en edad avanzada donde existen un mayor porcentaje de comorbilidades que pueden agravar este tipo de toxicidades (139).

Los pacientes naive de nuestro estudio fueron mayores en el grupo de edad joven, debido probablemente al mayor número de pruebas diagnósticas entre los pacientes HSH. Datos similares se reflejan en otros estudios como el realizado por Silva Torres *et al.* (140), sobre la tasa de incidencia de modificación o discontinuidad del TAR durante el primer año de tratamiento, donde el mayor porcentaje de pacientes naive pertenecen al grupo de edad joven.

El control viroinmunológico ocurrió en la mitad de nuestros pacientes. A pesar de ello, los enfermos sufrieron discontinuación o modificación del TAR. Los pacientes de edad avanzada, tienden a ser más adherentes al TAR y por tanto suelen lograr un mejor control de la enfermedad, tal como ocurrió en nuestro estudio, donde el mayor porcentaje de pacientes que controlaron la enfermedad son aquellos que pertenecían al grupo de edad avanzada (141).

5.1.3. Características del tratamiento concomitante.

En términos generales, la polifarmacia puede definirse como el uso concomitante de numerosos fármacos de manera simultánea. Sin embargo, existen múltiples definiciones del término, entre las que se incorporan aspectos como el uso de medicación potencialmente inapropiada, infrutilización del uso de fármacos o duplicidad farmacoterapéutica (142-143). En cuanto al número de medicamentos considerados para definir polifarmacia, no existe ningún punto de corte de polifarmacia óptimo para predecir eventos adversos, aunque la última definición aceptada incluye de ≥ 6 medicamentos (24) lo que parece razonable para identificar a los pacientes "en riesgo" y que precisen de una revisión de medicamentos.

La utilización de medicamentos concomitantes al TAR, es decir, aquellos fármacos prescritos mediante el sistema de receta electrónica de Andalucía por un periodo superior a 60 días, fue menor que la encontrada en estudios como el de Marzolini (144) o el de Tseng (61) donde el 82% y 96% de los pacientes VIH+ presentaban polifarmacia, respectivamente. Esta disminución es debida a que la metodología de ambos fue diferente a la de nuestro estudio, principalmente, relacionada con la edad de los pacientes incluidos, debido a que estos trabajos incluyeron un mayor porcentaje de pacientes de edad avanzada.

Por otro lado, el tipo de enfermedades concomitantes que presentaban nuestros pacientes fueron mayoritariamente relacionadas con el sistema cardiovascular, como se refleja en varios estudios donde se muestra que la población VIH presenta una elevada incidencia de este tipo de comorbilidades a diferencia de la población general (55,145). Seguido de este tipo de comorbilidades cardiovasculares, los pacientes de nuestro estudio presentaron comorbilidades relacionadas con el SNC, en más de la cuarta parte de ellos. Esto puede deberse, como se ha comentado anteriormente, a un efecto adversos de los fármacos antirretrovirales, ya que mucho de ellos presentan efectos adversos relacionados con el estado neurocognitivo y psiquiátrico del paciente (139).

5.1.4. Adherencia.

El porcentaje de pacientes adherentes al TAR ($\geq 95\%$ y cuestionario SMAQ adherentes) de los pacientes de nuestro estudio fue más de la mitad (67,9%). El dato obtenido fue mayor que el recogido por un metanálisis que sintetizó ochenta y cuatro estudios observacionales de veinte países (146). Asimismo fue también superior al 55% observado en otro metanálisis de estudios españoles (147). Estos grados de adherencia, varían enormemente entre los estudios, en función del tipo de población que lo integran y la metodología utilizada en su evaluación. El estudio ARPAS (Adherencia, Satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en paciente infectados por el VIH con TAR en España(20,148), constató diferencias en el grado de adherencia obtenido, en función de la metodología empleada, con cifras más elevadas de pacientes adherentes cuando se utilizó registros de dispensación, que cuando se realizó con el cuestionario SMAQ, por ello recomiendan utilizarlos de forma conjunta. Con la metodología combinada (simultáneamente adherentes con cuestionario SMAQ y registro de dispensación $>95\%$) consideraron un 49,1% de los pacientes buen adherentes y cuando sólo tuvieron en cuenta el registro de dispensaciones, obtuvieron una media de grado de adherencia del $91\pm 40\%$.

Al realizar estas comparaciones del grado de adherencia entre diferentes trabajos, hemos de tener en cuenta que en nuestro estudio se utilizaron los dos métodos combinados, por lo que nuestra población presenta una muy buena adherencia con respecto al resto de poblaciones. Esto puede ser debido al gran trabajo realizado en las consultas de seguimiento de Atención Farmacéutica y a la aplicación de herramientas

para mejorar la adherencia como la presentación de un planing de medicación, información mediante infografía y sesiones informativas sobre las consecuencias de una peor adherencia en los pacientes VIH+.

Sin embargo, nuestros pacientes presentaron un bajo porcentaje de adherencia al tratamiento concomitante (24,2%), lo que se tradujo en baja adherencia al tratamiento global, si lo comparamos con estudios recientes sobre pacientes VIH+ mayores de 50 años donde el 49,8% de ellos presentaban adherencia a su tratamiento concomitante (149). Esto puede corresponderse con la diferencia de edades de la población, ya que los pacientes mayores de 50 años presentan más co-medicación que el resto y están más implicados en su tratamiento global que el resto de pacientes (81).

5.1.5. Índice de complejidad (IC).

En nuestro estudio encontramos un índice de complejidad del TAR semejantes al de Cantudo-Cuenca y cols. donde el IC del TAR fue de 4,6 en pacientes VIH+ (150). Sin embargo, en el estudio de Calvo y cols., los pacientes presentaron un IC más elevado (151). Esto puede deberse a que en ese estudio se mostraron todos los pacientes VIH+ coinfectado con el VHC.

Por otro lado, el IC global de nuestra población fue ligeramente superior al del estudio de Morillo y cols. donde la mediana del IC global fue de 6 puntos (149). Esto puede deberse a varios factores, uno de ellos puede ser el tipo de TAR de los pacientes de este estudio que pueden diferir de los de nuestro estudio, y otro de los factores puede ser la edad de la población, debido a que la población de este último estudio presenta 50 años o más, por lo que pueden presentar mayor número de co-medicaciones y estar más implicado en su tratamiento global, y no solo en su TAR.

5.1.5.1. Evolución del índice de complejidad.

Respecto a la complejidad del tratamiento observamos una disminución significativa en el IC del TAR de los pacientes incluidos, produciéndose un descenso en el 2013 y otra disminución aún más llamativa en 2015. Se describieron IC del TAR mayores durante los años 2010-2012 con una disminución de más de un punto de diferencia con respecto al último año de estudio (2015).

La disminución significativa del IC del TAR en el 2013 puede deberse, entre otros factores, a la incorporación en este mismo año de una nueva combinación de fármacos antirretrovirales a las guías de práctica clínica basada en la asociación de emtricitabina-tenofovir más rilpivirina (152), presentando un menor riesgo de alteraciones neurológicas en comparación con la combinación existente hasta el momento, la cual incorporaba en la coformulación efavirenz, con los problemas psiquiátricos típicos de este principio activo (153). Por consiguiente, tras esta incorporación, se amplían los regímenes STR disponibles, con una disminución en el número de comprimidos y pautas de dosificaciones simplificadas, lo que supone una reducción en el IC.

La disminución del IC del TAR más pronunciada en 2015 puede verse influida por la incorporación en las guías de práctica clínica de los inhibidores de la integrasa y la siguiente aparición de combinaciones de estos fármacos (154) , suponiendo un avance en el mundo de los regímenes STR mayor que el de años anteriores. Además, surgen mayores evidencias disponibles para la utilización de estrategias LDR (155-156). Esto produce una disminución del IC por la reducción del número de comprimidos y simplificación de las dosificaciones así como la incorporación de mono-biterapias.

5.1.6. Modelo predictor de no adherencia al tratamiento antirretroviral.

En nuestro estudio, encontramos que el valor de MRCI es un factor asociado independiente de la falta de adherencia al TAR entre los pacientes VHI+. Por lo tanto, un mayor valor de MRCI puede afectar al cumplimiento, lo que podría conllevar peores resultados de salud.

A pesar de la complejidad de los regímenes de TAR para los pacientes con infección por VIH, se sabe poco sobre la complejidad de los medicamentos concomitantes y su impacto en la adherencia al TAR. Varios estudios han examinado el impacto de la MRCI en pacientes sin VIH (157-158). En el estudio llevado a cabo por Choudhry y cols., los investigadores concluyeron que una mayor complejidad de prescripción y administración se asoció con niveles más bajos de adherencia en pacientes con enfermedad cardiovascular (157). Sin embargo, varios autores han estudiado la relación entre el IC del TAR y su impacto en la adherencia al TAR (159-160). Stone y cols. (159), examinaron la complejidad de los regímenes antirretrovirales mediante la evaluación de

las instrucciones de administración y la frecuencia de dosificación. Sus resultados indicaron que los pacientes cuyos regímenes incluyeron un medicamento más complejo tenían más probabilidades de convertirse en no adherentes. En contraste, la complejidad del régimen no fue un predictor significativo de adherencia en el estudio de Gao y cols. (160).

En relación con las otras variables analizadas en el análisis multivariante, encontramos que el número de comorbilidades fue un factor asociado independiente de la falta de adherencia al TAR, sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio para evaluar la influencia del número de comorbilidades con la adherencia al TAR.

Por otro lado, nuestro estudio mostró una relación significativa entre la adherencia y la carga viral. Un estudio en una cohorte de pacientes brasileños con VIH mostró una reducción mayor de la carga viral del VIH entre los pacientes adherentes en comparación con los no adherentes (161). Otros autores también informaron que una reducción de la carga viral del VIH estaba fuertemente asociada con la adherencia (111,162).

Por último, observamos que los pacientes con VIH con experiencia en el tratamiento son un factor independiente asociado a la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral. En la actualidad, existe evidencia limitada sobre la adherencia en pacientes con VIH sin tratamiento previo, además, ningún estudio ha comparado la adherencia entre pacientes naïves y no naïves.

5.2 Discusión de la metodología.

La principal limitación de nuestro estudio radica en el diseño unicéntrico y retrospectivo en sí mismo. La naturaleza retrospectiva del proceso de recopilación de datos implica que los sesgos pueden haber influido en nuestros resultados. Esta limitación fue compensada por el tamaño de muestra de nuestro estudio. También tiene otras limitaciones. Se acepta comúnmente que no existe un estándar de oro para medir la adherencia a medicamentos. Los registros de dispensación de farmacia se eligen porque son prácticos y baratos. Sin embargo, este tipo de método puede sobreestimar la adherencia. Los datos de pacientes con baja adherencia son confiables, pero no es posible garantizar que los pacientes con registros de dispensación perfecta estén tomando el medicamento. Para resolver esta limitación, la adherencia al TAR y a la

mediación concomitante se miden mediante una combinación de dos métodos diferentes, los basados en los registros de dispensación y los basados en los cuestionarios de cumplimiento (MMAS para la comedicación y SMAQ para el TAR), según lo recomendado por las guías clínicas (20). Una limitación común de otros estudios publicados, es que solo incluyen datos sobre medicamentos de prescripciones médicas oficiales; no incluyen tratamientos privados del sistema de salud ni medicinas alternativas. Sin embargo, esto no se ve como una limitación muy significativa en nuestro estudio; dada la cobertura universal del sistema de salud pública en España, con un pequeño número de pacientes que usan medicamentos alternativos.

5.3 Futuras líneas de investigación.

Las futuras líneas de investigación deberían centrarse en aplicar el modelo predictivo de no adherentes al TAR para identificar a los pacientes con mayor riesgo de no adherencia y definir intervenciones multidisciplinarias para reducir el riesgo y, por lo tanto, mejorar la adherencia en estos pacientes, y con ella sus resultados en salud.

6. CONCLUSIONES.

Una vez analizado los resultados del presente estudio, podemos concluir que en los pacientes mayores de 18 años con infección por VIH y en tratamiento antirretroviral del Hospital Universitario de Virgen de Valme:

1. La complejidad del TAR en los pacientes VIH+ se vio relacionada con la situación del paciente en relación a su TAR (naïve, rescate o mult fracasado), siendo mayor complejidad para aquellos pacientes con mult fracasado, seguido de los rescatados y existiendo una menor complejidad en los pacientes naïves.
2. Respecto a la adherencia del paciente a su tratamiento podemos concluir que un mayor IC del paciente en su tratamiento global reduce la adherencia del paciente a su TAR. A medida que los pacientes presentan una menor complejidad de su TAR, se muestran más adherentes al mismo.
3. Aunque no se observó relación entre la adherencia al TAR y a la medicación concomitante, la mayoría de los pacientes no adherentes a su TAR presentaron baja adherencia a su tratamiento concomitante
4. La aparición de nuevos fármacos y coformulaciones del TAR ha permitido disminuir los IC de los pacientes a lo largo del tiempo, no obstante la tasa de modificación o discontinuidad del TAR es moderada, especialmente en pacientes jóvenes en los últimos años. El tipo de TAR que generó la toxicidad en el grupo de edad joven fue la combinación de ITIAN más ITINN. En el grupo de edad adulta, el régimen de TAR más común fue la combinación de dos ITANN más un IP. La combinación basada en ITIAN + IP se dio en menor medida en el grupo de edad avanzada.
5. El alto número de comorbilidades, la carga viral elevada y un mayor IC global, son factores independientes predictores de la no adherencia al TAR.
6. Por todo ello, el cálculo de la complejidad del régimen puede ser apropiado en la práctica diaria para identificar pacientes con mayor riesgo de no ser adherentes.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Morillo-Verdugo R, Serrano-López de las Haza. A decade of the VIH-SEFH group: Evaluating progress, identifying obstacles, and renewing commitment R. *Farm Hosp.* 2010;34(5):215–217.
2. Gottlieb M. S, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1425–1431.
3. Wong-Staal F, Gallo RC. Human T-lymphotropic retroviruses. *Nature.* 1985; 317: 395-403.
4. Conte JE Jr. Infection with human immunodeficiency virus in the hospital. Epidemiology, infection control, and biosafety considerations. *Ann Intern Med.* 1986;105(5):730-736.
5. Van der Graaf M, Diepersloot RJ .Transmission of human immunodeficiency virus (HIV/HTLV-III/LAV): a review. *Infection.* 1986;14(5):203-211.
6. Barre-Sinoussi, F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983; 220: 868–871.
7. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS, et al. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. *Science.* 1984; 225:840–842.
8. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):216–226.
9. FDA Retrovir® fecha de aprobación 03/1987. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&applno=019655> Consultado el día 06/03/18.

10. Tseng CY, Su SCC, Chiu NC, Lin CY. Disseminated papular lesions in an HIV infected patient. *BMJ*. 2014; 13: 349-353.
11. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):58–65.
12. Alcamí J, Joseph Munné J, Ángeles Muñoz-Fernández M, Esteban M. Situación actual en el desarrollo de una vacuna preventiva frente al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 (2) :5–14.
13. Grossman Z, Meier-Schellersheim M, Paul WE, Picker L. Pathogenesis of HIV infection: what the virus spares is as important as what it destroys. *Nat Med*. 2006;12:289-295.
14. Gougeon ML. To kill or be killed: How HIV exhausts the immune system. *Cell Death Differ*. 2005;12(1):845-854.
15. Dion ML, Poulin JF, Bordi R, Sylvestre M, Corsini R, Kettaf N, et al. HIV infection rapidly induces and maintains a substantial suppression of thymocyte proliferation. *Immunity*. 2004;21:757-768.
16. ONUSIDA. Hoja Informativa 2017 [Internet]. 2017; Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf
17. UNAIDS. HIV and Aging. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en.pdf
18. World Health Organisation (WHO). HIV/AIDS Surveillance in Europe 2017 [Internet]. 2017. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/20171127-Annual_HIV_Report_Cover%2BInner.pdf
19. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2016. Sistemas de información sobre nuevos diagnósticos de VIH registro nacional de casos de SIDA. 2017. Disponible en:

https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf

20. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 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 enero 2018). [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2016. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf

21. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293–299.

22. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV- 1- Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1387–1396.

23. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):583–589.

24. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.(Noviembre 2015). [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>

25. Antinori A, Johnson M, Moreno S, Yazdanpanah Y, Rockstroh JK. Report of a European Working Group on late presentation with HIV infection: Recommendations and regional variation. *Antivir Ther*. 2010;15 (1):31–35.

26. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *NEJM*. 2015;373(9):795–807.

27. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA. et al. Randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;75:211-218.
28. Van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F. et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS medicine.* 2004;1 (19): 64-74.
29. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet.* 2011;378:238-246.
30. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378:229-237.
31. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials.* 2013;14:81-91.
32. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS.* 2014;28:989-997.
33. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;358:2095-2106.
34. Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin

capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *Med Gen Med.* 2006;8:36.

35. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez A, Liao Q, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and lamivudine Documento de consenso de GeSida/PNS sobre TAR (enero 2018) combined with efavirenz, amprenavir/ritonavir, or stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:284-292.

36. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63:77-85.

37. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naïve patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015;70:515-519.

38. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med.* 2013;14:49-59.

39. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud H, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: A randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med.* 2014;161:461-471.

40. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet.* 2014;383:2222-2231.

41. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus

emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis.* 2013;208:32-39.

42. Eron J, Orkin C, Gallant J, Molina JM, Negredo E, Antinori A. et al. Week 48 results of AMBER: A Phase 3, randomised, double-blind trial in antiretroviral treatment-naïve HIV-1-infected adults to evaluate the efficacy and safety of the once-daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) versus darunavir/ cobicistat plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate. 16th European AIDS Conference, October 25-27, 2017, Milan, Italy. Abstract PS8/2.

43. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384:1942-1951.

44. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *The lancet HIV.* 2017;4:486-494.

45. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, Dejesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine /tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/ tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;65:118-120.

46. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med.* 2017;18:56-63.

47. Peñafiel J, de Lazzari E, Padilla M , Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1752-1759.

48. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *The lancet HIV*. 2016;3:510-520.
49. Afani A. Update on HIV / AIDS II: Clinical presentation, treatment, and prevention. *Medwave* 2007;7(11): 2539.
50. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Nov 2015.
51. Circular 8/91, de 23 de abril de 1991, del Insalud. Dispensación de medicamentos en enfermos hemofílicos HIV positivos y afectados de fibrosis quística por los servicios de farmacia hospitalarios.
52. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documento de Consenso de GESIDA y del Plan Nacional sobre el Sida. Madrid 2003.
53. Estudio sociosanitario, antropológico y prospectivo DELPHI. Infección por VIH y cumplimiento del tratamiento antirretroviral en España (PACTA). GESIDA y SEFH. 1999.
54. Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC, et al. Reasons for modification and discontinuation of antirretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS*. 2001;15: 185-194.
55. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251–260.
56. 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; 371:1417-1426.

57. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749–763.
58. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER (2014) Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 57–65.
59. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAM*. 2005; 293: 1348–1358.
60. 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.
61. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIVPositive Patients. *Ann Pharmacother*. 2013; 47:1429-1439.
62. Baldominos G, Castillo I. Recomendaciones para el desarrollo de Atención Farmacéutica a pacientes externos. Comisión de normas y procedimientos de la SEFH, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2002.
63. Codina C, Delgado O. Recomendaciones para desarrollar un programa de atención farmacéutica al paciente VIH.
64. Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L; en representación del Grupo VIH de la SEFH. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp*. 2008;32(3):170-177.
65. 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. *Farm Hosp*. 2014;38(2):89-99.
66. Morillo Verdugo R, Sáez de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: mirar profundo, mirar lejos. *Farm Hosp*. 2015;39(4):189-191.

67. Morillo Verdugo R, Serrano López de las Hazas; en representación del Grupo de Atención Farmacéutica al paciente VIH de la SEFH. Una década del grupo VIH-SEFH: evaluando el progreso, identificando obstáculos y renovando el compromiso. *Farm Hosp.* 2010;34(5):215-217.
68. Diseño y adaptación del Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VHC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Junio 2015.
69. Miguel Ángel Calleja Hernández. Ramón Morillo Verdugo. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria ISBN: 978-84-608-6548-3.
70. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes con VIH+. *Revista Multidisciplinar de Sida.* 2015;1; 1-13.
71. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28:113-120.
72. Conthe P, Márquez Contreras E, Aliaga Pérez A, Barragán García B, Fernández de Cano Martín MN, González Jurado M, et al. Treatment compliance in chronic illness: current situation and future perspectives. *Rev Clin Esp.* 2014;214:336-344.
73. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA.* 2005;294:716-724.
74. Tjia J, Velten SJ, Parsons C, Valluri S, Briesacher BA. Studies to reduce unnecessary medication use in frail older adults: a systematic review. *Drugs Aging* 2013;30:285-307.
75. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care.* 2013;51(3):11-21.
76. Adams AJ, Stolpe SF. Defining and measuring primary medication nonadherence: development of a quality measure. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(5):516-523.
77. Gellad WF, Grenard J, McGlynn EA. A review of barriers to medication adherence. A framework for driving policy options. Santa Monica: RAND Corporation; 2009.

78. Lima V, Harrigan R, Bangsberg D, Hogg R, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):529-536.
79. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé J, Cayla J. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(1):105–110.
80. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. et al. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. *JAMA*. 2013;309:1397–1405
81. Guidei S, Simone M, Salow M, Zimmerman K, Paquin A, Skarf L, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs and Aging*. 2013;30(10):809–819.
82. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta M, Ravasio L, Longis P, et al. Self-reported symptoms and medication side effect influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:445–449.
83. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman O, Spinewine A. Antiretroviral therapy adherence and drug–drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012;26 (1):39–53.
84. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon S, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*. 2004;18 (1):19–25.
85. Pardi G, Nunes M, Preto R, Canassa P, Correia D. Profile of adherence to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):301–303.
86. Ettenhofer M, Hinkin C, Castellon S, Durvasula R, Ulman J, Lam M, et al. Aging, Neurocognition, and Medication Adherence in HIV Infection. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(4):281–290.

87. Becker BW, Thames AD, Woo E, Castellon SA, Hinkin CH. Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. *AIDS Behav.* 2011;15(8):1888–94.
88. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. *AIDS Patient Care ST.* 2016;30(1):11-17.
89. Claborn K, Meier E, Miller M, Leffingwell T. A systematic review of treatment fatigue among HIV-infected patients prescribed antiretroviral therapy. *Psychol Heal Med.* 2015;20(3):225–265.
90. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to Anti-HIV Therapy and the Outcome of Treatment. *Ann Intern Med.* 2000;133(1):21–30.
91. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):158–163.
92. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinl Ther.* 1999;21(6):1074–1090.
93. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(5): 331–342.
94. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care.* 2002; 40(9): 794–811.
95. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother.* 2004; 38(2):303–312.
96. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair KV, Saseen JJ, Vande Griend JP, Vu SP, Hirsch JD. Régimen de medicación a nivel de paciente Complejidad en poblaciones con enfermedades crónicas. *Clin Ther.* 2013; 35 (4): 385-

398. doi: pii: S0149-2918 (13) 00075-1. 10.1016 / j.clinthera.2013.02.019. PMID: 23541707

97. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc.* 2011; 51(1): 90–94.

98. Nguyen TM, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Brit J Pharmacol.* 2014; 77(3): 427–445.

99. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008; 10(5):348–354.

100. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns.* 1999; 37(2):113–124.

101. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation.* 2009; 119(23): 3028–3035.

102. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med.* 2006;7:156–162.

103. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and implicit bias for HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36:808–816.

104. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit *Am J Health-Syst Pharm.* 2011; 68:1148-1152.

105. Patel CH, Zimmerman KM, Fonda JR, Linsky A. Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(7): 534–540.

106. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index: a novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(5):535-544. Disponible en:

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

107. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013; 35(4):385-398.
108. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, et al. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(3):499-505.
109. Ekwunife OI, Ore C, Ubaka CM. Concurrent use of complementary and alternative medicine with antiretroviral therapy reduces adherence to HIV medications. *Int J Pharm Pract*. 2012;20(5):340-343.
110. Advinha AM, de Oliveira-Martins S, Mateus V, Pajote SG, Lopes MJ. Medication regimen complexity in institutionalized elderly people in an aging society. *Int J Clin Pharm* 2014; 36(4): 750-756.
111. Martin M, Del Cacho E, Codina C, et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008; 24(10):1263-1268.
112. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients with HIV. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun 17; 48(9): 1129–1137.
113. D’Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):416-423.
114. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al, and the HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(1):123-137.
115. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9483):378-384.

116. Hogg R, Lima V, Sterne JA, et al, and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-299.
117. Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med*. 2006;7(8):549-557.
118. Stoff DM, Khalsa JH, Monjan A, Portegies P. Introduction: HIV/AIDS and aging. *AIDS*. 2004;18(1):1-2.
119. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, et al, and the Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130-1139.
120. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, et al, and the Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15(3):413-423.
121. Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23(5):386-395.
122. Ammassari A, Trotta MP, Murri R, et al, and the AdCoNa Study Group. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(3):123-127.
123. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000;133(1):21-30.
124. Sangarlangkarn A, Appelbaum JS. Caring for Older Adults with the Human Immunodeficiency Virus. *J Am Geriatr Soc*. 2016 Nov;64(11):2322-2329.
125. Tsai KT, Chen JH, Wen CJ, et al. Medication adherence among geriatric outpatients prescribed multiple medications. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(1):61-68.

126. Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. GEEMA Study Group Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16:605-613.
127. Ollero M, Álvarez TM, Barón FB Bernabeu M, Codina A, Fernández A et al. 2ª Edición. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2007. Disponible en: Salud. Andalucía 2007. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/pluri.pdf>
128. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*.1986; 24(1):67-74.
129. Hosmer, D. W.; Lemeshow, S, May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modeling of Time to Event Data*. New York. John Wiley and Sons, 2008.
130. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2017. Análisis de la evolución 2002-2017. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología-Plan Nacional sobre el Sida. Madrid. 2018 Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/pdf_sida/Informe_Encuesta_hospitalaria_2017_def.pdf
131. Haberl A, Johnson M, Dominguez S, Miralles C, Monforte ADA, Anderson J. The need for data on women living with HIV in Europe. *Antivir Ther*. 2013;18(2):1–10.
132. Delaugerre C, Ghosn J, Lacombe JM, Pialoux G, Cuzin L, Launay O, et al. Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):463–472.
133. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. 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 enero 2014). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>

134. Cardoso SW, Grinsztejn B, Velasque L, et al. Incidence of modifying or discontinuing first HAART regimen and its determinants in a cohort of HIV-infected patients from Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26:865–74.6.
135. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. *Geriatrics*. 2008;63:6–12.28.
136. Cordery DV, Cooper DA. Optimal antiretroviral therapy for aging. *Sex Health*. 2011;8:534–40.29.
137. Clifford DB, Evans S, Yang Y, Acosta EP, Goodkin K, Tashima K, et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med*. 2005;143:714–21.
138. Domingo P, Lozano F. Manejo de la toxicidad por fármacos antirretrovirales. *Enferm Infecc Mibrobiol Clin*. 2011;29(7):535-544.
139. Domingo P, Knobel H, Guierrez F, Barril G, Fulladosa X. Valoración y manejo de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1: Una revisión práctica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:185–98.
140. Silva Torres T, Wagner Cardoso S, Velasque LS, Veloso VG, Grinsztejn B. Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antiretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age. *Braz J Infect Dis*. 2014;18(1):34-41.
141. Launay O, van der Vliet D, Rosenberg AR, Michel ML, Piroth L, Rey D, et al. ANRS HB03 VIHvac-B Trial. Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1432-40.
142. Greene M, Steinman M, McNicholl I, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):447–53
143. Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616–31

144. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: Medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2107–11.
145. Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV Infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2013;173(8):614–22
146. Ortego C, Huedo-Medina TB, Vejo J, Llorca FJ. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gac Sanit.* 2011;25(4):282–9
147. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): A metaanalysis. *AIDS Behav.* 2011;15(7):1381–96.
148. Ventura Cerdá J, Martín Conde M, Morillo Verdugo R, Yébenes Cortés M, Casado Gómez M. Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study. *Farm Hosp.* 2014;38(4):291–9.
149. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortes MA, Sanchez-Rubio J, Gimeno-Gracia M, Martinez-Sesmero JM. Prevalence and pharmacotherapeutic complexity of polypharmacy in hiv+ patients in spain: point study . *Eur J Hosp Pharm* 2018;25:249-250.
150. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20(8): 844–850. doi:10.18553/jmcp.2014.20.8.844
151. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Influence of treatment complexity on adherence and incidence of blips in HIV/HCV coinfectd patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015;21(2):153–157. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.2.153
152. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. 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 enero 2013) Citado el día 18 de febrero de 2017. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcyr2013-TAR-adulto.pdf>

153. Clifford DB, Evans S, Yang Y et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005;143(1):714–721.

154. EPAR Triumeq® European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) [Internet]. [citado 18 de Febrero de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002754/WC500175597.pdf

155. Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, Arribas JR, Wohl DA, Rieger A, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naïve adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. *AIDS* 2016; 30(2):251-9.

156. Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Antorini A, Bonora S, d'Arminio Monforte A, et al. Less drug regimens and PI/r-based strategies in HIV infection: focus on best practices using the HIVpatient's journey methodology. *New Microbiol* 2014; 37(2):163-75.

157. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011; 171(9):814-22.

158. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication Regimen Complexity and Polypharmacy as Factors Associated With All-Cause Mortality in Older People: A Population-Based Cohort Study. *Ann Pharmacother.* 2016; 50(2): 89–95.

159. Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28:124–131.

160. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care*. 2000; 12:387–398.
161. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimaraes MD. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad Saude Publica*. 2011; 27(Suppl 1):67-78.
162. Gutierrez EB, Sartori AM, Schmidt AL, et al. Measuring adherence to antiretroviral treatment: the role of pharmacy records of drug withdrawals. *AIDS Behav*. 2012; 16(6):1482-1490.

8. ANEXOS

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

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

		Deterioro cognitivo:	Leve deterioro cognitivo	1
		(4)	Deterioro cognitivo	2
		<i>Cuestionario de Pfeiffer⁽⁴⁾</i>	Importante deterioro cognitivo	4
		<i>* A modo informativo se registrará la puntuación del Cuestionario de Pfeiffer</i>		
	Dependencia funcional: <i>Índice de Katz (Categorías C-G y otros)⁽⁵⁾</i>	2		
	Factores relacionados con el trato paciente profesional⁽⁶⁾	El paciente ha mostrado en los últimos 6 meses desconfianza, hostilidad, vergüenza, temor e. adv., baja percepción de autoeficacia, insatisfacción con la At. Sanitaria, bajo grado de conocimiento enf/tto, incompreensión del tto o barrera idiomática.	2	
	Soporte social y condiciones socioeconómicas⁽⁷⁾	Paciente sin domicilio fijo o sin soporte social o familiar (teniendo o no dependencia funcional) o con condiciones socioeconómicas que pueden provocar que no mantenga o se administre el medicamento en las condiciones de salubridad y conservación adecuadas o mantenimiento de condiciones de vida saludables (alimentación, etc.)	3	
Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios	Pluripatología/ comorbilidades⁽⁸⁾	El paciente presenta dos o más enfermedades crónicas con especial complejidad o comorbilidad: <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad CV - HTA - DM - Síndrome metabólico - Cirrosis hepática - Enfermedad renal crónica - Deterioro neurocognitivo - Osteoporosis y fracturas óseas - Bronquitis crónica - Tumores no definitorios de SIDA - Fragilidad <i>* A modo informativo se registrarán las manifestaciones extrahepáticas, tanto si están incluidas en el listado anterior o no</i>	3	
	Coinfección <i>*A modo informativo registrará si el paciente tiene coinfección con VHB</i>	VHC SIN tratamiento	2	
		VHC CON tratamiento	4	

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

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

Definición de superíndices.

Referencia 1. Nivel educativo.

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

Referencia 2. Consumo alcohólico de riesgo.

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

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

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

Referencia 3. Desórdenes mentales.

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

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

Fuentes:

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

b) Díez-Quevedo C. et al. Validation and Utility of the Patient Health Questionnaire in Diagnosing Mental Disorders in 1003 General Hospital Spanish Inpatients. Psychosom Med. 2001;63(4):679-86.

c) <http://www.communitycarenc.com/media/tool-resource-files/phq-9-screening-and-diagnosis-spanish.pdf>

Referencia 4. Deterioro cognitivo.

(4) Utilización del cuestionario de Pfeiffer.

Referencia 5. Dependencia funcional.

(5) Utilización del cuestionario índice de Katz.

(6) *Fuente 4 y 5:* cuestionario de Pfeiffer y cuestionario índice de Katz: Programa de atención a enfermos crónicos dependientes. Escalas de valoración funcional y cognitiva.

<http://www.aragon.es/estaticos/ImportFiles/09/docs/Ciudadano/InformacionEstadisticaSanitaria/InformacionSanitaria/ANEXO+IX+ESCALA+DE+VALORACION+Y+COGNITIVA.PDF>

Referencia 6. Soporte social y condiciones socioeconómicas.

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

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

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

Fuentes:

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

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

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

Referencia 8. Pluripatología/ comorbilidades.

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

- Enfermedad CV.
- HTA.
- DM.
- Síndrome metabólico.
- Cirrosis hepática.
- Enfermedad renal crónica.

- Deterioro neurocognitivo.
- Osteoporosis y fracturas óseas.
- Bronquitis crónica.
- Tumores no definitorios de SIDA.
- Fragilidad.

Fuentes:

a) Tseng A. et al. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV Positive Patients. *Annals of Pharmacotherapy* 47(11) 1429–1439.

b) Schouten J. et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis.* (2014) 59 (12): 1787-1797 first published online September 2, 2014.

c) Ollero M, Álvarez TM, Barón FB, Bernabeu M, Codina A, Fernández A, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención al Paciente Pluripatológico. 2ª Ed. Sevilla: Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2007. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/pluri.pdf>

d) Vicente Estrada. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Comorbilidades en el paciente VIH. Presente y futuro de la asistencia al paciente VIH. Jornadas 2014 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas, Madrid 24 y 25 abril 2014.

Referencia 9. Situación analítica/VACS.

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

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

Fuentes:

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

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

c) <http://www.vacohort.org/welcome/vacsindexinfo.aspx>

Referencia 10. Riesgo de mortalidad cardiovascular aterosclerótica.

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

Tabla de riesgo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation): estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total del suero y el tabaquismo actual. HeartScore® es la versión electrónica e interactiva de esta tabla. Herramienta disponible en (es necesario registrarse):

<https://escol.escardio.org/HeartScore3/Login.aspx?ReturnUrl=/HeartScore3/default.aspx?model=spain-castillan&model=spaincastillan>

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

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

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

Referencia 12. Polimedición.

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

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

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

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

Grupos terapéuticos:

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

Medicamentos específicos:

- Amiodarona/dronedarona.

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

Referencia 14. Interacciones del tratamiento.

(14) Interacciones:

- 1) Emplear la aplicación de la Universidad de Liverpool: <http://www.hiv-druginteractions.org/Interactions.aspx>
- 2) Otras bases de datos sobre interacciones: Lexicomp, Micromedex o Medscape.
- 3) Emplear la vía de metabolización del fármaco.

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

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

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

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

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

Referencia 17. Índice de complejidad del TAR.

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

Fuentes:

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

b) The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. Am J Health-Syst Pharm.
2011;
68:1148-52.

9. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS DOCTORAL.

9.1 Comunicaciones a Congresos Nacionales:

63 Congreso SEFH: Identificación del índice de Complejidad como factor asociado a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes HIV+. Manzano García M, Robustillo Cortés A, Guzmán Ramos MI, Díaz-Acedo R, Almeida-González CA, Morillo-Verdugo R.

Jornadas 2016 de Actualización en Atención Farmacéutica al Paciente con Patologías Víricas. Actualización del tratamiento antirretroviral por toxicidad en pacientes VIH+ estratificados por edad. Manzano García MM, Robustillo Cortés A, Cantudo Cuenca R, Borrego Izquierdo Y, Moirillo Verdugo R.

62 Congreso SEFH 2017. Relación entre adherencia al tratamiento antirretroviral y adherencia al tratamiento concomitante en pacientes VIH+. Manzano García M, Robustillo Cortés A, Haro Márquez CA, Serrano Giménez R, Cantillana Suárez MDG, Guzmán Ramos MI, Almeida González CV, Morillo Verdugo R.

62 Congreso SEFH 2017. Relación entre índice de complejidad del tratamiento antirretroviral y adherencia en pacientes VIH positivos. Manzano García M, Robustillo Cortés A, Guzmán Ramos MI, Haro Márquez CA, Cantillana Suárez MDG, Serrano Giménez R, Almeida González CV, Morillo Verdugo R.

IX Congreso GESIDA 2017. Relación entre la adherencia e índice de complejidad del tratamiento antirretroviral y la situación de su tratamiento en el paciente VIH+. Manzano García M, Robustillo Cortés A, Almeida González CV, Morillo Verdugo R.

9.2 Comunicaciones a Congresos Regionales:

XV Congreso SAFH 2018. Identificación del índice de Complejidad como factor asociado a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes HIV+. Manzano García M, Robustillo Cortés A, Guzmán Ramos MI, Díaz-Acedo R, Almeida-González CA, Morillo-Verdugo R.

XIV Congreso SAFH 2017. Evolución del índice de complejidad del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH positivos de una cohorte de práctica clínica real.

Manzano García MM, Serrano Gimenez R, Robustillo Cortés A, Guzmán Ramos MI, Haro Márquez C, Morillo Verdugo R.

XIV Congreso SAFH 2017. Tasa de incidencia de modificación por toxicidad del tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ de edad avanzada. Manzano García MM, Robustillo Cortés A, Morillo Verdugo R, Guzmán Ramos MI, Haro Márquez C, Cantillana Suárez MG.

XIII Congreso SAFH 2016. Modificación del tratamiento antiretroviral por toxicidad en pacientes VIH positivos. Manzano García MM, Cantudo Cuenca R, Robustillo Cortés A, Tristancho Perez A, Haro Márquez C, Morillo Verdugo R.

9.3 Publicaciones.

- Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés A, Almeida-González CV y Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in Hiv+Patients. *Ann Pharmacother.* 2018; 1:1-6.
- Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Almeida-González CV y Morillo-Verdugo R. Evolución del Índice de Complejidad de la Terapia Antirretroviral en Paciente VIH+ en una cohorte de práctica clínica real. *Revista Española de Quimioterapia* 2017 30(6) 429-435.
- Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Cantudo-Cuenca R, Borrego-Izquierdo Y, Almeida-González CV y Morillo-Verdugo R. Incidence of discontinuation or modification of antirretroviral therapy due to toxicity of treatment stratified by age. *European Journal of clinical pharmacy.* 2017; 19 (1): 16-23.