



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Análisis de la Complejidad Farmacoterapéutica
y la Necesidad Potencial de Desprescripción
en Pacientes con Infección por el VIH**

D^a María Onteniente Candela

2019



ANÁLISIS DE LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA Y LA NECESIDAD POTENCIAL DE DESPRESCRIPCIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Tesis para optar al grado de Doctor

Presentada por

MARÍA ONTENIENTE CANDELA

Dirigida por:

**Dr. Dña. Elena Urbieto Sanz
Prof. Dr. D. Carles Iniesta Navalón
Prof. Dr. D. Juan José Gascón Cánovas**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA
Programa de Doctorado de
Facultad de Medicina**

Murcia 2019

*“Una vez que la tormenta termine, no recordarás cómo lo lograste, cómo sobreviviste.
Ni siquiera estarás seguro de si la tormenta ha terminado realmente.
Pero una cosa sí es segura:
Cuando salgas de esa tormenta, no serás la misma persona que entró en ella.”*

Haruki Murakami

AGRADECIMIENTOS

Las primeras palabras de agradecimiento van dirigidas a mis directores, los doctores Juan José Gascón, Elena Urbieto y Carles Iniesta, por su dedicación y disposición plena a este trabajo.

Elena y Carles, no he conocido personas que demuestren una pasión por su trabajo como la vuestra. Sois referentes, no sólo para mí, y creo que el resto de los farmacéuticos que han pasado por el servicio estarán de acuerdo conmigo. Gracias por darme ese empujón necesario en los momentos de debilidad (que han sido muchos) y compartir conmigo la inquietud por la investigación y la búsqueda continua de nuevos objetivos, por muy ambiciosos que parezcan.

Al Hospital Reina Sofía, a la Unidad de Enfermedades Infecciosas y, en especial, a todo el Servicio de Farmacia, el que ha sido mi segunda casa desde el 2014. A María, que, además de conseguir que el servicio brille, siempre tiene una palabra bonita que dedicarte. Al personal auxiliar, sobre todo de Pacientes Externos y, en especial, a Bermu, por sus consejos con los pacientes, a Gomariz, la persona con más vitalidad y optimismo que he conocido, y a Conchi, por sus abrazos “chillaos” y sus apretones, que vienen tan bien para levantar el ánimo. Al personal administrativo y a enfermería, y, como no, a mi Pepa, que me acogió como “su cría” desde el minuto cero.

A mis resis mayores y pequeños. Celia, gracias a ti conocí el mundo de la desprescripción cuando sólo era R1 y aquí estoy, con una tesis doctoral sobre ella. A Abel... sólo puedo decirte que no cambies nunca porque eres único. A Maite, mi pequeña, que además de compañera es, ante todo, amiga. A Nacho, que puso su granito de arena de forma totalmente desinteresada para que pudiese terminar el trabajo a tiempo. Y a Carmen, mi “co-doctoranda”, has sido mi guía, mi apoyo, mi consejera, de no ser por ti estaría perdida entre el T-10 y el T-20. GRACIAS EN MAYÚSCULAS.

A los farmacéuticos adjuntos, los que están y los que han pasado. A Lorena, por sus consejos tanto a nivel profesional como a nivel personal (ser la primera residente del Reina es lo que tiene). A María, por dejarme invadir su espacio a pesar de tener la sala de espera colapsada. A Juanmi, que, además de irradiar conocimiento y sabiduría, ha puesto el punto de humor a todos estos años en el Reina Sofía. Y a Juanjo, por soportarme en los momentos de bajón, darme siempre palabras de ánimo y ponerle la nota musical al Servicio.

A Ana, esa persona que me ha acompañado desde que tengo uso de razón, a la que le dedico menos tiempo del que se merece, y, a pesar de todo, siempre está ahí cuando se la necesita. Una amiga de cap a peus; t'estime.

A mi familia. A mis padres, porque si he llegado a ser la persona que soy ahora mismo es gracias a ellos, por inculcarme sus valores y enseñarme que la vida es una carrera de fondo en la que, además, hay obstáculos que pueden resolverse con esfuerzo, constancia y siempre con el apoyo de la gente que te quiere. Y a mi hermana, mi persona complementaria. Gracias por escucharme siempre y por ser como eres. Estoy muy orgullosa de ti.

A mi otra mitad, a Javier. Por aguantar la tormenta de sentimientos que puedo llegar a ser en determinados momentos y saber aportar la calma que me permite seguir. Porque el tiempo invertido en este trabajo ha sido sacrificando el nuestro, ese que, por la distancia, es tan escaso. No hay palabras suficientes para expresar todo lo que tengo que agradecerte. Gracias por estar ahí siempre.

Y como no, a los protagonistas de este trabajo, al fin último y el motor de nuestra profesión, los pacientes. Gracias por la confianza depositada en mí.

RESUMEN

Introducción

Los avances en el tratamiento antirretroviral han convertido la infección por el VIH en una enfermedad crónica con una esperanza de vida similar a la de la población general. El paciente VIH, además, experimenta un estado inflamatorio crónico que tiene como consecuencia el envejecimiento prematuro y la aparición de enfermedades típicamente asociadas a la edad mucho antes que en la población general. Esto ha llevado a un cambio en el perfil de esta población, más envejecida y con una elevada complejidad farmacoterapéutica, que aumenta el riesgo de aparición de problemas relacionados con la medicación que se deben afrontar, y que previamente debemos identificar.

Objetivos

Evaluar el grado de envejecimiento, el perfil de comorbilidades, la prevalencia de pluripatología y la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH atendidos en la Consulta de Atención Farmacéutica del hospital de referencia de un área de salud.

Analizar la necesidad de optimización y/o desprescripción de la terapia no antirretroviral e identificar los factores asociados a presentar fármacos susceptibles de intervención en el tratamiento crónico.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo transversal desarrollado en dos fases. En la primera fase se formó un grupo multidisciplinar para la elaboración de un listado de fármacos susceptibles de una posible desprescripción para la optimización de la terapia crónica en nuestro grupo de población a partir de las herramientas publicadas en la bibliografía.

En la segunda fase, se realizó una entrevista clínica al paciente para obtener la historia farmacoterapéutica completa y el perfil de comorbilidades, y se administraron los cuestionarios SMAQ y PATD para determinar la adherencia y la predisposición a retirar alguno de los fármacos prescritos, respectivamente. A partir de los datos obtenidos, se realizó la revisión completa de la farmacoterapia y la situación clínica del paciente con el objetivo de identificar los fármacos que serían considerados candidatos a una posible desprescripción, en base a los criterios de la herramienta elaborada en la fase 1 del estudio.

Resultados

Se incluyeron 210 pacientes (76,7% hombres, con una mediana de edad de 51 años [RIQ: 42-56]), de los cuales el 57,6% eran mayores de 50 años. El 48,6% de la población tenía entre 50 y 65 años. La mediana de comorbilidades fue de 2 por paciente (RIQ: 1-4) y el 60% presentaba

pluripatología (≥ 2 patologías crónicas). Se observaron diferencias significativas en cuanto a edad y pluripatología; más del 70% los pacientes mayores de 50 años eran pluripatológicos frente al 38% en los más jóvenes ($p < 0,001$). Las comorbilidades más prevalentes fueron el déficit de vitamina D (27,6%), la dislipemia (26,2%) y los trastornos relacionados con el estado de ánimo (24,3%). El 45,7% de los pacientes estaba polimedicado (≥ 6 fármacos concomitantes) y el 12,4% presentaba “polifarmacia mayor” (≥ 11 fármacos), con una mediana de 5 principios activos (RIQ: 3-8) por paciente. La mediana del índice de complejidad fue de 9 (RIQ: 5,5 – 16,7) y el 43,8% presentaban una puntuación ≥ 11 . Los grupos terapéuticos más prescritos fueron la vitamina D y análogos (31,4%), benzodiazepinas (26,2%) e IBP (22,9%). Se asoció la edad de forma estadísticamente significativa tanto con presentar pluripatología como polifarmacia ($p < 0,01$). Se identificaron fármacos susceptibles de desprescripción en el 41,4% de los pacientes. Los grupos terapéuticos más implicados fueron las benzodiazepinas y los IBP. En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados a presentar algún fármaco susceptible de desprescripción, fueron la polifarmacia (OR: 7,26 [IC95%: 3,58-14,70]), los trastornos relacionados con el estado de ánimo (OR: 5,76 [IC95%: 2,31-13,81]) y las enfermedades musculoesqueléticas (OR: 3,40 [IC95%: 1,04-11,05]). Según el cuestionario PATD, al 72,4% de los pacientes le gustaría reducir la cantidad de medicamentos que toman, y el 62,9% vería bien que el farmacéutico suspendiese uno o más de sus medicamentos informando al médico de su evolución.

Conclusiones

Nuestros resultados demuestran que la población infectada por el VIH de nuestra Área de Salud está envejecida y presenta una elevada carga tanto de morbilidad como de polifarmacia, fundamentalmente a expensas de la terapia no antirretroviral. Además, el elevado número de medicamentos identificados como candidatos a desprescripción u optimización y su relación con la polifarmacia refuerzan la necesidad de una intervención coordinada en esta población.

ABSTRACT

Introduction

Improvements in antiretroviral treatment (ART) have transform HIV infection into a chronic disease with an expected lifespan close to or the same as those for the uninfected population. People living with HIV (PLWH), moreover, experience a chronic inflammation state that results in premature aging and the appearance of age-related conditions earlier than in the general population. This has led to a change in the profile of this population, older and with a high pharmacotherapeutic complexity, which increases the risk of drug-related problems that must be addressed, and which we must previously identify.

Objective

To assess the prevalence of aging and to determine the profile of comorbidities, the prevalence of multipathology and the pharmacotherapeutic complexity in PLWH attended in the Pharmaceutical Care Consultation of the reference hospital of a health area.

To analyze the need for optimization and/or deprescription of non-ART therapy and to identify the factors associated with presenting drugs susceptible to intervention in chronic treatment.

Patients and methods

Transversal descriptive study, developed in two phases. In the first phase, a multidisciplinary group was formed for the preparation of a list of drugs susceptible to a possible deprescription for the optimization of chronic therapy in our population from the tools published in the literature.

In the second phase, a clinical interview was conducted to obtain the complete pharmacotherapeutic history and the comorbidity profile. The SMAQ and PATD questionnaires were administered to determine the adherence and their feelings about stopping any of their prescribed drugs, respectively. Based on the data obtained, a complete review of the pharmacotherapy and the patient's clinical situation was carried out with the objective of identifying the drugs that would be considered candidates for a future deprescription, based on the criteria of the tool developed in the first phase of this study.

Results

We included 210 patients (76.7% males, with a median age of 51 years [RIQ: 42-56]), 57.6% of them were over 50 years old and 48.6% of the population was between 50 and 65 years old. The median of comorbidities was 2 per patient (RIQ: 1-4) and 60% were pluripathologic (≥ 2 chronic pathologies). The most prevalent comorbidities were vitamin D deficiency (27.6%),

dyslipidemia (26.2%) and mood-related disorders (24.3%). 45.7% of patients were polymedicated (≥ 6 concomitant drugs) and 12.4% had "higher polypharmacy" (≥ 11 drugs), with a median of 5 drugs (RIQ: 3-8) per patient. The median of complexity index was 9 (RIQ: 5.5 - 16.7) and 43.8% had a score ≥ 11 . The most prescribed therapeutic groups were vitamin D and analogs (31.4%), benzodiazepines (26.2%) and proton pump inhibitors (PPI) (22.9%). Both pluripathology and polypharmacy were significantly associated with increasing age ($p < 0.01$). We identified drugs susceptible to deprescription in 41.4% of patients. The most involved therapeutic groups were benzodiazepines and PPIs. In the multivariate analysis, the risk factors associated with presenting at least one drug susceptible to intervention were polypharmacy (OR: 7.26 [95% CI: 3.58-14.70]), mood-related disorders (OR: 5.76 [IC95%: 2.31-13.81]) and musculoskeletal diseases (OR: 3.40 [95% CI: 1.04-11.05]). According to the PATD questionnaire, 72.4% of patients would like to reduce the number of medications that they were currently taking, and 62.9% would agree that the pharmacist withdraw one or more of their medications informing the doctor of their evolution.

Conclusions

Our results demonstrate that PLWH of our health area is aging and presents a high burden of both morbidity and polypharmacy, mainly at the expense of non-antiretroviral therapy. In addition, the high number of drugs identified as candidates for deprescription or optimization and their relationship to polypharmacy reinforce the need for coordinated intervention in this population.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ANTECEDENTES Y SITUACION ACTUAL DE LA ENFERMEDAD.....	3
1.1.1. INFECCIÓN POR EL VIH: LA EVOLUCIÓN HACIA UNA ENFERMEDAD CRÓNICA.....	3
1.1.2. ENVEJECIMIENTO PREMATURO EN LA POBLACIÓN VIH+.....	8
1.1.2.1. Fisiología del envejecimiento y similitudes con la infección por el VIH.....	8
1.1.2.2. Comorbilidades relacionadas con la edad en pacientes con VIH.....	11
1.1.2.2.1. Síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.....	11
1.1.2.2.2. Enfermedades neuropsiquiátricas.....	12
1.1.2.2.3. Tumores no definitorios de SIDA.....	13
1.1.2.2.4. Enfermedad renal y ósea.....	13
1.1.2.2.5. Síndrome de fragilidad	14
1.1.2.3. Punto de corte de edad avanzada en el paciente VIH	14
1.2. DEFINICIONES Y MARCO CONCEPTUAL.....	14
1.2.1. CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO: PLURIPATOLOGÍA Y POLIFARMACIA... ..	14
1.2.2. POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA.....	15
1.2.3. CONSECUENCIAS DE LA POLIFARMACIA Y LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA.....	16
1.2.3.1. Efectos de la polifarmacia sobre la adherencia al tratamiento.....	17
1.2.3.2. Interacciones fármaco-fármaco.....	18
1.2.3.3. Polifarmacia y resultados negativos en salud.....	19
1.2.3.4. Otros efectos de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica.....	20
1.2.4. OPTIMIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA.....	20
1.2.4.1. Concepto de desprescripción.....	21
1.2.4.2. Estrategias de adecuación de la medicación.....	22
1.2.4.3. Estrategias de desprescripción de la medicación.....	26
1.2.4.4. El paciente como centro del proceso de desprescripción.....	28
1.3. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA ACTUAL.....	30
1.3.1. ENVEJECIMIENTO Y PERFIL DE COMORBILIDADES EN LA POBLACIÓN VIH.....	30
1.3.2. POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH....	35
1.3.3. EFECTOS DE LA POLIFARMACIA Y LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH.....	38
1.3.4. ADECUACIÓN Y DESPRESCRIPCIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN PACIENTES VIH.....	40
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	43

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	47
2.1. HIPÓTESIS DE NUESTRO ESTUDIO.....	49
2.1.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL.....	49
2.1.2. HIPÓTESIS OPERATIVAS.....	49
2.2. OBJETIVOS DE NUESTRO ESTUDIO.....	50
2.2.1. OBJETIVO GENERAL.....	50
2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	50
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	53
3.1. MARCO GENERAL DEL ESTUDIO.....	55
3.2. ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO.....	55
3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	56
3.3.1. TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO.....	56
3.3.2. FASES DEL ESTUDIO.....	56
3.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	57
3.4.1. POBLACIÓN DIANA.....	57
3.4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	57
3.4.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	57
3.4.4. TIPO DE MUESTREO.....	57
3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	58
3.5.1. VARIABLE PRINCIPAL.....	58
3.5.2. VARIABLES DE RESULTADO O DEPENDIENTES.....	58
3.5.2.1. Variables relativas a una posible desprescripción/optimización de la terapia.....	58
3.5.3. VARIABLES INDEPENDIENTES.....	58
3.5.3.1. Variables sociodemográficas del paciente.....	58
3.5.3.2. Variables clínicas relacionadas con la infección por el VIH.....	59
3.5.3.3. Variables clínicas relacionadas con patologías no-VIH.....	60
3.5.3.4. Variables relacionadas con la farmacoterapia.....	60
3.5.3.4.1. Variables relacionadas con el TAR.....	61
3.5.3.5. Variables administrativas y de gestión.....	62
3.5.3.6. Variables referidas a la especialidad farmacéutica.....	62
3.5.3.7. Variables relacionadas con la actitud y predisposición de los pacientes antes una posible desprescripción.....	63
3.6. RECOGIDA DE DATOS.....	64

3.6.1. FUENTES DE DATOS.....	64
3.6.2. INSTRUMENTOS PARA LA RECOGIDA DE DATOS.....	65
3.7. DESCRIPCIÓN DE LAS FASES DEL ESTUDIO.....	66
3.7.1. FASE 1 O DE DEFINICIÓN DE LOS FÁRMACOS Y LAS CONDICIONES DE DESPRESCRIPCIÓN.....	66
3.7.2. FASE 2 O DE ENTREVISTA CLÍNICA E IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON FÁRMACOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN.....	68
3.8. CONTROLES DE CALIDAD DE LOS DATOS RECOGIDOS.....	72
3.9. ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	74
3.9.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	75
3.9.1.1. Estudio descriptivo.....	75
3.9.1.2. Estudio inferencial.....	75
3.9.1.2.1. Análisis bivariante.....	75
3.9.1.2.2. Análisis estadístico para la determinación de los factores asociados a presentar al menos un fármaco candidato a desprescripción.....	77
3.9.1.2.3. Análisis estadístico para el desarrollo de la ecuación de predicción de presentar al menos un fármaco candidato a desprescripción de los pacientes VIH+.....	78
3.10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	79
3.10.1. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS DEL PACIENTE.....	79
3.10.2. HOJA DE INFORMACIÓN Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	80
3.10.3. APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	80
3.10.4. PUBLICACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	81
4. RESULTADOS.....	83
4.1. DEFINICIÓN DE LOS FÁRMACOS Y LAS CONDICIONES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL.....	85
4.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	89
4.2.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.....	89
4.2.1.1. Sexo y edad.....	89
4.2.1.2. Procedencia y hábitos tóxicos.....	92
4.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	93
4.2.2.1. Grupo de transmisión.....	93

4.2.2.2. Carga viral plasmática.....	94
4.2.2.3. Recuento de linfocitos-T CD4+.....	95
4.2.2.4. Estadio de la infección VIH según la clasificación CDC.....	97
4.2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	99
4.2.3.1. Perfil de pluripatología.....	99
4.2.3.2. Perfil de comorbilidades.....	100
4.2.3.3. Coinfección con VHC y VHB.....	102
4.3. PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO.....	104
4.3.1. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	104
4.3.1.1. Esquema de tratamiento antirretroviral.....	104
4.3.1.2. Carga terapéutica y comprimidos diarios del TAR.....	106
4.3.1.3. Índice de complejidad del TAR.....	106
4.3.1.4. Grado de satisfacción al TAR.....	107
4.3.1.5. Grado de adherencia al TAR.....	107
4.3.1.6. Relación entre adherencia y estado inmunológico.....	108
4.3.1.7. Relación entre adherencia y respuesta virológica al TAR.....	109
4.3.2. TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL.....	110
4.3.2.1. Número de principios activos y comprimidos diarios concomitantes al TAR.....	110
4.3.2.2. Grupos terapéuticos y principios activos más frecuentes.....	112
4.3.2.3. Medicamentos de Alto Riesgo en paciente crónico.....	113
4.3.2.4. Índice de complejidad de la terapia no antirretroviral.....	115
4.3.3. PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO GENERAL.....	116
4.3.3.1. Perfiles de polifarmacia: principios activos y comprimidos diarios.....	116
4.3.3.2. Índice de complejidad total.....	117
4.3.3.3. Riesgo de PRM.....	118
4.3.3.4. Relación entre polifarmacia y adherencia al TAR.....	119
4.3.3.5. Relación entre polifarmacia y el TAR.....	120
4.4. ACTITUD DE LOS PACIENTES ANTE SU FARMACOTERAPIA Y LA POSIBLE DESPRESCRIPCIÓN DE ALGUNO DE SUS FÁRMACOS CRÓNICOS.....	121
4.5. FÁRMACOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN EN LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL.....	124
4.5.1. PACIENTES CON ALGÚN FÁRMACO SUSCEPTIBLE DE DESPRESCRIPCIÓN.....	124

4.5.2. GRUPOS TERAPÉUTICOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN.....	125
4.5.3. PRINCIPIOS ACTIVOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN.....	126
4.5.4. ESCENARIOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN.....	128
4.5.5. TIPO DE INTERVENCIÓN RECOMENDADA.....	129
4.6. FACTORES ASOCIADOS A PRESENTAR FÁRMACOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN.....	130
4.6.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	130
4.6.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	132
4.6.2.1. Predicción del riesgo de presentar fármacos susceptibles de desprescripción/optimización en la terapia no antirretroviral.....	132
5. DISCUSIÓN.....	135
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	138
5.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	138
5.1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL VIH.....	139
5.1.2.1. Características clínicas.....	139
5.1.2.2. Adherencia al tratamiento antirretroviral.....	139
5.1.3. PERFIL DE COMORBILIDADES.....	141
5.2. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	144
5.2.1. MEDICACIÓN CONCOMITANTE AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.....	144
5.2.2. PERFIL DE POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA.....	145
5.2.3. CONSECUENCIAS DE LA POLIFARMACIA Y LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA.....	146
5.3. DESPRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS.....	147
5.3.1. FÁRMACOS CANDIDATOS A OPTIMIZACIÓN/DESPRESCRIPCIÓN.....	147
5.3.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PRESENTAR FÁRMACOS CANDIDATOS A DESPRESCRIPCIÓN.....	148
5.3.3. PREDISPOSICIÓN DE LOS PACIENTES ANTE UNA POSIBLE DESPRESCRIPCIÓN.....	150
5.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	151
5.5. CONSIDERACIONES FINALES.....	152
6. CONCLUSIONES.....	153

7. BIBLIOGRAFÍA.....	157
8. ANEXOS.....	171
Anexo 1. Criterios LESS-CHRON.....	173
Anexo 2. Cuestionario PATD.....	175
Anexo 3. Cuestionario SMAQ.....	176
Anexo 4. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos.....	177
Anexo 5. Hoja de recogida de la historia clínica y farmacoterapéutica.....	178
Anexo 6. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según las características de los pacientes.....	179
Anexo 7. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según los medicamentos prescritos.....	180
Anexo 8. Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH.....	181
Anexo 9. Herramienta MCRI para el cálculo del índice de complejidad farmacoterapéutica.....	182
Anexo 10. Aplicación “PREDICTOR”	183
Anexo 11. Cuaderno de Recogida de Datos.....	184
Anexo 12. Consentimiento informado.....	185
Anexo 13. Aprobación del CEI del HGURS.....	190
Anexo 14. Aprobación de la Dirección Médica del HGURS.....	191

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aprobación de antirretrovirales por la FDA desde 1987 hasta la actualidad.	4
Figura 2. Tasas de mortalidad por VIH y SIDA total y por sexos, 1981-2016.	5
Figura 3. Diagnóstico principal de las altas por fallecimiento de pacientes con infección por el VIH, 2000-2009.	5
Figura 4. Distribución de nuevos diagnósticos de infección por el VIH por año de diagnóstico y grupo de edad.	6
Figura 5. Evolución epidemiológica por edad de las personas que viven con VIH / SIDA en España.....	7
Figura 6. Evolución de los modelos de atención al paciente VIH desde el inicio de la epidemia.	8
Figura 7. Efecto de la infección por el VIH en el sistema inmune.	10
Figura 8. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por el VIH.	12
Figura 9. Consecuencias de la polifarmacia y la prescripción inadecuada	17
Figura 10. Principales fármacos sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) 3A4.....	19
Figura 11. Algoritmo para guiar la desprescripción propuesto por Scott et al.	22
Figura 12. Extracto de los criterios STOPPFrail	23
Figura 13. Fases comunes de los algoritmos de decisión "tipo poda".	24
Figura 14. Adaptación española del índice MAI.....	25
Figura 15. Algoritmo GP-GP	26
Figura 16. Algoritmo de desprescripción de benzodiazepinas y fármacos Z del CaDeN.....	27
Figura 17. Distribución del número de fármacos concomitantes (A) y comorbilidades (B) por rango de edad en el Swiss HIV Cohort Study	31
Figura 18. Resultados del <i>AGE_rIV Cohort Study</i>	32
Figura 19. Resultados de la cohorte de Ontario: prevalencia de multimorbilidad en mujeres según grupo de edad	33
Figura 20. Resultados de la Cohorte SAC: evolución de la carga posológica por tipo de fármaco	36
Figura 21. Mapa sanitario de la Región de Murcia.....	55
Figura 22. Consideración de adherencia o no adherencia según los resultados SMAQ + Registros de dispensación (RD).....	70

Figura 23. Escala de valoración del índice <i>kappa</i>	77
Figura 24. Histograma de la distribución de frecuencias de la variable edad.	90
Figura 25. Pirámide de distribución muestral por edad y sexo.....	91
Figura 26. Distribución por sexo de los grupos de edad.....	91
Figura 27. Hábitos tóxicos de la población de estudio	92
Figura 28. Grupos de transmisión de la infección por el virus del VIH.....	93
Figura 29. Carga viral plasmática.....	95
Figura 30. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ en la última analítica previa a la entrevista	95
Figura 31. Estadio de la infección VIH de los pacientes según la clasificación CDC	97
Figura 32. Distribución del número de comorbilidades según sexo.	99
Figura 33. Distribución del número de comorbilidades según edad.....	99
Figura 34. Enfermedades crónicas distintas al VIH más prevalentes en la población de estudio.	100
Figura 35. Estado de la infección por el virus de la hepatitis C.....	102
Figura 36. Esquemas TAR en los pacientes del estudio.....	104
Figura 37. Distribución del Índice de Complejidad del TAR según la puntuación MRCI.....	106
Figura 38. Distribución del número de medicamentos concomitantes según sexo.	111
Figura 39. Distribución del número de medicamentos concomitantes según edad.....	111
Figura 40. Grupos terapéuticos más frecuentes en el tratamiento crónico de los pacientes de estudio	112
Figura 41. Principios activos más frecuentes en el tratamiento crónico de los pacientes de estudio	113
Figura 42. Tipos de MAR prescritos.....	114
Figura 43. Distribución del Índice de Complejidad de la terapia no antirretroviral según la puntuación MRCI	115
Figura 44. Prevalencia de polifarmacia en la población de estudio	116
Figura 45. Distribución del Índice de Complejidad total según la puntuación MRCI	118
Figura 46. Número de fármacos candidatos a desprescripción por paciente	125

Figura 47. Diagrama de Pareto de los grupos terapéuticos más frecuentemente identificados como susceptibles de desprescripción 125

Figura 48. Diagrama de Pareto de los principios activos más frecuentemente identificados como susceptibles de desprescripción 126

Figura 49. Distribución de los tipos de intervención recomendadas 129

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios de desprescripción/optimización de la terapia no antirretroviral HGURS	87
Tabla 2. Características sociodemográficas. Sexo y edad.....	89
Tabla 3. Pruebas de normalidad para la variable <i>Edad</i>	90
Tabla 4. Distribución del consumo de tóxicos según sexo	92
Tabla 5. Distribución del consumo de tóxicos según edad.....	93
Tabla 6. Distribución de las vías de transmisión según sexo	94
Tabla 7. Distribución de las vías de transmisión según edad.....	94
Tabla 8. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+	96
Tabla 9. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ según sexo	96
Tabla 10. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ según edad.....	96
Tabla 11. Clasificación CDC según sexo	97
Tabla 12. Clasificación CDC según edad	98
Tabla 13. Número de comorbilidades por paciente.....	99
Tabla 14. Distribución de comorbilidades según sexo	101
Tabla 15. Distribución de comorbilidades según edad.....	102
Tabla 16. Coinfección VHC y VHB según sexo	103
Tabla 17. Coinfección VHC y VHB según edad	103
Tabla 18. Composición del TAR.....	105
Tabla 19. Carga terapéutica y comprimidos diarios del TAR	106
Tabla 20. Grado de satisfacción de los pacientes con su TAR.....	107
Tabla 21. Coincidencia de resultados cuestionario SMAQ-Registro de dispensaciones	107
Tabla 22. Adherencia según sexo.....	108
Tabla 23. Adherencia según edad	108
Tabla 24. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ según la adherencia.....	108
Tabla 25. Distribución de CV plasmática indetectable según la adherencia	109
Tabla 26. Tratamiento concomitante al TAR	110
Tabla 27. Medicamentos de Alto Riesgo prescritos por paciente.....	113
Tabla 28. Prescripción de MAR según edad.....	114
Tabla 29. Distribución de polifarmacia según sexo.....	117
Tabla 30. Distribución de polifarmacia según edad	117
Tabla 31. Riesgo de PRM según sexo	118
Tabla 32. Riesgo de PRM según edad.....	119
Tabla 33. Riesgo de PRM y polifarmacia.....	119
Tabla 34. Relación entre polifarmacia y adherencia al TAR.....	119

Tabla 35. Prescripción de estrategias TAR de comprimido único diario según los fármacos concomitantes.....	120
Tabla 36. Resultados del cuestionario Patients' Attitudes Towards Deprescribing (PATD)	122
Tabla 37. Presencia de al menos un fármaco candidato a deprescripción según edad	124
Tabla 38. Frecuencia de los grupos terapéuticos más frecuentemente identificados como susceptibles de deprescripción/optimización	126
Tabla 39. Frecuencia de los principios activos más frecuentemente identificados como susceptibles de deprescripción/optimización	127
Tabla 40. Escenarios susceptibles de deprescripción/optimización de la terapia no antirretroviral	128
Tabla 41. Prescripción de fármaco susceptible a deprescripción/optimización (factores asociados)	131
Tabla 42. Prescripción de fármaco susceptible a deprescripción/optimización (factores asociados)	132
Tabla 43. Prueba de Hosmer y Lemeshow.....	133
Tabla 44. Resumen de los modelos.....	133
Tabla 45. Matriz de clasificación correcta	134

ACRÓNIMOS

- **3TC:** Lamivudina
- **ABC:** Abacavir
- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AINE:** Antiinflamatorios no esteroideos
- **ATC:** Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
- **ATV:** Atazanavir
- **AZT:** Zidovudina
- **CaDeN:** *Canadian Deprescribing Network*
- **CCA:** Carcinoma del canal anal
- **CDC:** *Centers for Disease Control and Prevention*
- **CHC:** Carcinoma hepatocelular
- **CMV:** Citomegalovirus
- **COBI:** Cobicistat
- **CoRIS:** Cohorte de la Red de Investigación en VIH/SIDA
- **CP:** Cáncer de pulmón
- **CRD:** Cuaderno de recogida de datos
- **CV:** Carga viral plasmática
- **DRV:** Darunavir
- **DTG:** Dolutegravir
- **EFV:** Efavirenz
- **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- **ETV:** Etravirina
- **EVG:** Elvitegravir
- **FTC:** Emtricitabina
- **GeSIDA:** Grupo de estudio del SIDA
- **HGURS:** Hospital General Universitario Reina Sofía
- **IBP:** Inhibidores de la bomba de protones
- **IC:** Índice de complejidad
- **IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- **IFN- γ :** Interferón γ
- **IL-6:** Interleucina 6
- **InCCR5:** Inhibidor del co-receptor CCR5.
- **InIn:** Inhibidor de la integrasa
- **IP:** Inhibidores de la proteasa
- **ITIAN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos
- **ITINN:** Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
- **LESS-CHRON:** *List of Evidence baSed depreScribing for CHRONic patients*
- **LH:** Linfoma Hodgkin
- **LPV:** Lopinavir
- **MAI:** *Medication Appropriateness Index*
- **MAR:** Medicamento de alto riesgo
- **MPI:** Medicamentos potencialmente inapropiados
- **MRCI:** *Medication Regimen Complexity Index*
- **MVC:** Maraviroc
- **NVP:** Nevirapina

- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds Ratio
- **PATD:** *Patients Attitudes Towards Deprescribing*
- **PID:** Personas que se inyectan drogas
- **PRM:** Problemas relacionados con la medicación
- **RAL:** Raltegravir
- **RCV:** Riesgo cardiovascular
- **RD:** Registro de dispensaciones
- **RPV:** Rilpivirina
- **RTV:** Ritonavir
- **SEFH:** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- **SEMI:** Sociedad Española de Medicina Interna
- **SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida
- **SINIVIH:** Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH
- **SMAQ:** *Simplified Medication Adherence Questionnaire*
- **SMART:** Estudio *Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **START:** Estudio *Strategic Timing of Antiretroviral Treatment*
- **STOPP/START:** *Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right to the appropriate, indicated Treatment*
- **TAF:** Tenofovir alafenamida
- **TARGA/TAR:** Tratamiento antirretroviral de gran actividad
- **TDF:** Tenofovir disoproxil fumarato
- **TNDS:** Tumores no definitivos de SIDA
- **TNF- α :** Factor de necrosis tumoral α
- **UEI:** Unidad de Enfermedades Infecciosas
- **VEB:** Virus de Epstein-Barr
- **VHB:** Virus de la hepatitis B
- **VHC:** Virus de la hepatitis C
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ANTECEDENTES Y SITUACION ACTUAL DE LA ENFERMEDAD

1.1.1. INFECCIÓN POR EL VIH: LA EVOLUCIÓN HACIA UNA ENFERMEDAD CRÓNICA

Han pasado casi 40 años desde que los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos publicaran un informe con los cinco primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) en 1981⁽¹⁾ y la posterior identificación del virus causante de la enfermedad por Luc Montagnier y su grupo en el Instituto Pasteur dos años después⁽²⁾. Habría que esperar hasta 1987 para la aprobación del primer tratamiento: la monoterapia con zidovudina (AZT), un fármaco de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa del virus análogos de nucleósidos⁽³⁾ y hasta 1996 para la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA o actualmente TAR) con la aparición de los inhibidores de la proteasa viral.

Desde ese momento, hasta nuestros días, podemos afirmar que el desarrollo de la terapia antirretroviral es uno de los mayores logros de la medicina moderna: los regímenes iniciales eran complejos, poco efectivos y se asociaban a una importante toxicidad a corto plazo⁽⁴⁾. Con la mejora de las formulaciones, la aparición de nuevas familias de antirretrovirales (inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos o inhibidores de la integrasa viral, entre otras), las primeras coformulaciones de fármacos en 1997 con el AZT/3TC, y de las estrategias de comprimido único diario, denominadas STR, de las siglas en inglés *single-tablet-regimens* en el año 2000 (el primer combo fue el de AZT/3TC/ABC) se redujo el número de fármacos y se facilitó la posología de los tratamientos. A día de hoy, el TAR es, generalmente fácil de administrar, seguro y bien tolerado⁽⁵⁾. La evolución de la terapia antirretroviral desde el descubrimiento de la enfermedad hasta la actualidad⁽⁶⁾ se muestra en la Figura 1.

En unos pocos años, el pronóstico general para los pacientes infectados por el VIH cambió drásticamente: la enfermedad pasó de ser una entidad aguda que progresaba rápidamente a estadios avanzados y llevaba a la muerte del paciente, a una infección crónica y manejable si se seguía correctamente el tratamiento⁽⁷⁾.

Este perfil terapéutico y de seguridad mejorado, apoyado por las políticas que, desde la publicación de los resultados del estudio START (*Strategic Timing of Antiretroviral Treatment*) en la Conferencia de Vancouver de 2015⁽⁸⁾, y del estudio SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*)⁽⁹⁾, publicado años antes, respaldan el inicio del TAR tan pronto como se confirma el diagnóstico de infección por el VIH, independientemente del estado inmunológico del paciente, se ha asociado a enormes reducciones de la mortalidad y la mejora de la esperanza

de vida de los pacientes, igualándose prácticamente a la de la población general, con un pequeño “gap” de unos 10-15 años ^(6,10).

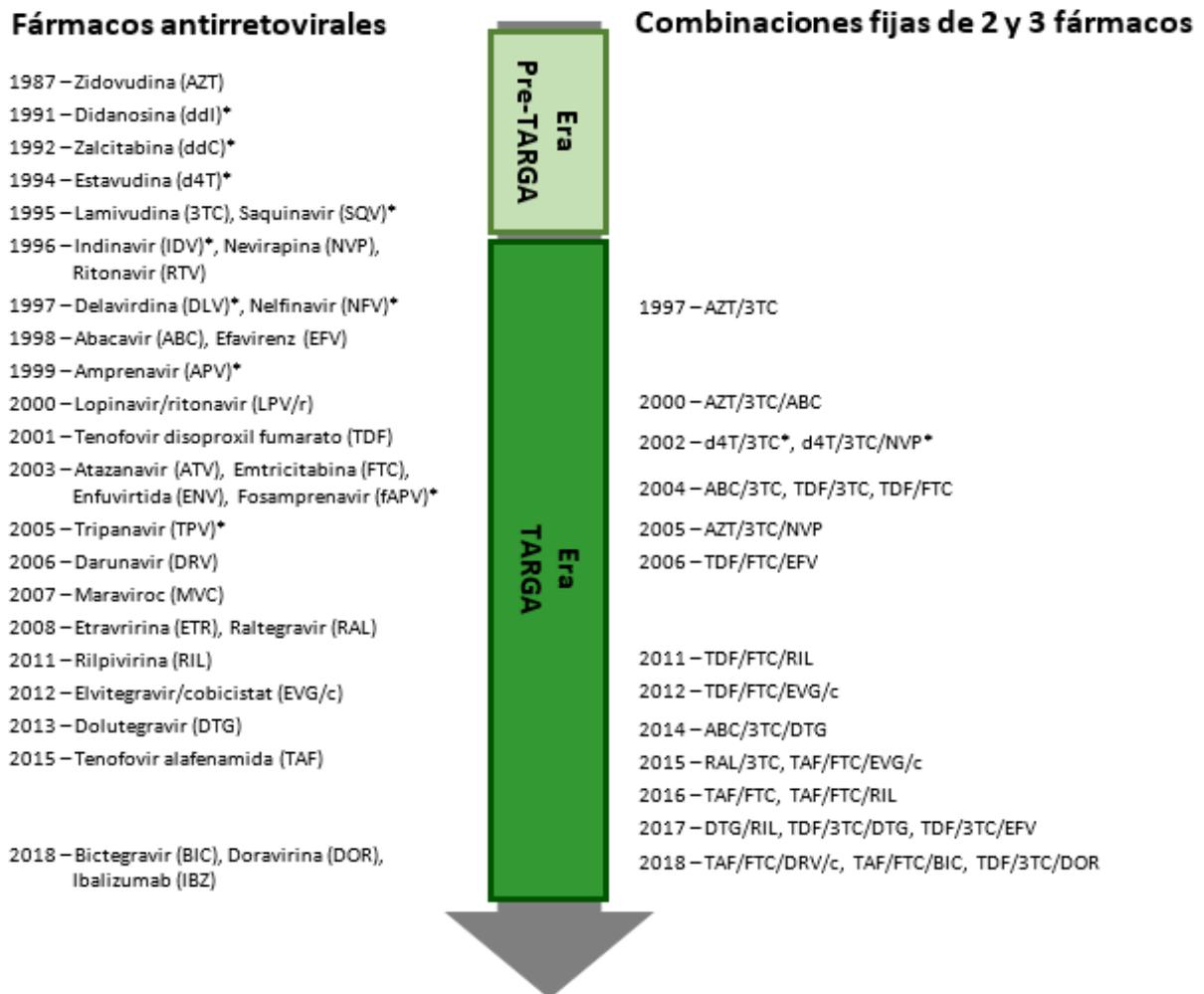


Figura 1. Aprobación de antirretrovirales por la FDA desde 1987 hasta la actualidad.

*Fármacos no comercializados o no recomendados en la actualidad.

Adaptado de Vitoria et al. 2019⁽⁶⁾.

Según el informe de mortalidad por VIH y SIDA en España publicado por la Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública del Centro Nacional de Epidemiología⁽¹¹⁾, desde que iniciase la epidemia en 1981 y hasta 2016 se han producido en nuestro país un total de 58.660 fallecimientos por VIH y SIDA, alcanzando su máximo en el año 1995, con 5.857 muertes, lo que supuso una tasa de mortalidad global de 14,9 por 100.000 habitantes. A partir de este año, los fallecimientos disminuyeron de forma muy importante hasta 1998 (con un descenso del 68%) y desde 1999 las tasas de mortalidad por VIH y SIDA continúan con su tendencia descendente. Con respecto al 2015, el número de fallecimientos en 2016 se redujo un 21,3%. Esta evolución en la mortalidad queda reflejada en la Figura 2.

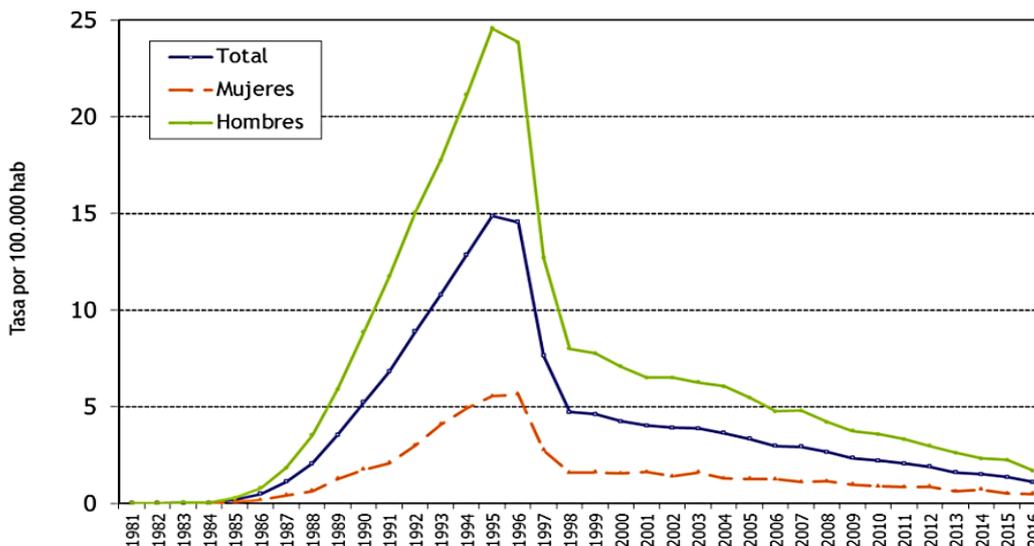


Figura 2. Tasas de mortalidad por VIH y SIDA total y por sexos, 1981-2016.
Fuente: Informe de mortalidad por VIH y SIDA en España 2016⁽¹¹⁾

En el Documento de Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016 publicado por el Ministerio de Sanidad en el año 2015⁽¹²⁾, se analizó, a partir del Conjunto Mínimo Básico de Datos de la década 2000-2009, la tendencia de la mortalidad hospitalaria relacionada y no relacionada con el VIH de todos los episodios de hospitalización cuyo diagnóstico principal o diagnóstico secundario era VIH o SIDA y, como se aprecia en la Figura 3, se observó una tendencia descendente de los códigos referidos al VIH en el diagnóstico principal a costa de un incremento en patologías no asociadas con el VIH, superando éstas la mitad de las causas de muerte en el año 2009.

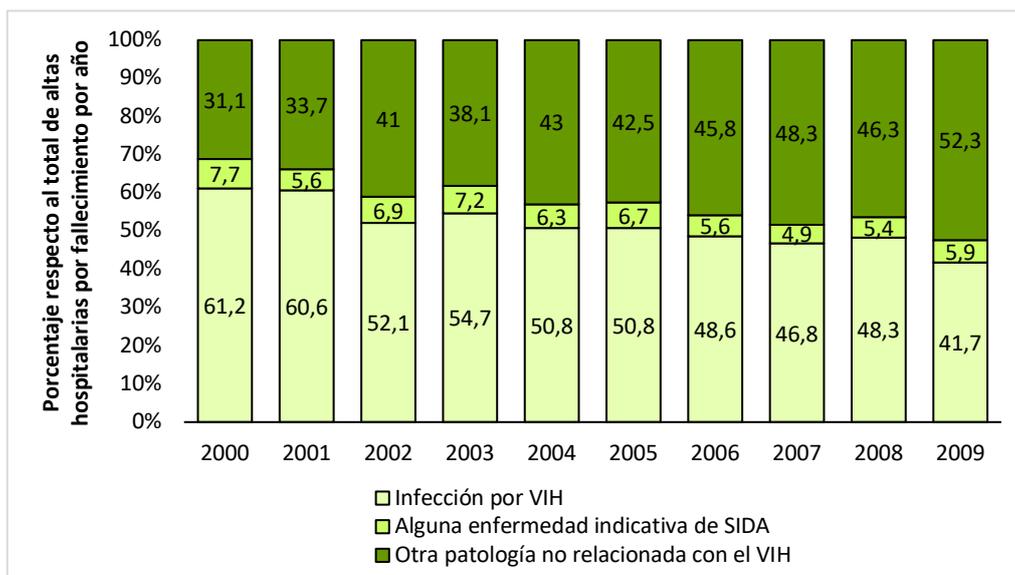


Figura 3. Diagnóstico principal de las altas por fallecimiento de pacientes con infección por el VIH, 2000-2009.

Adaptado de Documento de Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016⁽¹²⁾

Además del aumento de la supervivencia por la disminución de la mortalidad gracias a la mejora tanto de los tratamientos como del acceso temprano a ellos, también se ha detectado en los últimos años un aumento de nuevos diagnósticos en individuos con 50 años o más. Según los datos del Registro Nacional de casos de SIDA, los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en esta franja de edad representaron el 14,1% en 2017, lo que supone el segundo dato más alto de la década (sólo superado en 2016, cuando supuso el 15,4% del total de nuevos diagnósticos)⁽¹³⁾. La progresión de los nuevos diagnósticos en mayores de 50 años entre 2009 y 2017 se muestra en la Figura 4.

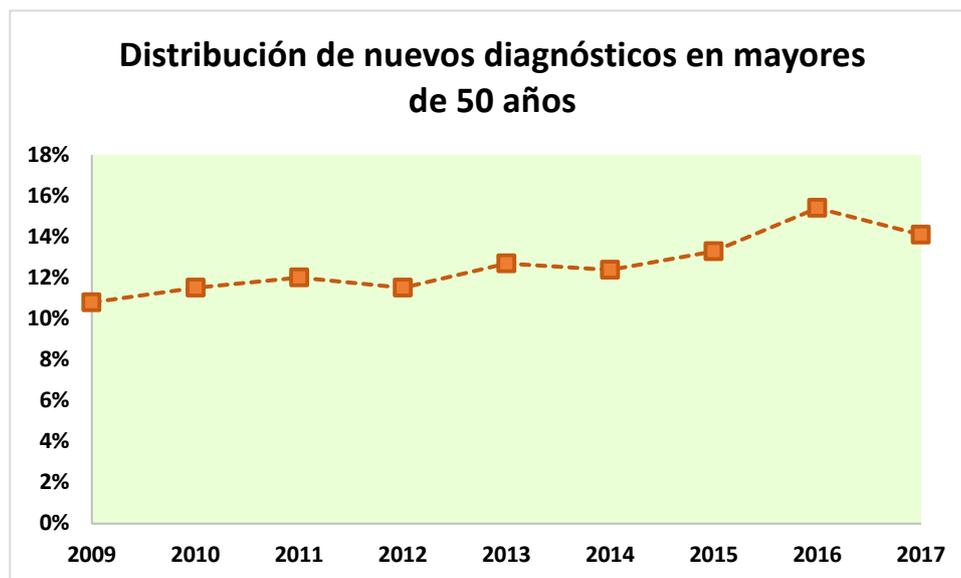


Figura 4. Distribución de nuevos diagnósticos de infección por el VIH por año de diagnóstico y grupo de edad.

Adaptado de Registro Nacional de casos de SIDA, 2018⁽¹³⁾

Con esta tendencia, en los próximos años se espera tener una población envejecida; de hecho, los datos de la Cohorte de la Red nacional de SIDA (CoRIS) publicados en 2017⁽¹⁴⁾, ya confirmaron que el número de personas mayores de 50 años se había multiplicado por tres en los últimos 11 años. La Figura 5 recoge la evolución epidemiológica por edad de las personas que viven con VIH/SIDA en España, a partir de diferentes bases de datos, tanto poblacionales (Registro Nacional de casos de SIDA, y Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH (SINIVIH)) como no poblacionales (Encuesta hospitalaria o CoRIS). Se observa que la proporción de personas mayores de 50 años era del 8% en el año 2000, pasó al 14% en el 2008 y era del 36% en el año 2014, según datos de Encuesta hospitalaria⁽¹⁵⁾.

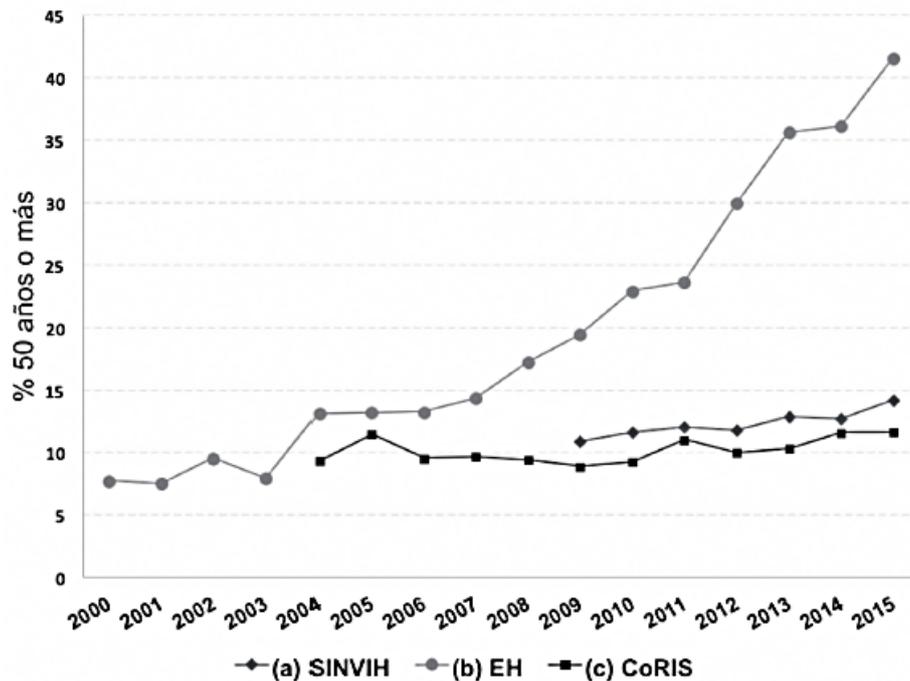


Figura 5. Evolución epidemiológica por edad de las personas que viven con VIH / SIDA en España
Fuente: VIH en España 2017⁽¹⁵⁾

De seguir así, se calcula que en el año 2030 los pacientes con 50 años o más supondrán el 70% del total de infectados y casi el 40% será mayor de 65 años⁽¹⁶⁾.

No hay duda de que todo esto constituye un triunfo a nivel mundial, pero supone también un grandísimo reto: el envejecimiento de la población tiene implícitas consecuencias como el incremento de comorbilidades o “patologías no SIDA” y la aparición de términos como la polifarmacia o el aumento de la complejidad farmacoterapéutica, asociados comúnmente a la población no infectada mayor de 65 años, pero que cada vez cobran más importancia en los pacientes VIH+^(4,17,18). Estos conceptos se desarrollarán más adelante.

De forma paralela a este cambio en el perfil de necesidades de la población VIH+, también han sido modificados los modelos de atención a estos pacientes: a comienzos de la epidemia, predominaron la atención hospitalaria y los cuidados paliativos; la aparición de los nuevos esquemas de tratamiento condujo a una mayor especialización y a centrarse en la terapia antirretroviral como piedra angular de un cuidado efectivo de los pacientes con infección por VIH, y en la última década, la cronificación de la infección, el envejecimiento de la población infectada, las comorbilidades y la polifarmacia han llevado a la necesidad de una última evolución en los modelos organizativos de atención del VIH para poder atender a esta nueva complejidad de la forma más eficiente posible⁽¹⁹⁾, como se muestra en la Figura 6.

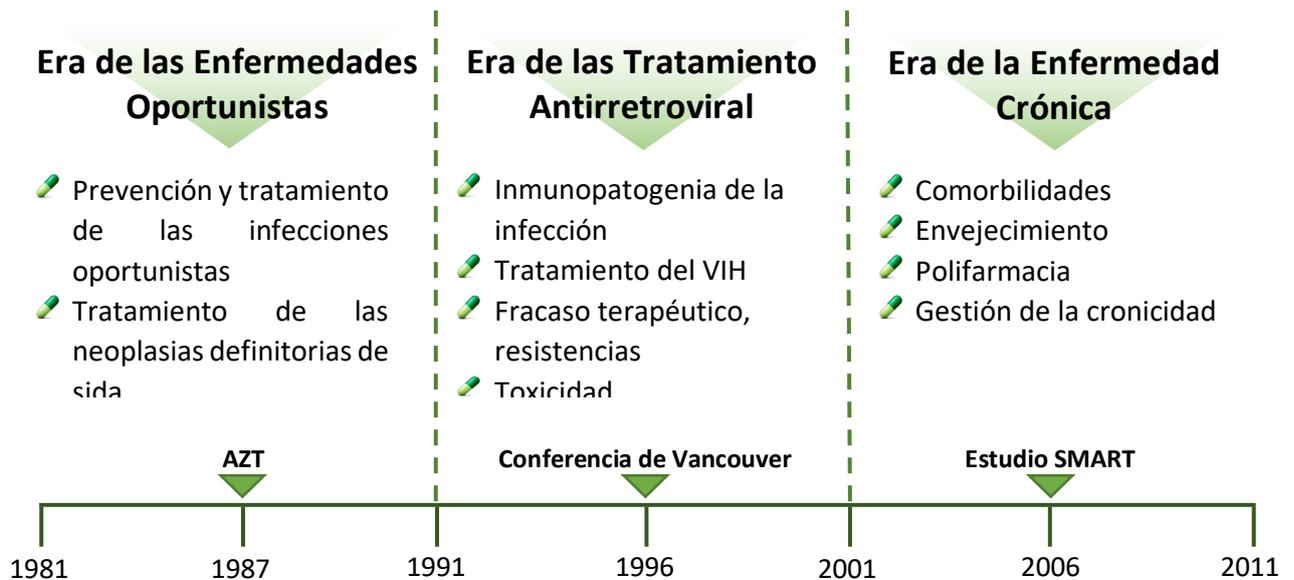


Figura 7. Evolución de los modelos de atención al paciente VIH desde el inicio de la epidemia. Adaptado de Rojo et al. 2018⁽¹⁹⁾

1.1.2. ENVEJECIMIENTO PREMATURO EN LA POBLACIÓN VIH+

Como se ha comentado anteriormente, los pacientes con acceso al tratamiento tienen una esperanza de vida cercana a la de la población general y los eventos definitorios de SIDA tienen cada vez menos peso como causa de muerte; la Figura 3 mostraba como más de la mitad de las muertes observadas en los últimos años entre los pacientes infectados son atribuibles a enfermedades no SIDA.

Estas comorbilidades, en la población general a menudo aparecen y/o se asocian con la edad avanzada, mientras que en los pacientes VIH+ lo hacen de forma más temprana. A raíz de esta susceptibilidad a las patologías relacionadas con la edad, se ha planteado la hipótesis de que la población infectada por el VIH desarrolla un proceso de envejecimiento prematuro o "accelerated aging"⁽²⁰⁻²²⁾.

1.1.2.1. Fisiología del envejecimiento y similitudes con la infección por el VIH

Podríamos definir el envejecimiento, en términos generales, como la acumulación de daños a nivel molecular (mutaciones del ADN, acortamiento de los telómeros, y alteración en la síntesis y estabilización de las proteínas y los lípidos, entre otros). Cuando el nivel de acumulación de estas alteraciones es elevado, la célula deja de dividirse y secreta citoquinas proinflamatorias que promueven un estado crónico de inflamación que, a su vez, puede generar más daño molecular y celular^(4,23,24). Franceschi et al.⁽²⁵⁾ acuñaron el término "inflamm-aging"

para describir esta interacción entre la inflamación y el envejecimiento, mediada por factores proinflamatorios y procoagulantes, y que contribuye al desarrollo de aterosclerosis y otras enfermedades. Este término está íntimamente relacionado con un proceso de envejecimiento progresivo del sistema inmunitario conocido como “inmunosenescencia”.

Algunos de los cambios críticos característicos de la inmunosenescencia ocurren en las poblaciones de células T. El perfil de envejecimiento del sistema inmune se caracteriza por: una disminución en la producción de linfocitos-T CD4+ naïve por la involución del timo, un aumento en la proporción de linfocitos-T CD4+ y CD8+ de memoria debido a una expansión oligoclonal periférica y la inversión de la relación entre CD4+ y CD8+, de forma que el cociente CD4+/CD8+ es inferior a la unidad. En estas células se produce una falta de expresión de la molécula estimuladora CD28 (hecho que se asocia a una disminución de la activación de linfocitos B y la producción de anticuerpos) y el aumento de la expresión del marcador de senescencia CD57. Tienen, además, una capacidad proliferativa disminuida por la reducción de la longitud de los telómeros, y una función proinflamatoria aumentada debido a la mayor secreción de IL-6, TNF- α e IFN- γ ⁽²⁶⁾. Los clones de las células de memoria son, generalmente, dirigidos contra diversos virus específicos, y de modo particular contra el citomegalovirus (CMV) o el Virus de Epstein-Barr^(21,27).

Entre las manifestaciones consecuencia de esta remodelación del sistema inmune destacan la susceptibilidad incrementada a las enfermedades infecciosas (influenza y tuberculosis), a las patologías relacionadas con la inflamación (enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer), a las enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide) y al cáncer, y la respuesta reducida ante la vacunación^(22,24).

La conjunción de un elevado número de linfocitos-T CD4+CD28- circulantes, de un cociente CD4+/CD8+ reducido y de seropositividad frente al CMV se denomina “fenotipo de riesgo inmune” y se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades y con una mayor mortalidad⁽²¹⁾.

Muchas de las anomalías de las células T asociadas con el envejecimiento son similares a las observadas en la infección por VIH no tratada la cual se asocia con niveles persistentemente altos de citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el TNF- α , y la activación del sistema de coagulación. Gran parte de estos marcadores disminuyen con el TAR, lo que indica que la replicación activa del VIH es directa o indirectamente responsable de esta respuesta inflamatoria. Sin embargo, si bien el TAR consigue una gran reducción de la hiperactivación del sistema inmunitario, no se consigue la normalización completa: la producción de linfocitos-T

CD4+ y CD8+ de memoria CD28-/CD57+ y de citoquinas proinflamatorias se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes, incluso en aquellos con carga viral indetectable (<50 copias/mL)^(4,28).

Esta inflamación persistente probablemente se deba a la suma de una serie de factores, entre ellos: la replicación viral a nivel de reservorios, las coinfecciones (especialmente el CMV, pero también otros como el virus de la hepatitis B y C), y la traslocación bacteriana consecuencia de la depleción de linfocitos-T CD4+ en el tejido linfoide intestinal producida desde etapas tempranas de la infección por el VIH. El cambio en la distribución de la grasa corporal producido tanto por la propia infección como por la exposición a largo plazo a la terapia antirretroviral puede ser también un factor que añadir a los anteriores, ya que el tejido adiposo se convierte en estos casos en un potente secretor de citoquinas proinflamatorias^(23,28). En la Figura 7 se representan los efectos de la infección por el VIH sobre el sistema inmunitario.

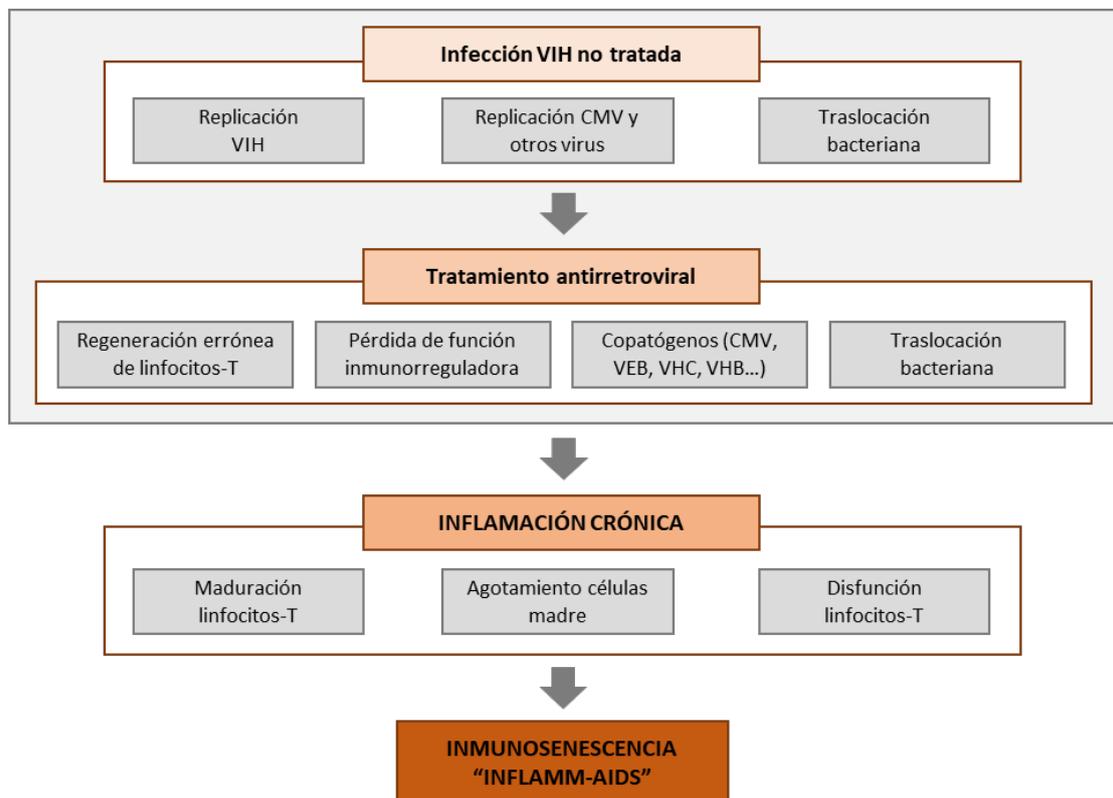


Figura 8. Efecto de la infección por el VIH en el sistema inmune. Adaptado de Jiménez et al. 2018⁽²³⁾

Otros autores, como Smith et al.⁽²⁹⁾ defienden que el propio tratamiento antirretroviral es una de las principales causas del envejecimiento prematuro de los pacientes VIH+, puesto que es conocido el hecho de que los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) causan el agotamiento del ADN mitocondrial al inhibir específicamente la

ADN polimerasa-γ mitocondrial y que los inhibidores de la proteasa, también causan daño mitocondrial grave al aumentar el estrés oxidativo.

Toda esta consonancia de factores, unidos a los inherentes del paciente (tabaquismo, alcoholismo o consumo de opiáceos), explica que la población infectada por el VIH presente un fenotipo de riesgo inmune con mayor frecuencia y a edades más tempranas que la población general^(21,30) presentando el fenómeno de “*inflamm-AIDS*”⁽³¹⁾.

1.1.2.2. Comorbilidades relacionadas con la edad en pacientes con VIH

Las complicaciones no SIDA que los pacientes VIH+ experimentan a pesar del éxito del TAR, son, por tanto, consecuencia (directa o indirecta) del estado inflamatorio crónico o “*inflamm-AIDS*” producido por la propia infección y los factores previamente descritos. Entre estas comorbilidades, destacan las enfermedades cardiovasculares, neurocognitivas y renales, el síndrome metabólico, la osteoporosis, la osteopenia, las neoplasias no definitorias de SIDA, y el síndrome de fragilidad, todas las cuales suelen darse en la población general a edades mucho más avanzadas⁽³²⁾.

1.1.2.2.1. Síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con infección por VIH pueden experimentar alteraciones similares a las presentes en el síndrome metabólico: dislipemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina; todos ellos importantes factores de riesgo cardiovascular (RCV). Sin embargo, a diferencia de la población general, estos pacientes están expuestos a factores de RCV adicionales asociados a los efectos de la combinación del TAR (lipodistrofia y daño mitocondrial, entre otros) y el estado proinflamatorio de la propia infección^(31,33–36), como muestra la Figura 8. En consecuencia, la incidencia y la tasa de mortalidad por arritmias y síndrome coronario agudo, en particular infarto agudo de miocardio, es sustancialmente más alta que en individuos no infectados, y, además, la enfermedad cardiovascular tiende a aparecer aproximadamente 10 años antes que en la población general⁽³³⁾.

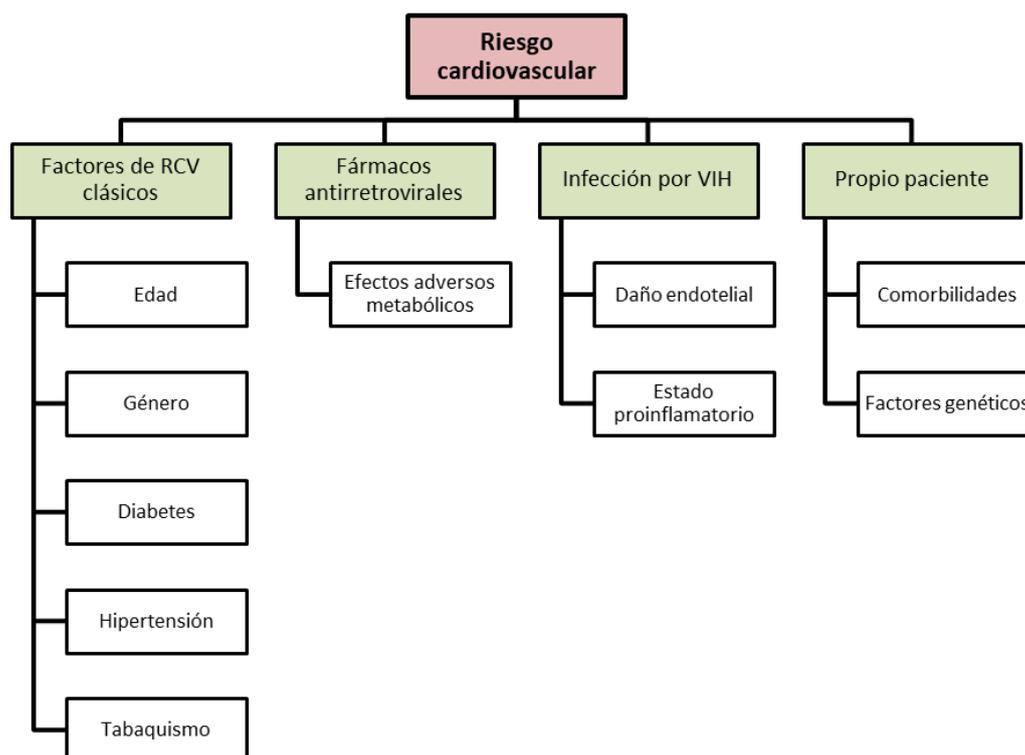


Figura 9. Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con infección por el VIH.

RCV: Riesgo cardiovascular.

Adaptado del documento de Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH⁽³⁶⁾

1.1.2.2.2. Enfermedades neuropsiquiátricas

Los mecanismos que contribuyen a la lesión cerebral progresiva y la aparición de trastornos neuropsiquiátricos en la población VIH+ involucran a varios factores: el cerebro como reservorio del virus desde etapas tempranas de la infección incluso en pacientes que reciben un TAR efectivo, la carga viral plasmática, los niveles de CD4+, el tratamiento (algunos antirretrovirales pueden atravesar la barrera hematoencefálica), el consumo de tóxicos (alcohol, drogas o tabaco) y la edad del paciente. Se ha demostrado también que los marcadores de activación inmunitaria y la inflamación contribuyen a la neuropatogénesis, así como otras comorbilidades subyacentes, entre ellas la hepatitis C, la diabetes y la obesidad, posiblemente mediada por uno o más factores inflamatorios. Existe, por tanto, una asociación entre el VIH y el envejecimiento cognitivo acelerado, haciendo que pacientes VIH+ de 50 y 60 años presenten un estado cognitivo más relacionado con no infectados de entre 70 y 80 años, sobre todo a nivel de aprendizaje y de memoria^(37,38). El diagnóstico y adecuado tratamiento de estas alteraciones es fundamental puesto que suponen uno de los principales factores asociados a la no adherencia al TAR⁽³⁹⁾.

1.1.2.2.3. Tumores no definitorios de SIDA

En los últimos años, dentro de las patologías emergentes en los pacientes infectados por el VIH se han incluido los tumores no definitorios de SIDA (TNDS), que actualmente se asocian a una importante morbilidad y representan una de las causas de muerte más frecuentes en esta población⁽⁴⁰⁾.

Los TNDS más frecuentes son el linfoma de Hodgkin (LH), el cáncer de pulmón (CP), el carcinoma hepatocelular (CHC) y el carcinoma de canal anal (CCA), y la incidencia es significativamente más alta que en la población general en el CCA, el CHC, el CP, el melanoma, cáncer de orofaringe, leucemia, carcinoma colorrectal, carcinoma renal y LH. De hecho, el riesgo de presentar cualquiera de estos tumores se multiplica por dos en los pacientes VIH+^(40,41). Este mayor riesgo es multifactorial, y entre los posibles mecanismos implicados en su desarrollo se encuentran: el envejecimiento de la población, el propio VIH y la inmunodepresión asociada, la coinfección por virus oncogénicos (Epstein-Barr, Virus del papiloma humano, VHC y VHB) y la alta prevalencia de hábitos tóxicos (tabaco, drogas ilegales, alcohol...) en muchos de los pacientes VIH+⁽⁴⁰⁾.

1.1.2.2.4. Enfermedad renal y ósea

Diversos estudios han demostrado que el riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) en los pacientes infectados por el VIH es casi cuatro veces mayor que en los no infectados⁽⁴²⁾. Además de las nefropatías asociadas específicamente con el VIH o la coinfección por el virus de la hepatitis C, la mayor longevidad de los pacientes, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la acumulación de riesgo vascular pueden favorecer el desarrollo de ERC en la población VIH+, y el hecho de que determinados fármacos antirretrovirales puedan producir daño renal (como el tenofovir) constituye un factor de riesgo añadido⁽⁴³⁾.

La infección por el VIH se asocia, además, con un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis. La causa de la pérdida ósea en el VIH es multifactorial, incluidos los factores de riesgo tradicionales, algunos de los cuales afectan de manera desproporcionada a los pacientes VIH+ y las alteraciones en el metabolismo óseo debido a la toxicidad de ciertos antirretrovirales, el efecto nocivo de las proteínas víricas del VIH y el estado proinflamatorio crónico^(44,45). Estos pacientes presentan, por tanto, un incremento en el número de fracturas óseas en comparación con sujetos no infectados de las mismas características⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

1.1.2.2.5. Síndrome de fragilidad

El síndrome de fragilidad se define como una condición de mayor vulnerabilidad a los factores de estrés externos, asociada a la disminución de la respuesta homeostática fisiológica y a una mayor probabilidad de eventos adversos en salud, incluidas caídas, delirio, hospitalización, discapacidad y muerte⁽⁴⁷⁾.

En la población mayor con infección por VIH se ha demostrado una prevalencia de fragilidad que puede llegar a ser el doble a la de la población no infectada y con un desarrollo precoz a edades más tempranas, lo que podría explicarse con el hecho de que envejecen de forma prematura. Su presencia se asocia con una mayor deterioro funcional y una peor evolución clínica en esta población⁽³⁶⁾.

1.1.2.3. Punto de corte de edad avanzada en el paciente VIH

Todas las condiciones a las que se ha hecho referencia en los puntos anteriores están habitualmente asociadas con el envejecimiento, sin embargo, se producen de forma temprana en los individuos con infección por el VIH, de 10 a 20 años antes que en la población general. Podemos afirmar, por tanto, que las personas VIH+ son biológicamente más mayores de lo que sugiere su edad cronológica⁽²³⁾.

En 2012, Blanco et al.⁽⁴⁸⁾ realizaron un estudio con el objetivo de establecer el punto de corte definitorio de edad avanzada en la población con infección por el VIH basándose en la respuesta inmunoviroológica al tratamiento. En él se observó que la edad de 50 años o más era una variable determinante en la respuesta inmunológica al tratamiento y en la supervivencia, por lo que se establece esta edad como definitoria de edad avanzada en la población con infección por el VIH y se considera que las personas VIH+ con edad mayor de 65 años son población muy envejecida^(48,49).

1.2. DEFINICIONES Y MARCO CONCEPTUAL

1.2.1. CONSECUENCIAS DEL ENVEJECIMIENTO: PLURIPATOLOGÍA Y POLIFARMACIA

El hecho de que la población con VIH sobreviva el tiempo suficiente como para considerar la infección una enfermedad crónica, da lugar a la presencia de un amplio espectro de comorbilidades en los pacientes VIH+⁽⁵⁰⁾, es decir, se asocian pluripatología e infección por el VIH.

La pluripatología o multimorbilidad, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la presencia de dos o más afecciones crónicas⁽⁵¹⁾, tiene como consecuencia lógica el incremento de la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales^(17,18,23,52), lo que nos lleva a hablar del concepto de polifarmacia en la población con el VIH.

En la literatura existen múltiples definiciones del término polifarmacia. En general, podría considerarse como el uso concomitante de numerosos fármacos, pero a nivel del umbral numérico se han utilizado diferentes puntos de corte en distintos estudios. La mayoría de ellos usan el valor de cinco fármacos concomitantes⁽⁵³⁻⁵⁵⁾, pero el Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus VIH del Plan Nacional del SIDA y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología publicado en 2015 considera que un paciente está polimedicado si usa ≥ 6 medicamentos simultáneamente y presenta polifarmacia mayor si son 11 o más los fármacos concomitantes⁽⁴⁹⁾, por lo que serán estas la definiciones de polifarmacia utilizadas en el presente estudio.

1.2.2. POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Los pacientes VIH son un grupo de población un tanto único a la hora de hablar de polifarmacia. El hecho de que el TAR requiera la combinación de, al menos, tres fármacos antirretrovirales diferentes, hace que la aparición de la polimedicación en estos pacientes sea “prematura” y que muchos de ellos la experimenten desde el momento del inicio del TAR. Esto, unido a la aparición temprana de comorbilidades debido a la aceleración del proceso de envejecimiento, conlleva un tiempo total de exposición a la polifarmacia mucho mayor que en la población no infectada⁽⁵⁵⁾.

Tradicionalmente, el enfoque para medir la polifarmacia ha sido cuantitativo, basado en el número de medicamentos recetados. Sin embargo, no sólo es importante saber cuántos fármacos toma el paciente si no también llevar a cabo un análisis más cualitativo, es decir, conocer la complejidad de la medicación. La complejidad farmacoterapéutica incluye: el número de medicamentos, su frecuencia de administración, las formas farmacéuticas, el número de unidades por toma, así como las restricciones alimentarias o cualquier instrucción adicional relacionada con la preparación y correcta administración⁽⁵⁶⁾.

Para el cálculo de la complejidad terapéutica, Martin et al.⁽⁵⁷⁾, desarrollaron una escala de puntuación para valorar el tratamiento antirretroviral basada en 15 variables referentes a esquema terapéutico, recomendaciones de administración, instrucciones y preparación de la medicación. El desarrollo posterior de esta herramienta y su extrapolación a cualquier patología

por investigadores de la Universidad de Colorado, ha dado lugar al Medication Regimen Complexity Index (MRCI)⁽⁵⁸⁾, que ha sido validado tanto en pacientes crónicos como en pacientes VIH^(59,60). Según sus propios autores, “el MRCI se ha diseñado como un índice abierto, ya que no hay un límite superior para el número de medicamentos que se podrían recetar a un paciente o el número de instrucciones adicionales posibles en un régimen posológico particular”⁽⁵⁸⁾; de hecho su puntuación va desde 0,75 hasta el infinito, en función de la medicación prescrita⁽⁵⁶⁾.

1.2.3. CONSECUENCIAS DE LA POLIFARMACIA Y LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Se tiende a entender la polifarmacia como una situación negativa pues se considera, en muchos casos, como “la prescripción de más fármacos de los que están indicados o de fármacos innecesarios”. Sin embargo, cuando es adecuada, es decir, tiene una indicación clara basada en la evidencia, es coste-efectiva y bien tolerada, puede reducir la carga de enfermedad tanto individual como poblacionalmente⁽⁶¹⁾. Es por esto que, ante un paciente polimedicado debemos plantearnos si estamos ante “demasiados fármacos” o ante “muchos fármacos”, es decir, distinguir entre una polifarmacia apropiada o una polifarmacia inapropiada⁽⁶²⁾, pues dependiendo del escenario en el que nos encontremos actuaremos de una forma u otra.

Teniendo en cuenta lo anterior debemos introducir el término “prescripción inadecuada de fármacos”, definida como la prescripción de medicamentos sin una indicación clara o contraindicados (prescripción excesiva); la falta de prescripción de un medicamento clínicamente indicado (prescripción insuficiente); el uso de fármacos con elevado riesgo de interacciones medicamentosas, o la prescripción incorrecta de un fármaco indicado (prescripción errónea): duplicidad terapéutica y dosis o duración incorrectas⁽⁶³⁾.

Las consecuencias de la polimedicación y la prescripción inadecuada de fármacos van más allá de lo puramente asistencial. Ambas son un factor de riesgo de presentar problemas relacionados con la medicación y, por tanto, una fuente de morbilidades asociada de manera independiente a una mayor mortalidad, sobre todo en población frágil, y con efectos negativos sobre la calidad de vida y la dependencia^(63,64). La Figura 9 recoge las consecuencias a distintos niveles de la polifarmacia y la prescripción inadecuada definidas por Gavilán-Moral et al.⁽⁶⁴⁾.

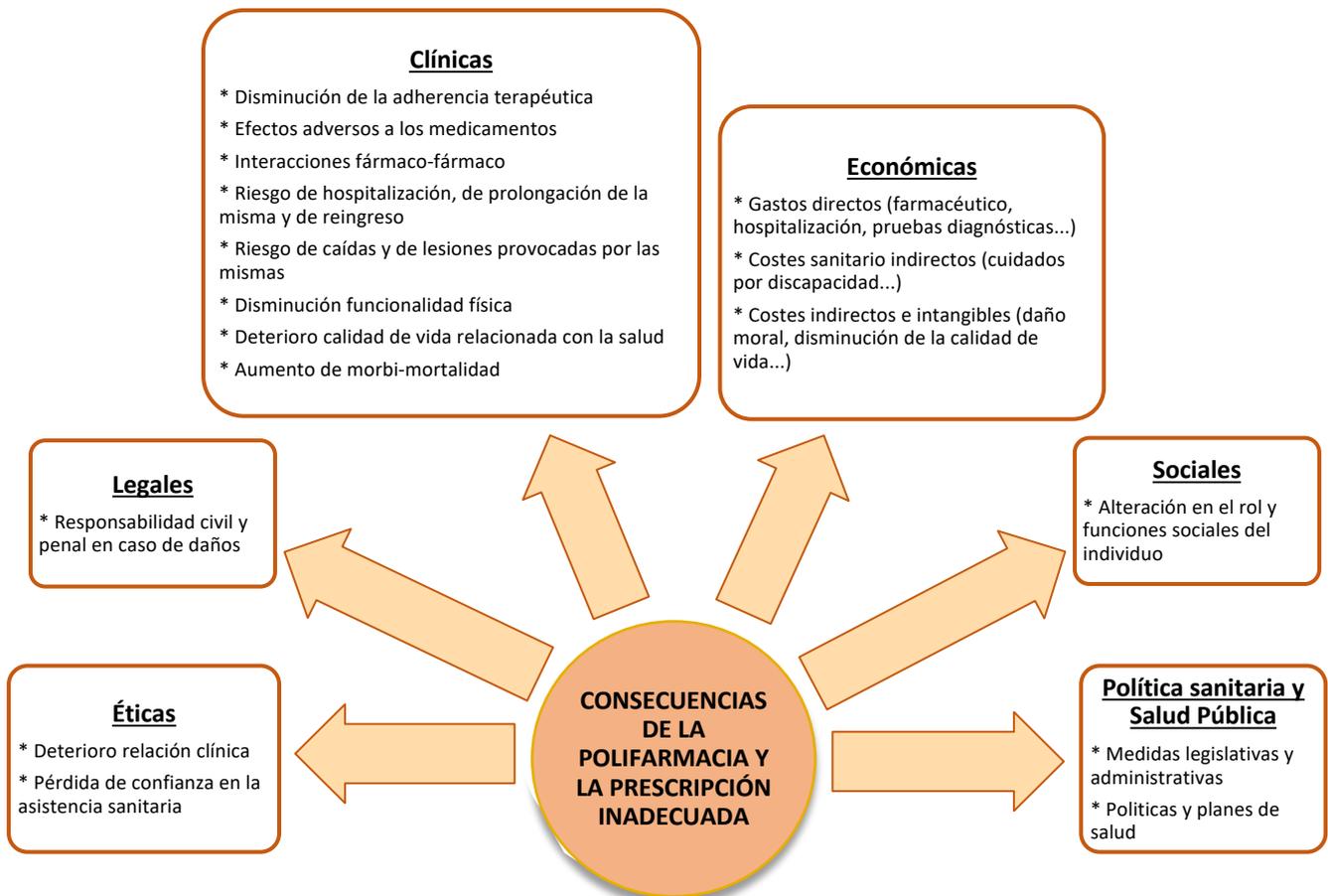


Figura 10. Consecuencias de la polifarmacia y la prescripción inadecuada
Adaptado de Gavilán-Moral et al. 2012⁽⁶⁴⁾

Entre las consecuencias clínicas, que son las que más nos atañen, cabe destacar, la disminución de la adherencia, las interacciones fármaco-fármaco, el aumento del riesgo de hospitalización, y el aumento de la morbi-mortalidad o de eventos negativos en salud.

1.2.3.1. Efectos de la polifarmacia sobre la adherencia al tratamiento

Los estudios realizados en población general han demostrado que tanto el número de medicamentos prescritos como la complejidad farmacoterapéutica se correlacionan con una menor adherencia a la medicación, ya que los regímenes complejos son particularmente difíciles de manejar (varias formas farmacéuticas, múltiples dosis diarias e instrucciones de administración concretas en algunos casos, como pueda ser el tener que tomar la medicación en ayunas o partir comprimidos)⁽⁶⁵⁻⁶⁸⁾.

En pacientes VIH los estudios publicados siguen la misma dirección⁽⁶⁹⁻⁷²⁾, pero el problema aquí se agrava con respecto a los pacientes no infectados, ya que según el Documento

de consenso de GeSida/Plan Nacional de Salud sobre TAR⁽⁷³⁾, la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, y entre los factores asociados con una adherencia imperfecta reconocen la complejidad terapéutica, además de otros como: la mala relación médico-paciente, el consumo de drogas, la enfermedad mental, el deterioro neurocognitivo, el bajo nivel educativo, la barrera idiomática, la falta de apoyo social y los efectos secundarios del tratamiento.

1.2.3.2. Interacciones fármaco-fármaco

Como se ha comentado en apartados anteriores, el hecho de que el TAR requiera, al menos, de la combinación de tres fármacos diferentes hace que el paciente VIH tenga más riesgo de polifarmacia desde el primer momento que se trata⁽⁵⁵⁾, y, además, el paciente VIH es más frágil por el hecho de estar infectado y esta mayor fragilidad aumenta el riesgo de aparición de interacciones, con la repercusión clínica que ello conlleva⁽⁷⁴⁾. La propia idiosincrasia de los antirretrovirales (inductores o inhibidores enzimáticos) y del resto de la terapia no antirretroviral hace que las interacciones clínicamente relevantes entre fármacos antirretrovirales y medicación concomitante pueden alcanzar una proporción del 27 al 40%⁽⁷⁵⁾.

Las interacciones más habituales son las de tipo farmacocinético, sobre todo las que afectan al citocromo P-450, ya que los antirretrovirales (en especial los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos) pueden actuar como sustratos, inductores o inhibidores de los principales isoenzimas del citado citocromo⁽⁷⁶⁾ y competir con el resto de fármacos prescritos. La Figura 10 recoge algunas de las interacciones más importantes de los fármacos antirretrovirales con otros medicamentos a este nivel⁽⁷⁷⁾. Según diversos estudios publicados a este respecto, los fármacos implicados con más frecuencia en las interacciones en pacientes VIH+ son: IP, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos, estatinas y benzodiazepinas^(74,78,79).

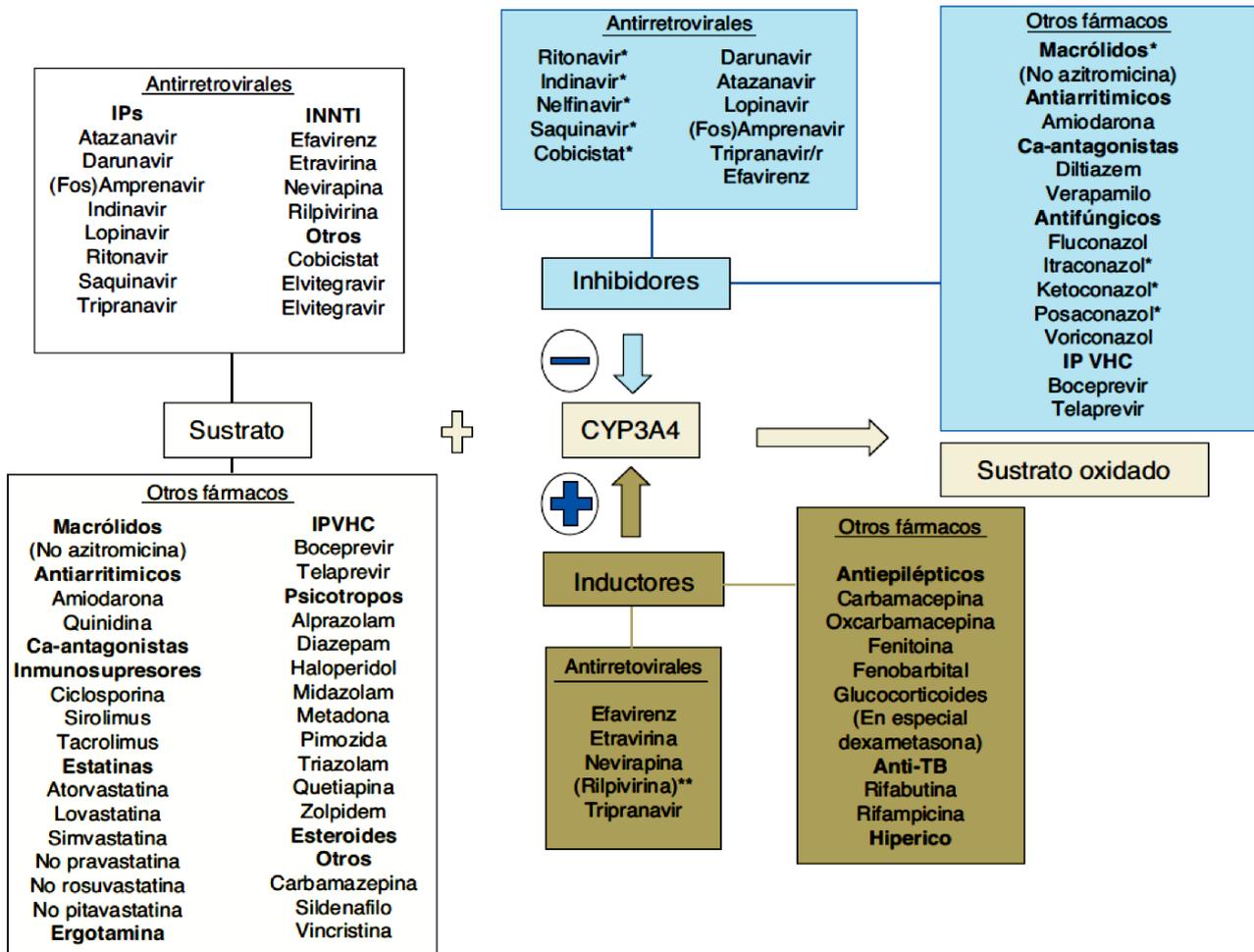


Figura 11. Principales fármacos sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) 3A4.

*: inhibidores potentes del CYP3A4

** : a dosis de 25 mg/día es poco probable la inducción enzimática

IP VHC: Inhibidores de la proteasa del virus VHC; INNTI: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; Anti-TB: Antituberculosos

Fuente: Interacciones clínicamente relevantes de los antirretrovirales⁽⁷⁶⁾

1.2.3.3. Polifarmacia y resultados negativos en salud

Son también consecuencia directa de la polimedición el aumento del riesgo de hospitalización, de caídas y de morbi-mortalidad.

A su vez, en comparación con la población no infectada, los pacientes VIH+ presentan una mayor prevalencia de dolor crónico, trastornos neuropsiquiátricos y caídas, debido al aumento de la fragilidad, por lo que la prescripción de medicación sedante/hipnótica u opioides también es mayor. En este sentido, Kim et al.⁽⁸⁰⁾ llevaron a cabo un estudio en el que se relacionó el riesgo de caídas y fracturas con este tipo de medicación, resultando que las probabilidades de sufrir una caída aumentaban un 30% con cada medicamento sedante adicional.

Otros estudios, en los que se han evaluado las hospitalizaciones y el aumento de la mortalidad en pacientes VIH+ han demostrado que tanto el riesgo de hospitalización como la mortalidad están directamente relacionados con el número de fármacos prescritos concomitantemente⁽⁸¹⁾.

1.2.3.4. Otros efectos de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica

Además de todas las consecuencias clínicas expuestas hasta ahora, la polifarmacia puede afectar también a las estrategias de tratamiento antirretroviral prescritas.

El hecho de que el TAR se asocie con un alto riesgo de interacciones con otros fármacos sumado a algunas comorbilidades del propio paciente, como la insuficiencia renal o hepática, que muchas veces obligan a ajustar las dosis de los antirretrovirales, lleva a que las estrategias STR o de comprimido único no se puedan utilizar en muchos de los pacientes pluripatológicos y polimedcados, como demostró el estudio de Guaraldi et al.⁽⁸²⁾.

Estamos, por tanto, ante la “pescadilla que se muerde la cola”, ya que, irremediablemente, ante esta situación, la prescripción de terapias antirretrovirales de más de un comprimido diario lleva a aumentar una complejidad farmacoterapéutica que, de entrada, ya era elevada.

1.2.4. OPTIMIZACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA

La elevada probabilidad de los pacientes VIH+ de presentar comorbilidades, muchas veces de forma temprana, y la necesidad de iniciar tratamientos concomitantes al TAR, nos sitúa ante un perfil de paciente complejo en el que es fundamental el éxito terapéutico. El hecho de que la polifarmacia resultante, y la elevada complejidad farmacoterapéutica que pueden llegar a sufrir los pacientes, tengan como potencial consecuencia el fracaso del TAR hace que nos encontremos frente un problema de salud pública. Por lo tanto, cualquier mejora que suponga una mayor seguridad para el paciente y la optimización de los tratamientos es una prioridad para los sistemas sanitarios a nivel internacional⁽⁶³⁾.

Estas estrategias de optimización llevan a que los esfuerzos que tradicionalmente se centraban en mejorar la prescripción (iniciar o renovar tratamientos), se dirijan cada vez más hacia la interrupción racional de la medicación considerada potencialmente innecesaria⁽⁸³⁾; es decir, pasar de una cultura de prescripción a una de “desprescripción”.

1.2.4.1. Concepto de desprescripción

El concepto “desprescripción” apareció por primera vez en la literatura en el año 2003 a cargo de Woodward, y se ha ido modificando a lo largo de los años.

- Woodward⁽⁸⁴⁾ lo definía como la retirada de medicación, disminución de dosis o sustitución de medicamentos, necesaria para combatir la creciente polimedicación asociada a los pacientes de edad avanzada, y sus consecuencias.

- Le Couteur et al. en 2011⁽⁸⁵⁾ proponen una definición más sencilla: el cese de un tratamiento crónico bajo la supervisión del médico y que forma parte de la buena práctica clínica.

- En ese mismo año, Villafaina et al.⁽⁸⁶⁾ lo definen como el proceso cuidadoso y estandarizado encaminado a suspender algunos de los medicamentos que se han ido acumulando en el tratamiento del paciente.

- Gavilán-Moral et al. en 2012⁽⁶⁴⁾ lo consideran un proceso singular, continuo (prescripción-deprescripción), que necesariamente debe adaptarse a cada persona y circunstancia, y que concluye con la modificación de dosis, sustitución o eliminación de unos fármacos y la adición de otros que están infrautilizados.

- En 2013, Scott et al.⁽⁸⁷⁾ se refieren a desprescribir como a la suspensión de aquellos fármacos que tras un proceso de revisión farmacoterapéutica confieren poco o ningún beneficio y/o riesgo excesivo de daño. Estos mismos autores, en 2015, tras una revisión sistemática⁽⁸⁸⁾ completan esta definición y consideran la desprescripción como el proceso sistemático de identificación y discontinuación de medicamentos en aquellos casos en los que los daños (existentes o potenciales) superan los beneficios (existentes o potenciales) dentro del contexto actual de un paciente individual, teniendo en cuenta su esperanza de vida, sus valores y sus preferencias; además, desarrollan un algoritmo de ayuda en la toma de decisiones para llevar a cabo la desprescripción (Figura 11).

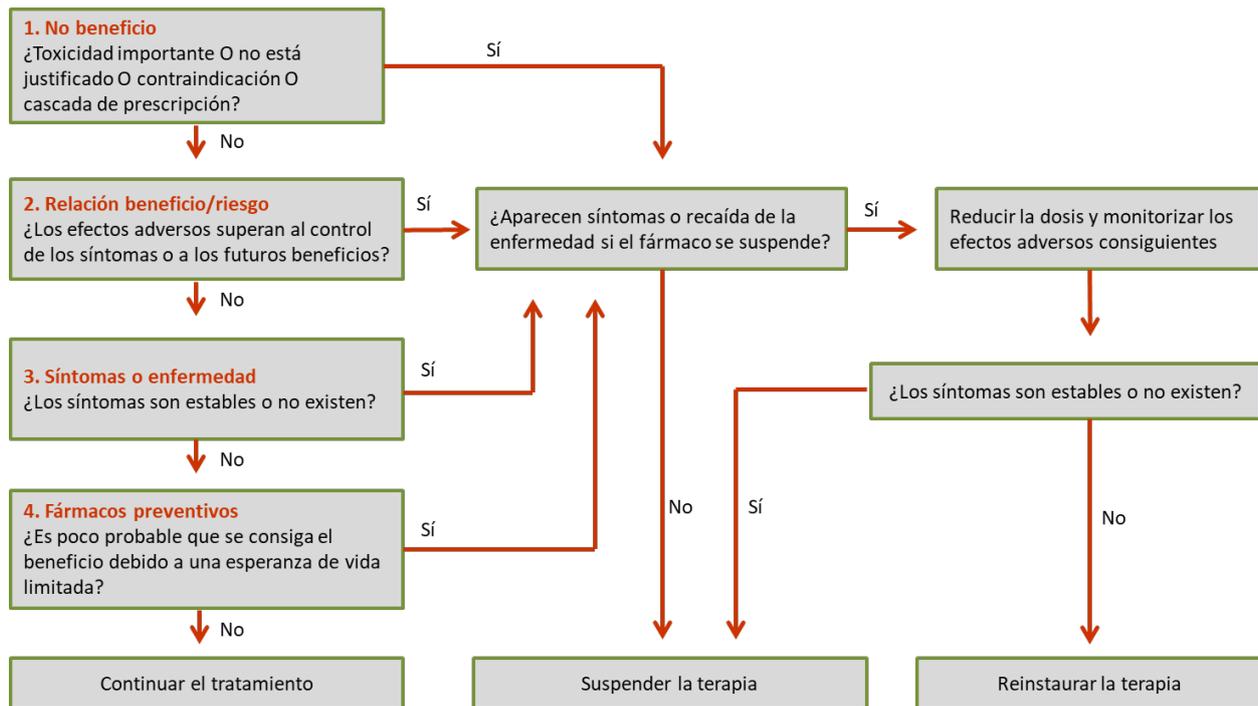


Figura 12. Algoritmo para guiar la desprescripción propuesto por Scott et al.⁽⁸⁸⁾

- Alldred, en 2014 considera que desprescribir es garantizar que los pacientes no reciben ningún tratamiento innecesario, que probablemente no sea beneficioso y que, además, pueda causar daños.
- Y ya en 2017, un grupo de investigadores españoles (Rodríguez-Pérez et al.)⁽⁸⁹⁾, lo definen como el proceso de revisión y evaluación de los planes terapéuticos a largo plazo con el fin de retirar, sustituir o reducir la dosis de aquellos fármacos que, en ciertas condiciones clínicas, podrían considerarse innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable. Y remarcan que su objetivo no es únicamente reducir el número de fármacos si no evitar, en la medida de lo posible, reacciones adversas, interacciones farmacológicas (incluso cuando sólo son potenciales), y la prescripción en cascada.

A partir de estas definiciones se podría considerar el proceso de desprescripción como un proceso complejo que aúna la optimización de la farmacoterapia y la adecuación de los tratamientos.

1.2.4.2. Estrategias de adecuación de la medicación

El hecho de que adecuación y desprescripción estén tan relacionadas ha llevado a que se hayan utilizado herramientas que inicialmente fueron publicadas en el contexto de la adecuación de los tratamientos para desarrollar estrategias de desprescripción.

Existen diversas estrategias de adecuación de la medicación, las cuales pueden clasificarse en dos grandes grupos:

- **Estrategias tipo “tala selectiva” o explícitas:** Consisten en la elaboración de un listado de fármacos que considerados inapropiados para una población diana según la evidencia científica disponible y/o avalados por grupo de expertos. Estos fármacos se revisan, posteriormente, en una población diana y, o bien se eliminan o se reduce la dosis de forma selectiva, si procede⁽⁶⁴⁾. Son herramientas de este tipo las basadas en los criterios de Beers y los criterios STOPP/START, entre otras.

Los criterios de Beers⁽⁹⁰⁾, descritos por primera vez en 1991 en Estados Unidos, se basan en la inclusión de una lista de fármacos a evitar en pacientes ancianos. Este listado se ha ido modificando y ampliando hasta la última actualización de 2015 en el que se han incluido nuevos fármacos y se han diferenciado por patologías.

Por otro lado, los criterios STOPP/START (*Screening Tool of Older Person's Prescriptions/ Screening Tool to Alert doctors to Right to the appropriate, indicated Treatment*)⁽⁹¹⁾ se basan en dos herramientas: la primera sirve para detectar prescripciones potencialmente inapropiadas en personas mayores de 65 años indicando la circunstancia o situación donde el fármaco debe ser interrumpido (STOPP) y la segunda sirve para llamar la atención del médico sobre tratamientos indicados y apropiados teniendo en cuenta las enfermedades que padecen (START). Una variante a los criterios STOPP publicada recientemente es el STOPPFrail, dirigido a personas mayores, frágiles y con una esperanza de vida limitada⁽⁹²⁾. En la Figura 12 se muestra un extracto de los criterios STOPPFrail.

<p>STOPPFrail is a list of potentially inappropriate prescribing indicators designed to assist physicians with stopping such medications in older patients (≥65 years) who meet ALL of the criteria listed below:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) End-stage irreversible pathology (2) Poor one year survival prognosis (3) Severe functional impairment or severe cognitive impairment or both (4) Symptom control is the priority rather than prevention of disease progression 	<p>The decision to prescribe/not prescribe medications to the patient, should also be influenced by the following issues:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Risk of the medication outweighing the benefit (2) Administration of the medication is challenging (3) Monitoring of the medication effect is challenging (4) Drug adherence/compliance is difficult
<p style="text-align: center;">Section A: General</p> <p>A1: Any drug that the patient persistently fails to take or tolerate despite adequate education and consideration of all appropriate formulations.</p> <p>A2: Any drug without clear clinical indication.</p> <p style="text-align: center;">Section B: Cardiovascular system</p> <p>B1. Lipid lowering therapies (statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, fibrates, nicotinic acid and acipimox) These medications need to be prescribed for a long duration to be of benefit. For short-term use, the risk of ADEs outweighs the potential benefits [43–45]</p> <p>B2. Alpha-blockers for hypertension Stringent blood pressure control is not required in very frail older people. Alpha blockers in particular can cause marked vasodilatation, which can result in marked postural hypotension, falls and injuries [46]</p>	<p style="text-align: center;">Section G: Musculoskeletal system</p> <p>G1: Calcium supplementation Unlikely to be of any benefit in the short term</p> <p>G2: Anti-resorptive/bone anabolic drugs FOR OSTEOPOROSIS (bisphosphonates, strontium, teriparatide, denosumab) Unlikely to be of any benefit in the short term</p> <p>G3. SORMs for osteoporosis Benefits unlikely to be achieved within 1 year, increased short–intermediate term risk of associated ADEs particularly venous thromboembolism and stroke [57]</p> <p>G4. Long-term oral NSAIDs Increased risk of side effects (peptic ulcer disease, bleeding, worsening heart failure, etc.) when taken regularly for ≥2 months [62–64]</p> <p>G5. Long-term oral steroids Increased risk of side effects (peptic ulcer disease, etc.) when taken regularly for</p>

Figura 14. Extracto de los criterios STOPPFrail
Extraído de Lavan et al. 2017⁽⁹²⁾

- **Estrategias tipo “poda” o implícitas:** Son técnicas individualizadas en las que se analiza la indicación de cada fármaco en cada paciente teniendo en cuenta su comorbilidad, funcionalidad física, cognitiva y social, expectativa de vida y preferencias⁽⁶⁴⁾. En resumen, se reconsidera en un paciente concreto su régimen terapéutico, discontinuando lo innecesario y añadiendo lo preciso. Se basan, fundamentalmente, en algoritmos que facilitan la toma de decisiones y que siguen una serie de pasos comunes que van desde la revisión del historia farmacoterapéutica completa del paciente a la monitorización de la respuesta tras la modificación o retirada del fármaco, pasando por conocer las preferencias del paciente e informarle de la intervención que se va a llevar a cabo en su tratamiento. El proceso completo se muestra en la Figura 13.

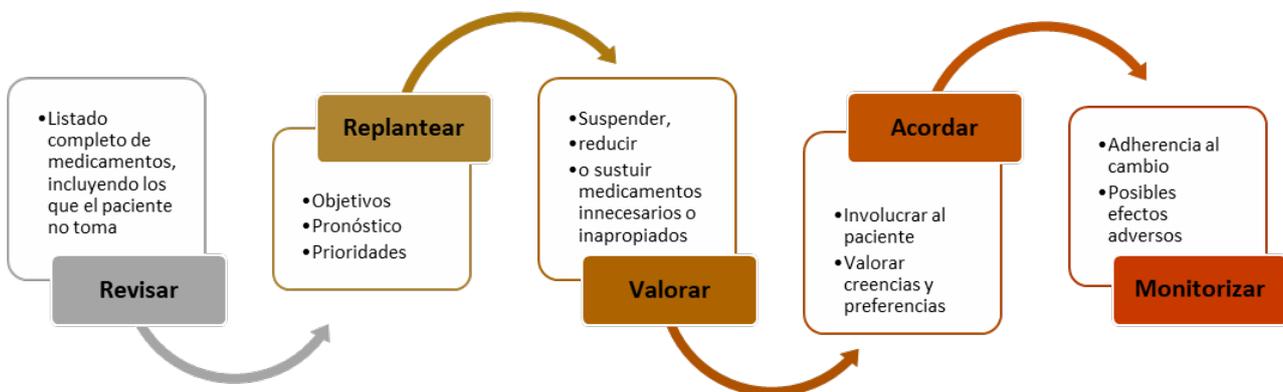


Figura 15. Fases comunes de los algoritmos de decisión "tipo poda".

Adaptado del documento de Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH⁽³⁶⁾

Entre las herramientas implícitas o “tipo poda” más utilizadas se encuentran el Medication Appropriateness Index (MAI) y el Good Palliative-Geriatric Practice (GP-GP).

El **índice MAI**, del que se dispone versión española⁽⁹³⁾, consta, como muestra la Figura 14 de un listado de 10 ítems valorados siguiendo una escala tipo Likert de tres grados (de apropiado a inapropiado) y sirve para medir si un determinado medicamento es apropiado o no. Este método ha demostrado en diferentes estudios ser un método fiable, con una adecuada concordancia intra e interobservador, y presentar validez aparente y de contenido. Además, los ítems del índice MAI predicen la aparición de resultados clínicos adversos que derivan en hospitalizaciones y visitas a urgencias por problemas relacionados con los medicamentos.

Identificación del paciente nº Código ATC del fármaco	____ Evaluador	Fármaco	Fecha
1. ¿Hay alguna indicación para el fármaco? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Indicado	No indicado ND
2. ¿La medicación es efectiva para la situación? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Efectiva	No efectiva ND
3. ¿La dosis es la correcta? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Correcta	Incorrecta ND
4. ¿Las instrucciones de uso son adecuadas? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Adecuadas	Inadecuadas ND
5. ¿La pauta de administración es práctica para el paciente? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Práctica	No práctica ND
-5a. ¿Tiene el paciente significativos problemas para tomar los medicamentos? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Insignificantes	Significantes ND
-5b. ¿El paciente sigue adecuadamente las instrucciones de uso de la medicación? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Adecuadamente	Inadecuadamente ND
6. ¿Existen interacciones entre fármacos clínicamente significativas? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Insignificantes	Significativas ND
7. ¿Existen interacciones fármaco – enfermedad/situación clínicamente significativas? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Insignificantes	Significativas ND
8. ¿Existen duplicaciones innecesarias con otros fármacos? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Necesarias	Innecesarias ND
9. ¿La duración del tratamiento es aceptable? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Aceptable	No aceptable ND
10. ¿Es el fármaco la alternativa más coste-eficiente (CE)? Comentarios:	A ____ B ____ C ____	Más CE	Menos CE ND

ND: No disponible. Última Revisión: 02/2012

Figura 16. Adaptación española del índice MAI
Extraído de Villafaina et al. 2014⁽⁹³⁾

El **algoritmo GP-GP** (Figura 15), por su parte, fue creado por geriatras israelitas en 2007⁽⁹⁴⁾ con el objetivo de reevaluar cada medicamento de un paciente de forma individual para decidir si se debe continuar con la misma dosis prescrita, reducirla o interrumpir el tratamiento por completo.

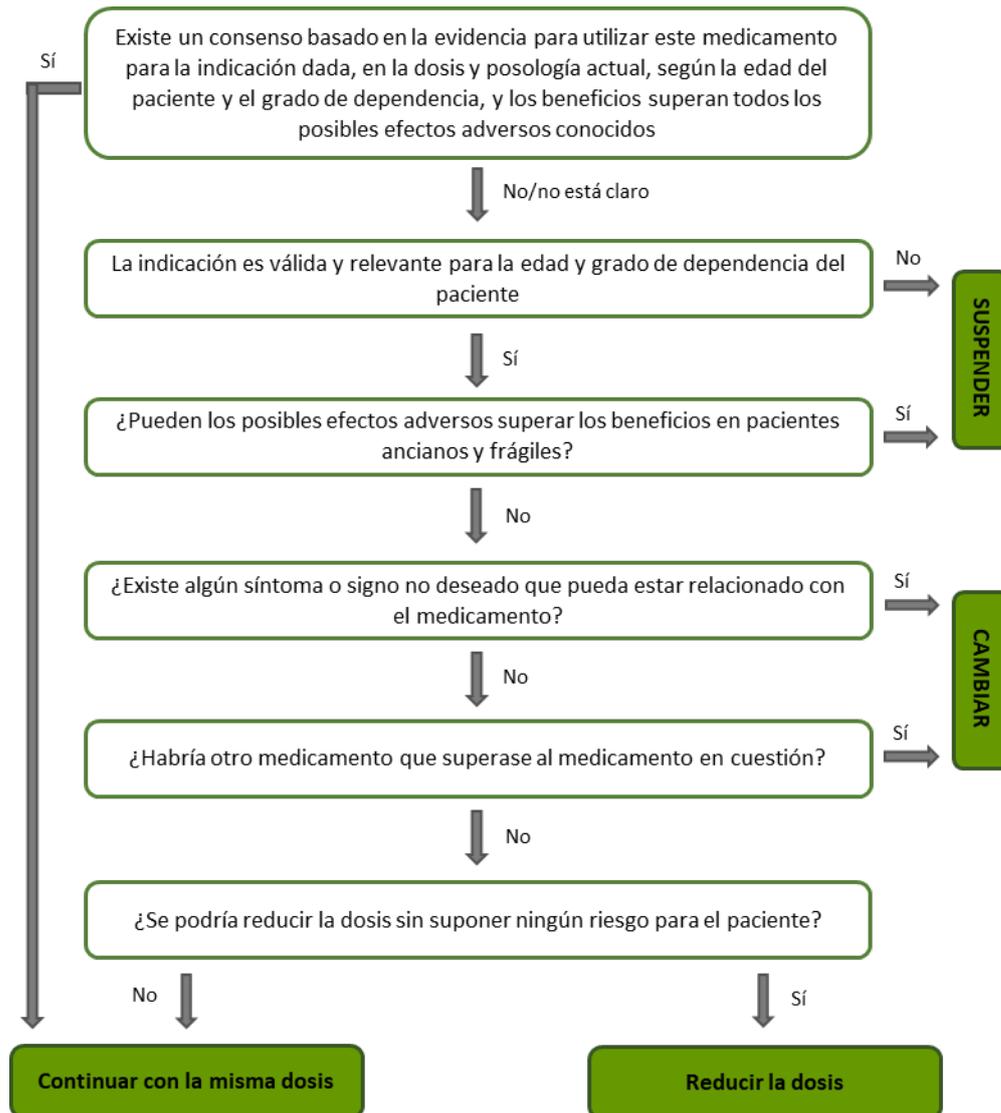


Figura 17. Algoritmo GP-GP
Adaptado de Garfinkel et al. 2007⁽⁹⁴⁾

1.2.4.3. Estrategias de desprescripción de la medicación

Basándose en las estrategias de tipo “tala selectiva”, que han demostrado ser las más efectivas⁽⁹⁵⁾ (a pesar de que de forma objetiva las de “tipo poda” resulten las idóneas), se han desarrollado otras herramientas de desprescripción propiamente dichas.

La primera herramienta utilizada en un ensayo clínico para llevar a cabo una estrategia de desprescripción fue la que emplearon Beer et al. entre 2007 y 2010 en el estudio **STOPAT** (*Systematic Termination of Pharmaceutical Agents Trial*)⁽⁹⁶⁾; constaba de una tabla en la que se incluían 5 grandes familias de fármacos (antihipertensivos, antianginosos, diuréticos, AINE e

inhibidores de la COX-2), la indicación para la que habían sido prescritos, las condiciones para plantear la desprescripción, criterios de monitorización y criterios de reintroducción del fármaco en caso necesario. Su estructura era similar a la de las estrategias “tipo tala selectiva”.

En 2015, en Australia, diseñaron y validaron el **OncPal Deprescribing Guideline**⁽⁹⁷⁾, una estrategia de desprescripción dirigida a pacientes oncológicos paliativos en formato tabla que incluye el fármaco a retirar, condición en la que se considera que el beneficio clínico es bajo y su explicación.

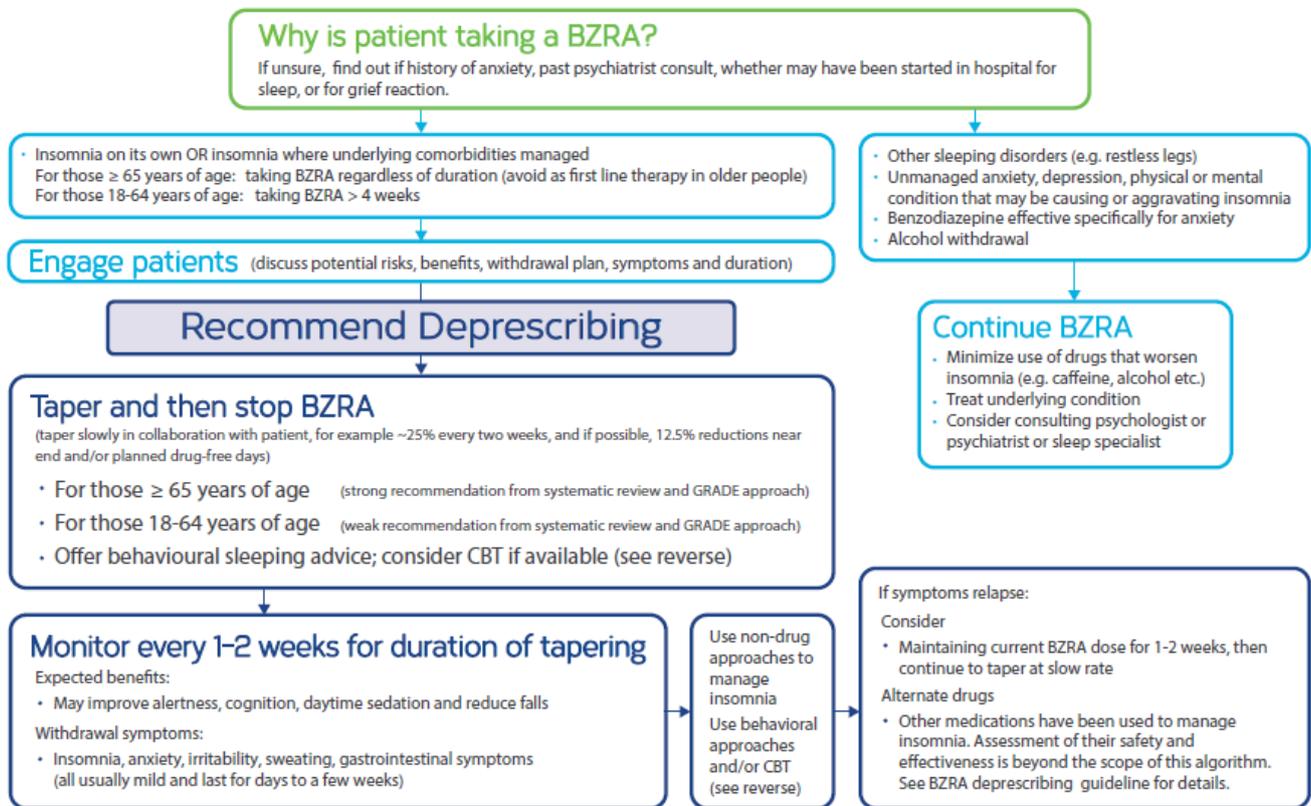
Más recientemente, un grupo multidisciplinar formado por farmacéuticos clínicos, médicos internistas y farmacólogos clínicos de Canadá, Francia y Suiza han desarrollado una herramienta electrónica denominada **PIM-Check**⁽⁶³⁾. Una *checklist* dirigida a pacientes de Medicina Interna que incluye 160 ítems de 17 ámbitos médicos y 56 patologías diferentes, y considera tanto la sobreprescripción como la infraprescripción. Está disponible en versión web tanto en inglés como en francés en el la dirección: <https://www.pimcheck.org/>.

En España, en el año 2017, el grupo CRONOS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y el grupo de Paciente pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna, en una colaboración capitaneada por Aitana Rodríguez-Pérez⁽⁸⁹⁾ han elaborado y validado el **LESS-CHRON CRITERIA**, una lista de 27 escenarios o situaciones clínicas consistentes en el fármaco susceptible de retirada y condición que debe presentar el paciente para considerar beneficiosa su desprescripción (Anexo 1). Con esta herramienta se está llevando a cabo el ensayo clínico DESPRES para validar su aplicabilidad en práctica real.

El objetivo de todas las estrategias descritas es plantear una revisión completa del tratamiento crónico de los pacientes con el apoyo de los criterios recogidos en la herramienta seleccionada, es decir, la combinación de estrategias implícitas y explícitas.

De forma paralela, desde el año 2017, el grupo CaDeN (*Canadian Deprescribing Network*), co-dirigido por la farmacéutica Barbara Farrell la médico geriatra Cara Tannenbaomy, ha creado los denominados **Canadian Deprescribing Guidedines**, una serie de protocolos en forma de guías clínicas y algoritmos para la ayuda a la desprescripción de algunas familias de fármacos, en concreto: los inhibidores de la bomba de protones⁽⁹⁸⁾, los hipoglucemiantes⁽⁹⁹⁾, las benzodiazepinas y fármacos Z⁽¹⁰⁰⁾, los antipsicóticos⁽¹⁰¹⁾ y los inhibidores de la colinesterasa y memantina⁽¹⁰²⁾. En la Figura 16 se muestra uno de los algoritmos de ayuda a la desprescripción del CaDeN.

Figure 1 | Benzodiazepine & Z-Drug (BZRA) Deprescribing Algorithm



Sin embargo, hay que tener en cuenta que este tipo de criterios se han desarrollado y validado en población general, generalmente de más de 65 años, por ello el pasado año, el grupo GeSIDA y el grupo de paciente VIH de la SEFH, han publicado un documento con recomendaciones para llevar a cabo la deprescripción de la terapia no antirretroviral en el paciente con infección por el VIH⁽³⁶⁾, en el que se incluyen criterios de priorización en la población VIH para realizar la deprescripción según las características tanto de los pacientes como de los fármacos, así como recomendaciones para la optimización de los tratamientos. Sus autores hacen hincapié, además, en que el envejecimiento del paciente VIH y la comorbilidad asociada a la edad, requieren que sea valorado por diferentes especialistas (prescriptores o potenciales prescriptores); asociando el mayor número de prescriptores con un mayor riesgo de duplicidades, interacciones, prescripciones inadecuadas y prescripciones en cascada⁽³⁶⁾.

1.2.4.4. El paciente como centro del proceso de deprescripción

Todos los algoritmos tanto de adecuación como de deprescripción propuestos por los diferentes autores convergen en el mismo punto: deben ser procesos en los que el paciente represente el papel principal, puesto que es él mismo el gestor de su propia salud. Por tanto, el

éxito de la desprescripción dependerá de la colaboración entre los profesionales sanitarios y los pacientes y/o cuidadores, tomando las decisiones de forma compartida y teniendo en cuenta su disposición ante los posibles cambios⁽¹⁰³⁾.

Teniendo en cuenta estos aspectos, Reeve et al.⁽¹⁰⁴⁾ desarrollaron y validaron en 2013 el cuestionario PATD (*Patients Attitudes Towards Deprescribing*) (Anexo 2), cuyo objetivo es comprobar las actitudes, creencias y experiencias de las personas mayores con respecto al manejo de fármacos que toman así como de su predisposición a retirar uno o más de ellos. Tras su publicación se han llevado a cabo varios estudios a nivel internacional (Australia⁽¹⁰⁵⁾, Italia⁽¹⁰³⁾, Dinamarca⁽¹⁰⁶⁾ y Malasia⁽¹⁰⁷⁾) basados en este cuestionario, tanto en pacientes ambulatorios⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾ como en hospitalizados⁽¹⁰³⁾. Los resultados de todos ellos coinciden en que la mayoría de los encuestados tenía la impresión de tomar demasiados fármacos, a pesar de sentirse cómodos con su medicación, y que estarían dispuestos a que se desprescribiese alguno de ellos.

Conocer la disposición de los pacientes ante la posible retirada de alguno de sus medicamentos prescritos es un factor fundamental para garantizar el éxito de las estrategias de desprescripción y optimización de las terapias, sin embargo, puede no ser suficiente. Los pacientes deberían contar con la suficiente formación para ser autónomos con respecto a sus terapias y poder realizar preguntas a los profesionales sanitarios responsables de su seguimiento tales como: ¿cuáles son todas mis opciones de tratamiento (incluidas las no farmacológicas)?, ¿cuáles son los posibles beneficios y riesgos de cada una de ellas?, o ¿cuáles podrían ser los motivos razonables que me llevasen a suspender alguno de mis medicamento?⁽⁸⁸⁾

El ensayo EMPOWER (*Eliminating Medications Through Patient Ownership of End Results*)⁽¹⁰⁸⁾ es un ejemplo de este tipo de enfoque: se desarrolló una intervención para aumentar el conocimiento y la autonomía de los pacientes para interrumpir sus tratamientos con benzodiazepinas que incluía información sobre los riesgos de estos fármacos, interacciones con otros medicamentos, y un protocolo específico de reducción gradual. Tras el período de seguimiento de 6 meses, un tercio de los pacientes que recibieron la formación detuvieron de forma exitosa su tratamiento, frente al 5% en los que recibieron información inespecífica.

Podríamos decir, por tanto, que la estrategia idónea para llevar a cabo la optimización y/o desprescripción de los tratamientos crónicos, es aquella en la que se realiza una revisión completa de la farmacoterapia (incluyendo tanto los fármacos prescritos como aquellos que no precisan receta médica y los que, a pesar de estar prescritos, el paciente no toma), se tienen en cuenta las preferencias del paciente acordando con él la mejor estrategia a seguir y que, además, es multidisciplinar, garantizando la continuidad entre niveles asistenciales.

1.3. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA ACTUAL

1.3.1. ENVEJECIMIENTO Y PERFIL DE COMORBILIDADES EN LA POBLACIÓN VIH

La primera publicación sobre la revisión de los casos de infección por el VIH en pacientes con edad igual o superior a 50 años fue en 1998, en referencia a los casos de VIH declarados entre 1991 y 1996 en los Estados Unidos, y se les consideraba un grupo “especial”⁽¹⁰⁹⁾, ya que los primeros años de la epidemia fueron tan devastadores que alcanzar esas edades era algo simbólico. A partir de ese momento, y con los avances tanto en el tratamiento antirretroviral como en los métodos de diagnóstico, no han sido pocos los estudios que se han publicado sobre el envejecimiento de la población VIH y sus consecuencias, sobre todo en la última década.

Una de las primeras grandes cohortes publicadas fue el **Veterans Aging Cohort Study** (VACS) en 2007⁽¹¹⁰⁾ en el que se comparó el perfil de comorbilidades de 33.420 infectados por VIH con el de 66.840 no infectados. La edad media en ambos grupos fue de 46 años (el 31% mayor de 50 años) con un 98% de hombres. Alrededor del 60% presentaban algún tipo de comorbilidad, tanto en infectados como en no infectados, siendo la multimorbilidad (>3 patologías crónicas) más frecuente en el grupo de pacientes VIH+ (30% frente al 20% en no infectados). Al estratificar por edad, se observó que los pacientes infectados mayores de 50 años presentaban mayor riesgo de presentar hipertensión (OR: 3,55 [IC95%: 3,42-3,67]), diabetes (OR: 3,09 [IC95%: 2,95-3,24], enfermedad vascular (OR: 4,87 [IC95%: 4,62-5,14]), enfermedad pulmonar (OR: 2,00 [IC95%: 1,89-2,11]) y enfermedad renal (OR: 2,97 [IC95%: 2,61-3,38]).

En el año 2011 se publicaron los resultados de otra gran cohorte (una de las mayores en VIH a nivel mundial), el **Swiss HIV Cohort Study**⁽¹¹¹⁾. Se trata de una cohorte observacional prospectiva iniciada en 1988 y con seguimiento continuo hasta la actualidad. En ese estudio en concreto, se determinó la incidencia de eventos clínicos desde enero de 2008 (cuando se introdujo un nuevo cuestionario sobre morbilidad no relacionada con el SIDA) hasta diciembre de 2010. Se incluyeron 8.444 pacientes con una mediana de edad de 45 años (RIQ: 39-51), un 71% de los cuales eran hombres y con la siguiente distribución por edades: el 68% < 50 años, el 26% entre 50 y 65 años, y el 5% > 65 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (56,3%), las alteraciones en el perfil lipídico (34,8%), la depresión (15,2%) y la diabetes (4,1%), todas relacionadas de forma estadísticamente significativa con la edad excepto la depresión, cuya frecuencia era similar en los 3 grupos de edad. En cuanto al tratamiento, el 31% de los pacientes tomaba, al menos, un fármaco concomitante al TAR, relacionándose de forma significativa la edad con el número de comedificaciones. Las familias de fármacos no antirretrovirales más prescritas fueron los antihipertensivos (20,9%), los agentes modificadores

de lípidos (12,7%), los antidepresivos (10,0%) y los antiagregantes plaquetarios (5,8%). La edad resultó factor de riesgo de hospitalizaciones y muerte, así como para presentar cualquier comorbilidad, excepto embolismo pulmonar, trombosis, necrosis ósea, y eventos tanto hepáticos como renales. Figura 17 muestra la distribución del número de comorbilidades y de fármacos concomitantes según el grupo de edad.

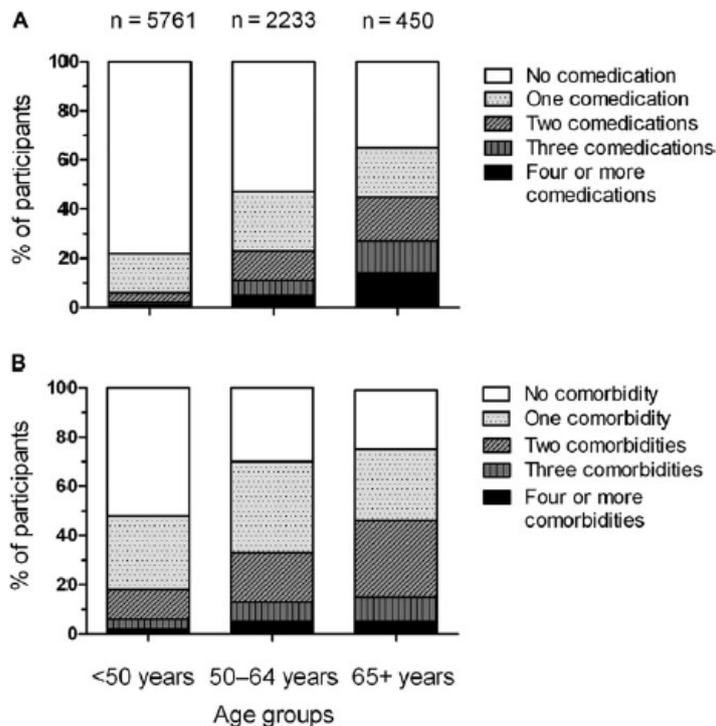


Figura 21. Distribución del número de fármacos concomitantes (A) y comorbilidades (B) por rango de edad en el Swiss HIV Cohort Study
 Extraído de Hasse et al. 2011⁽¹¹¹⁾

Ese mismo año, **Guaraldi et al.**⁽²⁰⁾ publicaron un estudio de casos y controles llevado a cabo en Módena (Italia) en el que se comparó la prevalencia de comorbilidades en una serie de 2.854 pacientes VIH+ en tratamiento TAR entre el 2002 y el 2009 con 8.562 controles no infectados extraídos de una base de datos. La media de edad fue de 46 ± 8 años (el 20,6% mayor de 50 años) y un 37% de los participantes fueron mujeres. En comparación con el grupo control, se observó una prevalencia significativamente más alta en todos los grupos de edad de pacientes VIH+ con insuficiencia renal, fracturas y diabetes; la presencia de enfermedad cardiovascular e hipertensión se asoció con tener más de 60 años en ambos grupos. Con respecto a la presencia de pluripatología (>2 patologías crónicas no SIDA), fue superior en todos los estratos de edad de los casos frente a los controles, llegando al 20,0% en los pacientes entre 51 y 60 años, y al 46,9% en los mayores de 60 años, frente al 6,6% y 18,7% respectivamente en los no infectados. Se

observó, además, que el perfil de pluripatología de los pacientes era similar al de los controles de un rango de edad de entre 12 y 15 años mayores.

En el *AGE_nIV Cohort Study*⁽¹¹²⁾, llevado a cabo en Alemania entre 2010 y 2012, compararon la prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad entre 540 pacientes VIH+ y 524 controles no infectados, todos ellos mayores de 45 años y con una mediana de edad de 52 años. Alrededor del 85% fueron hombres. La media de comorbilidades por paciente fue significativamente superior en los infectados ($1,3 \pm 1,14$ frente a $1,0 \pm 0,95$ en no infectados, $p < 0,001$), así como el porcentaje de pacientes con más de una comorbilidad (69,4% frente a 61,8%; $p = 0,009$). La prevalencia individual por comorbilidades en los pacientes VIH+ frente a no infectados se muestra en la Figura 18. En el análisis por regresión logística, la infección por VIH resultó factor de riesgo asociado a presentar alguna comorbilidad asociada a la edad (OR: 1,58 [IC95%: 1,23-2,03]); además, la Odds Ratio para la edad resultó mayor en el grupo de infectados (OR: 1,60 [IC95%: 1,41-1,81]) que en los no infectados (OR: 1,41 [IC95%: 1,25-1,60]).

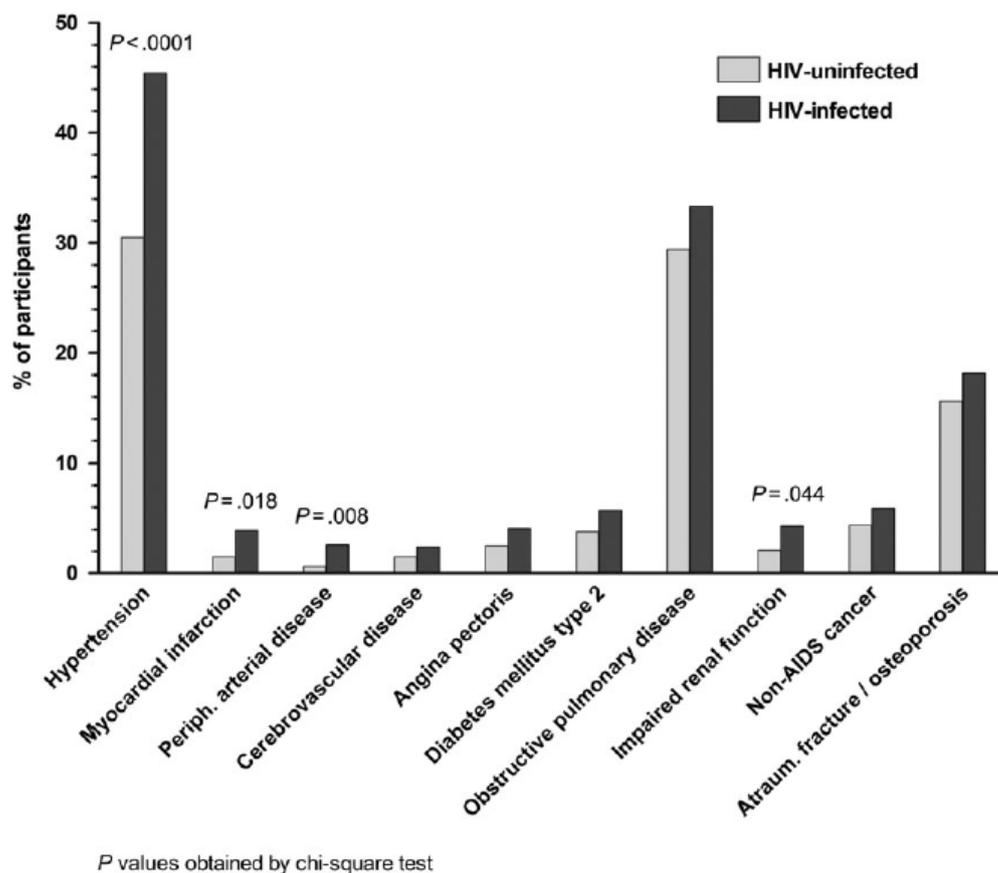


Figura 22. Resultados del *AGE_nIV Cohort Study*. Prevalencia de comorbilidades asociadas a la edad en personas infectadas por VIH frente a no infectadas. Extraído de Schouten et al. 2014⁽¹¹²⁾

Kendal et al.⁽¹¹³⁾ publicaron en 2014 los resultados de un estudio retrospectivo observacional cuyo objetivo era evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes con VIH de Ontario y compararlas con la población general. Analizaron datos del Institute for Clinical Evaluative Sciences de Ontario, de entre 1992 y 2009. La cohorte de VIH+, estaba formada por 14.005 pacientes (80,5% hombres) con una edad media de 45,36±10,77 años y la distribución por grupos de edad siguiente: 16,8% entre 18 y 35 años; 55,7% entre 36 y 50 años; 23,4% entre 51 y 65 años, y un 4,1% mayores de 65 años. Un 14,49% de los pacientes presentaban pluripatología (el 11,13% en no infectados), siendo las comorbilidades más prevalentes las patologías mentales (15,5%), la hipertensión (14,9%), el asma (12,7%), la diabetes (8,3%) y la EPOC (7,9%), todas ellas superiores a la cohorte de no infectados excepto la hipertensión. La prevalencia de multimorbilidad aumentaba con la edad y lo hacía de forma más acusada en el caso de las mujeres, tanto en VIH+ como en población general, como puede apreciarse en la Figura 19.

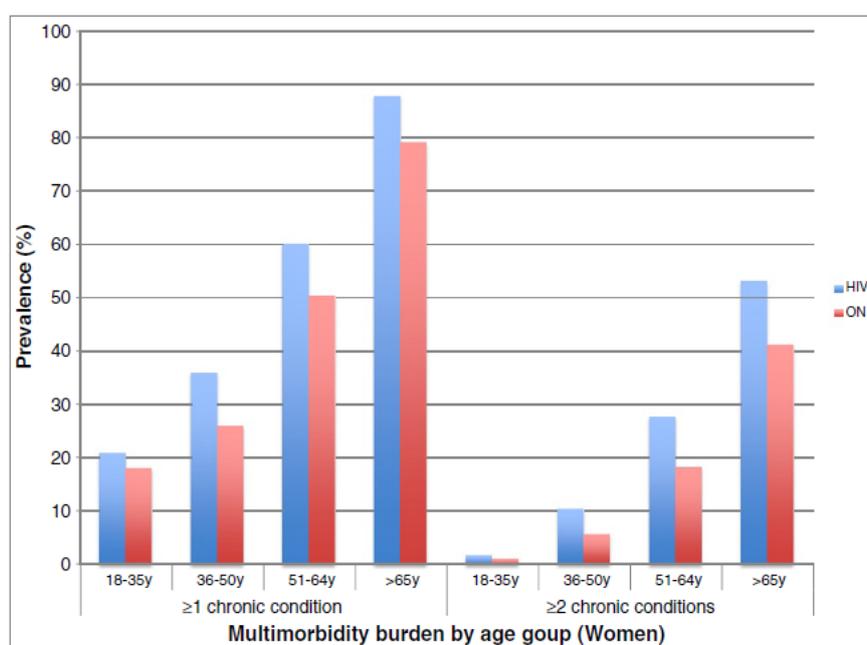


Figura 23. Resultados de la cohorte de Ontario: prevalencia de multimorbilidad en mujeres según grupo de edad. En azul los datos de la cohorte VIH+ y en rojo los datos de la cohorte de población general. Extraído de Kendal et al. 2014⁽¹¹³⁾

En 2017, **Cuzin et al.**⁽⁵²⁾ publicaron los resultados de un estudio francés en el que, a partir de una base de datos prospectiva desarrollada en Francia que incluía datos de pacientes VIH desde 2009 hasta 2013, se analizó la prevalencia de comorbilidades y de medicación en los pacientes mayores de 50 años, y se comparó con los datos de los pacientes más jóvenes. La cohorte de pacientes veteranos estuvo compuesta por 10.318 pacientes (77% hombres) con una edad media de 56 años, mientras que la de pacientes jóvenes la formaban 13.302 pacientes

(65% hombres) con una edad media de 42 años. A los pacientes de mayor edad se les clasificó como “experimentados” si tenían una larga trayectoria con la infección VIH o “recientes” si el diagnóstico se había producido después de los 50 años. La presencia de al menos 1 comorbilidad fue mayor en los grupos de mayor edad (un 55,9% en los recientes y un 62,1% en los experimentados, frente al 32,5% en los pacientes jóvenes). Las comorbilidades más frecuentes fueron dislipemia (17,0%), depresión (16,1%), hipertensión (12,6%) y cáncer (10,4%), todas con una prevalencia superior en los pacientes mayores de 50 años. La distribución del número de fármacos concomitantes siguió la misma dinámica, siendo los más prescritos los fármacos que actúan a nivel del SNC (39,5%), fármacos para el sistema cardiovascular (30,2%), estatinas (25,2%) e inhibidores de la bomba de protones (21,0%).

El **EuroSIDA**, junto con el *Swiss HIV Cohort*, es otra de las grandes cohortes a nivel europeo. Tiene sus inicios en el año 1994 y en ella se recogen datos de pacientes VIH+ de 35 países europeos, Israel y Argentina. El pasado año se publicó un estudio con datos de esta cohorte en el que se compararon dos cortes transversales de la misma: 2006 y 2014⁽¹⁴⁾. El objetivo era describir los cambios en cuanto al perfil de comorbilidades y factores de riesgo entre ambas. El porcentaje de hombres fue similar en los cortes, alrededor del 70%, mientras que los pacientes mayores de 50 años aumentaron del 25,1% en 2006 al 43,8% en 2014. La prevalencia de comorbilidades aumentó en todos los casos y de forma más acusada en los pacientes de mayor edad, a excepción de la dislipemia que se mantuvo constante alrededor del 70%.

En cuanto a datos de nuestro país, en el IX Congreso Nacional de GeSIDA, celebrado en Vigo en 2017, **Morano et al.**⁽¹⁴⁾ presentaron los datos de un estudio en el que se analizó la distribución de edad en las personas VIH-positivas en la cohorte de la Red de Investigación en VIH/SIDA (CoRIS) desde 2004-2015 según sexo y, se identificaron las diferencias en el patrón de morbimortalidad entre ambos grupos, de una forma similar al anterior estudio de la cohorte EuroSIDA. En la base de datos analizada, había 10.998 pacientes (83,8% hombres), con una edad media de 36±10,15 años. El 21,4 % de las mujeres y el 26,2% de los hombres tenían una edad igual o superior a 50 años. La distribución de las comorbilidades fue: 31% neuropsiquiátricas, 18% óseas, 17% renales, 12% cardiovasculares, 12% metabólicas, 9% hepáticas y 2% infecciosas; con una prevalencia superior en mayores de 50 años en todas ellas. También resultaron mayores las tasas de mortalidad en este grupo, siendo el efecto de la edad mayor en hombres que en mujeres.

Ese mismo año, se llevó a cabo el **estudio POINT**⁽¹¹⁵⁾, un estudio observacional, multicéntrico transversal cuyo objetivo principal era determinar la prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral y seguimiento farmacoterapéutico en consultas externas de Farmacia en toda España. En él se incluyeron 1.222 personas VIH+ de 81 centros hospitalarios. La media de edad de los participantes fue de 47,7 años y el 46,8 % tenía 50 años o más. El 46,6% era pluripatológico (2 o más comorbilidades) con la siguiente distribución de patrones de multimorbilidad: cardio-metabólico (38%), depresivo geriátrico (23%), y mixto (33%). En cuanto a la medicación concomitante, el 32,4% de los pacientes participantes estaban polimedcados (más de 6 principios activos concomitantes), de los cuales el 5,5% presentaban polifarmacia mayor (uso de 11 principios activos concomitantes o más). Porcentajes que aumentaban en el subgrupo de pacientes ≥ 65 años: el 70,8% polimedcados (25,7% con polifarmacia mayor).

1.3.2. POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH

De forma paralela a los estudios sobre el perfil de morbilidad como causa del envejecimiento de la población infectada por el VIH+, se han publicado otros que se han centrado en el cambio de perfil farmacoterapéutico experimentado por estos pacientes a lo largo del tiempo.

En algunos de los estudios descritos en el apartado anterior ya se hacía referencia a la polifarmacia entre los pacientes VIH: en el *Swiss HIV Cohort Study*⁽¹¹¹⁾, el 5,2% de los pacientes entre 50 y 65 años y el 14,2% de los mayores de 65 años tomaban más de 4 fármacos concomitantes, mientras que en el **estudio POINT**⁽¹¹⁵⁾ el 32,4% eran polimedcados (casi el 80% si se analizaba el grupo de pacientes con más de 65 años), siendo la polifarmacia más importante a nivel cardiovascular (50,3%), seguido de la depresión/ansiedad (38,2%), enfermedad pulmonar obstructiva (6,7%) y mixta (4,8%).

Krentz et al.⁽¹¹⁶⁾, a partir de una base de datos con registros de farmacia, calcularon la carga posológica de asociada tanto al TAR como a los fármacos concomitantes tomados por los pacientes incluidos en la Cohorte del Sur de Alberta entre 1990 y 2010. El número de pacientes aumentó de 365 a 1.419 en 1990 y 2010 respectivamente, y la mediana de edad pasó de 30 (RIQ: 26-37) a 34 años (RIQ: 28-41). La evolución de la carga posológica durante los 20 años de seguimiento se muestra en la Figura 20. Destaca el aumento de la carga posológica entre 1990 ($4,9 \pm 3,1$) y 1998 ($12,1 \pm 6,9$), a expensas del tratamiento antirretroviral debido al inicio de la era TARGA, suponiendo el 83% de la carga total, y la posterior reducción hasta 2010 ($6,7 \pm 5,8$),

cuando el TAR sólo representaba el 50% del total por el incremento de los fármacos concomitantes.

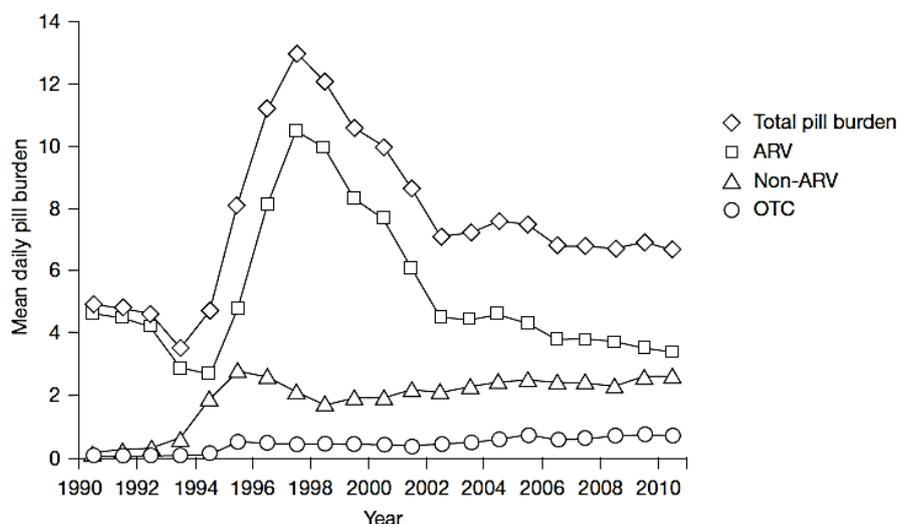


Figura 24. Resultados de la Cohorte SAC: evolución de la carga posológica por tipo de fármaco
ARV: antirretroviral; Non-ARV: no antirretroviral; OTC: fármacos de venta libre
Extraído de Krentz et al. 2012⁽¹¹⁶⁾

Con el objetivo de cuantificar el índice de complejidad de la terapia de la población VIH+, **Metz et al.**⁽⁵⁹⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo en dos cohortes de pacientes (California y Colorado) con datos de entre 2011 y 2012. La edad media fue de 48 años en la cohorte de California y de 49,1 en la de Colorado, con un 21% y un 25% de pacientes mayores de 55 años, respectivamente. El porcentaje de polimedicados (>6 fármacos concomitantes) fue alto en ambos grupos (68% y 81% respectivamente). En cuanto a la terapia no antirretroviral, los fármacos más comúnmente prescritos fueron los antidepresivos (entorno a un 6%) y los analgésicos y antiinflamatorios (3,8 y 7,7%). El índice de complejidad total obtuvo una media de alrededor de 21 puntos en ambos grupos, representando el TAR únicamente el 24% del total.

En 2015, **Moore et al.**⁽⁵³⁾ publicaron los resultados de un estudio retrospectivo en el que se analizaron datos de visitas a los servicios ambulatorios del Sistema Nacional de Salud de Estados Unidos (National Hospital Ambulatory Medical Care Survey) entre los años 2006 y 2010. El objetivo principal del estudio era evaluar la prescripción de fármacos concomitantes al TAR en pacientes VIH+ y compararlos con un grupo control de personas no infectadas para identificar los factores asociados a presentar polifarmacia (≥ 5 fármacos concomitantes). Se analizaron un total de 7.360.000 registros de pacientes VIH+ de los que el 32% eran mayores de 50 años, y

374.626.000 registros de no infectados, con un 50% de mayores de 50 años. Desde el inicio del estudio, se observó un incremento significativo en el uso de fármacos concomitantes: la polifarmacia tenía una prevalencia del 16% en 2006 y alcanzaba el 35% en 2010 en el grupo de pacientes infectados, mientras que el aumento solo era del 8% en el grupo control. En la regresión logística multivariante se asoció la edad como factor de riesgo para presentar polifarmacia independientemente de estar o no infectado.

Rasmussen et al. ⁽¹¹⁷⁾, a partir de datos de los pacientes de la *Danish HIV Cohort Study* en tratamiento antirretroviral desde 1995 a 2013, publicaron en 2016, un estudio en el que se analizó el uso de medicamentos no antirretrovirales en personas infectadas por el VIH en comparación con la población general. Se incluyeron en el análisis 4.928 pacientes infectados por el VIH (edad media: 37 años; 76.4% hombres). En general, la población VIH+ tomaba un mayor número de medicamentos no antirretrovirales en comparación con la población general (32,7% frente al 28,2% respectivamente según los datos del 2013). Los fármacos más utilizados fueron los hipolipemiantes (12,1%), antiagregantes plaquetarios (8,8%), IECA (7,0%), antiácidos (6,6%) y beta-bloqueantes (5,5%).

En España, además del estudio POINT, se han realizado otros estudios para evaluar la prevalencia de polifarmacia y el uso de fármacos concomitantes al TAR en la población VIH.

Así, en el año 2015, **Gimeno-García et al.** ⁽¹¹⁸⁾ analizaron el consumo de fármacos no antirretrovirales en pacientes VIH mayores de 50 años del Hospital Lozano Blesa de Zaragoza a partir de los registros de dispensaciones en farmacia comunitaria. Se incluyeron 118 pacientes (77% hombres) con una edad media de 59,9±6,3 años. El 82,2% tomaba al menos un fármaco concomitante al TAR, mientras que el 57,6% presentaba polifarmacia (>5 fármacos). Los medicamentos más usados fueron antibióticos de uso sistémico (44%), analgésicos (44%), antiinflamatorios (39%), antiácidos (38%), antigripales (30%), agentes modificadores de lípidos (26%), IECA (22%) y antihistamínicos (20%).

Los mismos autores, en 2016, publicaron un estudio similar comparando el uso concomitante de fármacos entre la población VIH de entre 50 y 65 años, y la población general de ese mismo rango de edad ⁽¹¹⁹⁾. La media de edad de los pacientes VIH+ fue de 52 años y un 73,4% eran hombres. En cuanto al consumo de fármacos, la polifarmacia de larga duración (>3 meses de tratamiento) fue superior en los con respecto a la población general tanto en hombres (8,9% frente al 4,4%) como en mujeres (11,3% frente al 3,4%). Los grupos terapéuticos más prevalentes siguieron una distribución similar a los resultados del estudio anterior.

1.3.3. EFECTOS DE LA POLIFARMACIA Y LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA EN PACIENTES VIH

Como se ha comentado en apartados anteriores, la polifarmacia puede ocasionar problemas relacionados con la medicación, como pueda ser la reducción de la adherencia al tratamiento (importante en caso de que involucre al TAR), riesgo de interacciones, etc.

En el año 2011, con datos de la *Swiss HIV Cohort*, **Marzolini et al.**⁽¹²⁰⁾ publicaron un estudio en el que analizaron el uso de medicación concomitante al TAR y el riesgo de interacciones potenciales según la edad, diferenciando entre menores y mayores de 50 años. Se analizaron las prescripciones de 1.497 pacientes (el 32% <50 años y el 68% >50 años). La mediana de fármacos en los mayores de 50 años fue superior a la de los pacientes más jóvenes (2 [RIQ: 1-4] frente a 1 [RIQ: 0-2]), así como el uso de ciertas familias de medicamentos, como fármacos para el sistema cardiovascular (modificadores de lípidos, antiagregantes plaquetarios, IECA, beta-bloqueantes, diuréticos...), antiácidos y agentes hormonales; mientras que el uso de agentes para el SNC fue similar en ambos grupos. El riesgo de presentar interacciones fue mayor en el grupo de más edad (51% frente al 35%). Los fármacos implicados en las interacciones fueron mayoritariamente los inhibidores de la proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, metadona y fármacos que actúan sobre el SNC.

En este mismo sentido, **Iniesta-Navalón et al.**⁽⁷⁹⁾ realizaron en 2014 un corte transversal en el que se incluyeron 268 pacientes en tratamiento antirretroviral del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. El 72,4% eran hombres y la mediana de edad fue de 45,2 años (RIQ: 18-81), con un 28% de pacientes mayores de 50 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron las enfermedades psiquiátricas (16%), la hipertensión (6,7%), el cáncer (6,7%) y la dislipemia (6%). Se identificaron 292 interacciones de las cuales el 34,9% tenían relevancia clínica y en el modelo de regresión logística, los factores asociados de forma independiente con las interacciones fueron el tratamiento con más de cinco fármacos (OR: 15,1 [IC 95%: 6,3-36,2]) y tratamiento con un inhibidor de la proteasa (OR 5,3 [IC 95% 2,4-11,74]).

También en 2014, **Cantudo-Cuenca et al.**⁽⁶⁹⁾ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo para determinar la influencia de las comorbilidades y el uso de fármacos concomitantes sobre la adherencia al TAR. Se incluyeron en el estudio 594 pacientes que iniciaron tratamiento entre 2002 y 2011; el 80,1% hombres y la edad media de 47 años. El 75% eran adherentes al TAR según los registros de dispensación y el cuestionario Morisky; el 72,6% presentaban pluripatología, el 21,5% polifarmacia y el 32% riesgo alto de problemas

relacionados con la medicación (PRM) según el índice PREDICTOR. Las comorbilidades más prevalentes fueron la dislipemia (18,9%), la enfermedad cardíaca (18,5%) y la hipertensión (12,1%). El porcentaje de pacientes no adherentes y pluripatológicos resultó mayor que los adherentes y pluripatológicos (86% frente al 68% respectivamente); de forma similar, el porcentaje de pacientes polimedicados no adherentes fue mayor que el de polimedicados adherentes (49,3% frente al 23,2% respectivamente). En el análisis multivariante se determinaron como factores de riesgo a no ser adherente la transmisión por drogas parenterales del virus, no ser naïve al TAR, riesgo alto de PRM según el índice PREDICTOR y estar polimedicado.

Manzano-García et al.⁽⁷⁰⁾ evaluaron en 2018, mediante un estudio transversal llevado a cabo en el Hospital de Valme de Sevilla, la asociación entre el índice de complejidad medido con el índice MRCI y la no adherencia total, medida con los registros de dispensación y, el cuestionario SMAQ para el TAR, y con el cuestionario de Morisky para la medicación concomitante. Los 619 pacientes incluidos en el estudio (81,4% hombres; 48 años [RIQ: 43-53]) presentaban una mediana de 1 comorbilidad (RIQ: 1-2), el 9,7% eran polimedicados, el 67,9% eran adherentes al TAR y el 62% al tratamiento concomitante. La puntuación MRCI total obtuvo una mediana de 7 puntos (RIQ: 4-12). Se identificaron como factores de riesgo a no ser adherente al TAR las variables: número de comorbilidades, la carga viral y el índice de complejidad total de los tratamientos.

Por otro lado, **Justice et al.**⁽⁸¹⁾ ese mismo año, analizaron la asociación entre la polifarmacia no antirretroviral con las hospitalizaciones y la mortalidad, y sus diferencias con respecto a la población general, utilizando datos del *US Veterans Affairs Healthcare System* entre 2010 y 2015. Se incluyeron registros de un total de 9.473 personas infectadas con VIH y 39.812 no infectadas. La prevalencia de polifarmacia concomitante al TAR fue similar en ambos grupos, alrededor del 70% tomaban más de dos fármacos y alrededor el 35% más de 5. La presencia de más de dos (OR: 1,51 [IC95%: 1,46-1,55]) y al menos cinco fármacos no antirretrovirales (OR: 1,52 [IC95%: 1.49-1.56]) se asociaron con un aumento de hospitalizaciones tanto en infectados como en no infectados; mientras que el riesgo de mortalidad se asoció con ser VIH+ y tomar más de dos medicamentos concomitantes (OR: 1,43 [IC95%: 1,36-1,50]).

En febrero de 2019, se publicaron los datos de un estudio transversal llevado a cabo por **Kara et al.**⁽¹²¹⁾ entre 2015 y 2016 con el objetivo de determinar la prevalencia de problemas relacionados con la medicación (PRM) de cualquier tipo en la población infectada por VIH. En el análisis se incluyeron 181 pacientes (edad media 40,4 ± 13,06 años y 79,6% hombres). El 29,9%

estaban polimedicados (>5 fármacos) y el 32,6% presentaba al menos una patología crónica, siendo las más frecuentes la hipertensión (12,7%), la dislipemima (9,4%), la depresión (7,7%) y la diabetes (7,2%). Se detectaron PRM en el 25% de los pacientes, con una mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada (la media de edad de los pacientes con PRM fue de 46 años, frente a 37 años en los que no presentaron PRM, $p < 0,001$). Tomar >3 medicamentos se asoció con presentar más PRM según el modelo de regresión logística (OR: 8,29 [IC95%: 1,92-35,80]).

Y, finalmente, volviendo al **Estudio POINT**⁽¹¹⁵⁾, un 34,7% de los pacientes que participaron en el estudio presentaron alguna interacción potencial y el 6,5% alguna interacción contraindicada; el 88,8% de estos últimos eran polimedicados frente al 28,5% de los que no presentaron ninguna interacción ($p < 0,001$). En cuanto a la adherencia, el 50,2% no eran adherentes al tratamiento concomitante al TAR, el 65,8% de los cuales presentaba polifarmacia, frente al 53,1% en el grupo de los que sí eran adherentes ($p < 0,05$).

1.3.4. ADECUACIÓN Y DESPRESCRIPCIÓN DE LA FARMACOTERAPIA EN PACIENTES VIH

El interés por definir la adecuación de los tratamientos en población general anciana, se ha trasladado también al ámbito del VIH debido al incremento en la prevalencia de pacientes polimedicados y pluripatológicos. Con este objetivo se han publicado dos estudios en los últimos cinco años, ambos desarrollados en Estados Unidos.

En el primero, publicado en 2014, **Greene et al.**⁽⁷⁴⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo que, aunque con el objetivo de determinar la prevalencia de PRM en la población VIH+ mayor de 60 años, analizó las prescripciones de medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) utilizando los Criterios de Beers. Se analizaron datos de 89 pacientes de la *San Francisco HIV Over 60 Cohort* entre 2008 y 2011. El 94% eran hombres con una mediana de edad de 64 (RIQ: 60-82) años. La dislipemia (61%), la hipertensión (43%) y la depresión (37%) fueron las comorbilidades más frecuentes. La mediana de medicamentos por paciente fue de 13 (RIQ: 9-17), de los cuales 4 (RIQ: 3-5) eran medicamentos antirretrovirales, y 8 (RIQ: 4-14) no antirretrovirales. El 74% de los participantes tomaban cinco o más fármacos, el 48% nueve o más. Los fármacos más frecuentes fueron las vitaminas y suplementos (30%), fármacos que actúan sobre el SNC (27%), fármacos que actúan en el sistema cardiovascular (23%) y antiácidos (11%). Se detectó al menos un MPI siguiendo los criterios de Beers en 46 (52%) de los pacientes siendo los medicamentos involucrados con mayor frecuencia la testosterona ($n = 20$ pacientes), ibuprofeno ($n = 15$ pacientes), zolpidem ($n = 9$ pacientes) y lorazepam ($n = 5$).

El segundo, es un estudio más amplio. Publicado por **McNicholl et al.**⁽¹²²⁾ en 2017, es un estudio dirigido por un grupo de farmacéuticos cuyo objetivo fue utilizar dos herramientas validadas (los criterios de Beers y los STOPP), para evaluar los MPI en pacientes ancianos infectados con el VIH y realizar las intervenciones farmacéuticas oportunas. Se trata de un ensayo aleatorio prospectivo con intervención, en el que los pacientes se seleccionaron a partir de los registros electrónicos disponibles. Los criterios de inclusión eran tener 50 años o más, y haber acudido a una cita de atención primaria en los últimos 12 meses. Los pacientes evaluados fueron 248 (71% hombres), con una edad media de 58 años. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (56%), depresión (52%), asma/EPOC (48%), dislipemia (39%), enfermedad coronaria (27%) y diabetes (22%). La media de fármacos concomitantes al TAR por paciente fue de $11,6 \pm 5,7$ y un 35% de los pacientes tomaba, al menos, 16 medicamentos.

Se identificaron MPI en el 54% y el 63% de los pacientes según los criterios STOPP y Beers, respectivamente, así como 25 interacciones contraindicadas en el 8,1%. Los fármacos implicados en estas interacciones fueron fundamentalmente: inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa viral, medicamentos utilizados en el tratamiento de las enfermedades broncopulmonares, antiinfecciosos, fármacos del sistema cardiovascular y fármacos que actúan sobre el SNC.

Los criterios de STOPP identificados más frecuentes fueron: clases de fármacos duplicadas (20%), opiáceos crónicos sin estimulante intestinal (21%), el uso de antihistamínicos de primera generación (8,5%), el uso de benzodiazepinas de acción prolongada (6,1%) y dosis de AAS superiores a 150 mg/día (7,7%).

En cuanto a los criterios de Beers más comunes fueron: el uso de benzodiazepinas (34%), el uso de AINE (27%), el uso de antihistamínicos de primera generación (14%), el uso de antidepresivos tricíclicos (6,1%) y el uso de hipnóticos no benzodiazepínicos (4,8%).

Tras la conciliación de los tratamientos, se retiró un promedio de 2,2 medicamentos por paciente. El 73,7% de los MPI identificados se corrigieron inmediatamente tras consultar con el médico responsable, lo que corresponde a una media de 0,7 MPI por paciente. Se consideraron de corrección inmediata aquellos medicamentos que predisponen a un mayor riesgo de caídas (antihistamínicos de primera generación, benzodiazepinas y relajantes musculares). De forma general, el 37% de los pacientes requirió al menos una corrección a la dosis o frecuencia. Además, en el 41% de los pacientes recibió una intervención inmediata para corregir al menos uno de los MPI identificados.

El número de medicamentos prescritos se asoció de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$) con presentar al menos un MPI según criterios de Beers o STOPP.

Estos dos estudios evalúan la prescripción de medicación inadecuada y, en el más reciente, además se llevan a cabo intervenciones por parte del farmacéutico con el objetivo de subsanar los problemas detectados; sin embargo, hasta la fecha no se ha publicado ningún trabajo en el que se aborde la desprescripción en la población con infección por el VIH.

1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Entre los objetivos recogidos en *“Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud”* publicado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en el año 2012⁽¹²³⁾, el número 13 es: *Optimizar la terapia farmacológica en los pacientes con tratamientos crónicos, con especial atención a los pacientes polimedcados* para lo cual recomiendan:

- Establecer una política de prescripción de medicamentos con objetivos comunes entre los distintos niveles de atención sanitaria.
- Garantizar la conciliación de la medicación en todas las transiciones asistenciales entre niveles y/o profesionales sanitarios.
- Potenciar la comunicación de los profesionales de Farmacia Hospitalaria con los equipos de Atención Primaria y con centros sociosanitarios, para resolución de incidencias relacionadas con la medicación, definiendo canales o vías rápidas de comunicación permanente.

El cómo y cuándo llevar a cabo estas estrategias de optimización de la medicación crónica es el punto más crítico de un proceso, de entrada, ya complejo.

Hay que tener en cuenta que para poder implantar un proceso de estas características resulta fundamental realizar una anamnesis farmacológica completa, que incluya todos los medicamentos que el paciente tome en ese momento (tanto los prescritos como los que no lo están), definir los objetivos terapéuticos de cada uno de ellos, ajustar posologías y duración considerando edad, función renal y hepática así como la conveniencia del propio tratamiento⁽¹²⁴⁾. Por supuesto, siempre contando con las preferencias del paciente como punto central.

La fragmentación entre los diferentes niveles asistenciales de los servicios sanitarios dificulta gran parte de las veces la óptima atención a las pacientes.

En la Región de Murcia, el Sistema Sanitario se articula en nueve Áreas de Salud, cada una de las cuales está vinculada a un Hospital de Referencia; a su vez, éstas se estructuran en 90 zonas básicas de salud que constituyen el marco territorial de la Atención Primaria de Salud, dentro del cual desarrolla su actividad el equipo de Atención Primaria. Cada Área de Salud dispone de una Gerencia única responsable de la gestión de los recursos tanto de Atención Primaria como de Atención Especializada, en la que el Farmacéutico de Área está integrado en

el Hospital de Referencia, por lo que el hándicap de la fragmentación entre niveles, aunque sigue estando presente, se reduce.

A partir de estas premisas se podría considerar la atención en Consultas Externas del Servicio de Farmacia Hospitalaria el escenario idóneo para que el Farmacéutico de Área lleve a cabo una intervención para la optimización del tratamiento crónico de este tipo de pacientes aumentando el alcance hasta Atención Primaria, utilizando el formulario de Consultas Externas como documento de comunicación con el clínico de Enfermedades Infecciosas y con el propio paciente, y la nueva aplicación de Interconsulta No Presencial de Atención Primaria (INPAP) desarrollada por el Sistema Murciano de Salud para comunicación entre niveles asistenciales .

Ante la carencia de ensayos y trabajos de optimización de los tratamiento crónicos en la población VIH y las características particulares que presentan estos pacientes, resulta imprescindible implantar estrategias de intervención integrales teniendo en cuenta las preferencias y características individuales de cada paciente y no sólo actuar por el hecho de reducir fármacos, para lo cual es necesario el abordaje multidisciplinar.

Con el objetivo de obtener una primera toma de contacto y conocer el perfil de comorbilidades y de polifarmacia entre los pacientes de nuestra Área de Salud (Murcia VII), se llevó a cabo un estudio piloto en el que se incluyeron los pacientes que recogieron medicación en Consultas Externas de Farmacia durante una semana del mes de marzo de 2018. Se recogieron variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas de 120 pacientes (76,7% hombres, edad media de 51,15±9,61 años y el 59,17% mayores de 50 años). Un 54,2% de los pacientes eran pluripatológicos (≥ 2 patologías crónicas distintas al VIH), con una mediana de 3(2-4) comorbilidades, y un 26,7% polimedicados (≥ 5 medicamentos prescritos distintos al TAR), con una mediana de 7(6-9) fármacos por paciente.

Las comorbilidades más frecuentes fueron: síndrome ansioso-depresivo (45,8%), dislipemia (32,5%), hipertensión (20,8%), trastornos psiquiátricos (19,2%) y EPOC (13,3%). En cuanto al perfil de polifarmacia, los fármacos más prescritos fueron: benzodiacepinas (32,5%), vitamina D (31,7%), inhibidores de la bomba de protones (22,5%), estatinas (20%), antidepresivos (18,3%) y antipsicóticos (15%).

El índice PREDICTOR fue alto en un 46,7% de los pacientes y se relacionó de forma estadísticamente significativa con el número de comorbilidades ($p < 0,005$).

Los resultados de este estudio piloto confirmaron el envejecimiento de nuestra población VIH+, con un porcentaje de pacientes mayores de 50 años de casi el 60%, lo que justifica la alta prevalencia de pluripatología y de polifarmacia.

Estamos, por tanto, ante un enfermo complejo, en el que el riesgo de presentar PRM es elevado por lo que nos proponemos implementar una estrategia de optimización/desprescripción de los tratamientos desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria junto con el equipo de Enfermedades Infecciosas priorizando los pacientes con mayor riesgo.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS DE NUESTRO ESTUDIO

2.1.1. HIPÓTESIS CONCEPTUAL

Los pacientes con infección por VIH atendidos en la Consulta de Atención Farmacéutica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia presentan una elevada complejidad farmacoterapéutica y la revisión de sus tratamientos crónicos establecerá oportunidades de desprescripción y optimización de la terapia no antirretroviral.

2.1.2. HIPÓTESIS OPERATIVAS

- La población VIH del Área de Salud VII de Murcia es cada vez más longeva, y este envejecimiento tendrá como consecuencia la pluripatología y la polimedicación.
- Un elevado porcentaje de los pacientes presentará algún fármaco susceptible de desprescripción para optimizar su tratamiento crónico habitual y minimizar la iatrogenia asociada a la polifarmacia.
- Los principales fármacos tributarios de desprescripción serán los que actúan a nivel del SNC y los fármacos utilizados en la prevención de la úlcera péptica.
- Uno de los principales factores de riesgo asociados a presentar algún fármaco susceptible de desprescripción en los pacientes VIH+ será la polifarmacia.
- La adherencia al TAR se verá comprometida por la toma de demasiados fármacos.

2.2. OBJETIVOS DE NUESTRO ESTUDIO

2.2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes infectados por el VIH atendidos en la Consulta de Atención Farmacéutica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia e identificar oportunidades de desprescripción y optimización de la terapia no antirretroviral.

2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- **Describir el perfil socio-demográfico y clínico de la población VIH+ atendida en la Consulta de Pacientes Externos de Farmacia del HGURS de Murcia.**

Objetivos secundarios:

- a) Determinar el grado de envejecimiento de la población VIH+ atendida en el Área de Salud VII de Murcia y el porcentaje de pacientes VIH+ mayores de 50 años.
- b) Determinar la prevalencia de pluripatología (dos o más afecciones crónicas) de los pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral del Área de Salud VII de Murcia.
- c) Describir las comorbilidades no relacionadas con la infección por el VIH más frecuentes en los pacientes VIH+.
- d) Analizar la relación de la edad con la presencia de pluripatología como principales contribuyentes al aumento de la complejidad asistencial.

- **Analizar la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+ atendidos en la Consulta de Pacientes Externos de Farmacia del HGURS de Murcia.**

Objetivos secundarios:

- a) Describir la medicación concomitante más frecuentemente prescrita en la población VIH+.
- b) Determinar la prevalencia de polifarmacia (6 o más fármacos concomitantes) y “polifarmacia mayor” (11 o más fármacos concomitantes) en la población de estudio.
- c) Calcular el índice de complejidad farmacoterapéutica tanto del TAR como de la terapia no antirretroviral de los pacientes VIH+.
- d) Identificar el perfil clínico y sociodemográfico de los pacientes con riesgo alto de presentar cualquier problema relacionado con la medicación.

- **Evaluar la adherencia al TAR de los pacientes VIH+ del Área de Salud VII de Murcia.**

Objetivos secundarios:

- a) Establecer la tasa de adherencia al tratamiento TAR en nuestra población mediante dos métodos indirectos: un cuestionario validado (cuestionario SMAQ) y el registro de dispensaciones de Farmacia
- b) Analizar el grado de concordancia entre ambos métodos de estimación de la adherencia
- c) Identificar la relación entre la adherencia y el estado inmunológico del paciente y la respuesta adecuada al TAR.

- **Determinar la prevalencia de medicamentos susceptibles de desprescripción/optimización en la terapia no antirretroviral de los pacientes VIH+ del Área de Salud VII de Murcia.**

Objetivos secundarios:

- a) Identificar los fármacos potencialmente inapropiados y/o susceptibles de desprescripción en los pacientes VIH+ mediante herramientas validadas.
- b) Estimar la prevalencia de prescripción de fármacos potencialmente inapropiados y/o susceptibles de desprescripción en nuestra población.
- c) Analizar los factores asociados a presentar fármacos susceptibles de desprescripción en el tratamiento crónico.

- **Analizar la predisposición de los pacientes a la retirada de uno o más fármacos de su tratamiento crónico mediante una herramienta validada (cuestionario PATD).**
- **Desarrollar un Modelo Predictivo de presentar fármacos susceptibles de desprescripción en el tratamiento de pacientes VIH+.**

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. MARCO GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio se enmarca dentro del proyecto “Efectividad de una intervención farmacéutica para la continuidad asistencial entre niveles” del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, financiado por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.

3.2. ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO

El estudio tuvo lugar en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, hospital de referencia del Área de Salud VII de Murcia (Murcia/Este). Este hospital forma parte de la red universitaria, docente e investigadora de la asistencia pública del Servicio Murciano de Salud, es responsable directo de la atención especializada de 11 zonas básicas de salud, presta atención sanitaria a una población aproximada de 202.150 habitantes y tiene una capacidad de 330 camas de hospitalización.

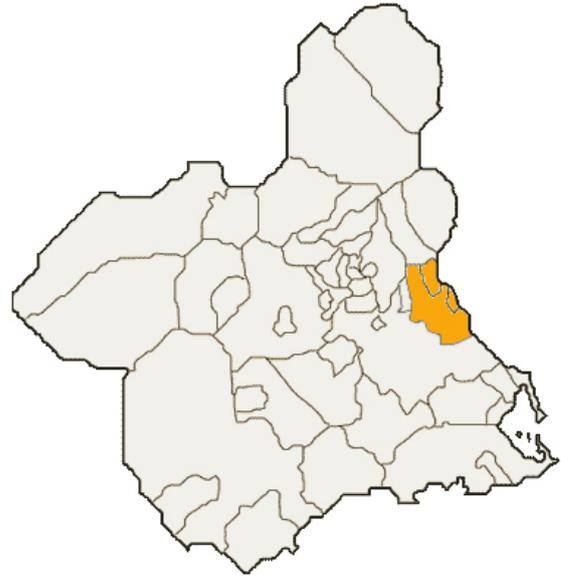


Figura 25. Mapa sanitario de la Región de Murcia (Área VII coloreada)

El Servicio de Medicina Interna del HGURS cuenta con una Unidad de Enfermedades Infecciosas que actúa como sección multifuncional y presta servicio a demandas procedentes de atención primaria, urgencias, riesgos laborales, medicina preventiva, microbiología y otras áreas tanto quirúrgicas como médicas. Actualmente, la UEI cuenta con 12 camas de hospitalización, 2 consultas médicas atendidas por 4 Facultativos Médicos Especialistas en Medicina Interna y una consulta de enfermería atendida por una Diplomada en Enfermería, y con 2 Licenciadas en Biología dedicadas a la coordinación de ensayos clínicos. Forma parte de la Red Nacional de Investigación en Sida desde el año 2007 y atiende a un total de, aproximadamente, 450 pacientes VIH+ que toman tratamiento antirretroviral dispensado desde la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia en el momento actual.

El estudio se realizó en el período de noviembre de 2018 a marzo de 2019.

3.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.3.1. TIPO DE DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo transversal desarrollado entre los meses de noviembre de 2018 a marzo de 2019.

3.3.2. FASES DEL ESTUDIO

El estudio fue realizado en 2 fases:

- **Fase 1 o de definición de los fármacos y las condiciones de desprescripción.**

Con el objetivo de definir los medicamentos, así como sus escenarios de prescripción, susceptibles de una posible desprescripción para optimización de la terapia crónica en nuestra población VIH, se elaboró una lista de supuestos basada en estrategias de desprescripción/optimización de la farmacoterapia ya validadas.

- **Fase 2 o de entrevista clínica e identificación de pacientes con fármacos susceptibles de desprescripción.**

En la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia se realizó una entrevista clínica al paciente en el momento de la dispensación del TAR en la que se obtuvo la historia farmacoterapéutica completa y el perfil de comorbilidades, y se administraron los cuestionarios SMAQ y PATD para determinar la adherencia y comprobar la predisposición a retirar alguno de los fármacos prescritos, respectivamente.

Paralelamente, a partir de las diferentes fuentes e instrumentos de obtención de datos, se recogieron y calcularon el resto de variables del estudio, y se realizó la revisión completa de la farmacoterapia y la situación clínica del paciente con el objetivo de identificar los fármacos potencialmente inapropiados y que serían considerados candidatos a una posible desprescripción, en base a los criterios definidos en la fase 1 del estudio.

3.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

3.4.1. POBLACIÓN DIANA

La población de referencia o diana de este estudio, y sobre la que se deseaba realizar inferencias y generalizar los resultados, estuvo conformada por todos los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral activo atendidos en la Consulta de Atención Farmacéutica del HGURS.

3.4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población accesible o de estudio estuvo formada por los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral activo que acudieron a la Consulta de Atención Farmacéutica del HGURS a recoger su medicación durante el periodo de estudio (de noviembre de 2018 a enero de 2019) y que cumplieron los criterios de inclusión necesarios para participar en el mismo.

- **Criterios de inclusión**
 - ✓ Pacientes adultos con infección por VIH en TAR activo durante un mínimo de 6 meses.
 - ✓ Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron el consentimiento informado.
- **Criterios de exclusión**
 - ✗ Pacientes menores de 18 años.
 - ✗ Pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio.

3.4.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para determinar la prevalencia de pacientes con algún medicamento tributario de una posible desprescripción a partir de un universo finito de 450 pacientes VIH+ con TAR activo, asumiendo que el 50% de los pacientes hospitalizados o ambulatorios reciben, al menos, 1 fármaco innecesario⁽⁸⁸⁾, con un nivel de confianza de la estimación del 95% y una precisión mínima relativa del 10%, el número de sujetos que fue necesario incluir en el estudio fue de 210.

3.4.4. TIPO DE MUESTREO

Para alcanzar el tamaño muestral calculado se llevó a cabo un muestreo consecutivo no probabilístico.

3.5. VARIABLES DEL ESTUDIO

3.5.1. VARIABLE PRINCIPAL

En esta investigación la variable principal del estudio serán los **pacientes en cuyo tratamiento crónico se identifiquen medicamentos candidatos a desprescripción**.

Se considerarán fármacos susceptibles a desprescripción u optimización los incluidos en la herramienta obtenida tras la fase 1 del presente estudio.

3.5.2. VARIABLES DE RESULTADO O DEPENDIENTES

3.5.2.1. Variables relativas a una posible desprescripción/optimización de la terapia

- **Presencia de fármaco candidato a desprescripción.** Paciente con al menos un fármaco considerado susceptible de desprescripción en el tratamiento crónico. Variable cualitativa nominal.
- **Fármaco candidato a desprescripción.** Variable cualitativa nominal.
- **Número de fármacos susceptibles de desprescripción.** Entendiendo como tal el número de total de medicamentos tributarios a una posible intervención en un mismo paciente. Variable cuantitativa discreta.
- **Tipo de desprescripción/optimización de la terapia.** En función del tipo de fármaco y el motivo de desprescripción se clasificaron las recomendaciones a seguir en:
 - **Suspender el tratamiento.** Variable cualitativa nominal.
 - **Suspender de forma gradual.** Variable cualitativa nominal.
 - **Modificar posología.** Variable cualitativa nominal.

3.5.3. VARIABLES INDEPENDIENTES

3.5.3.1. Variables sociodemográficas del paciente

- **Sexo.** Sexo del paciente diferenciado entre hombre y mujer. Variable nominal dicotómica.
- **Edad.** Expresada en años. Para facilitar el estudio estadístico la variable edad se recodificó en tres categorías: «hasta 49 años», «de 50 a 65 años» y «mayores de 65 años». Variable cualitativa ordinal.

- **Procedencia del paciente.** Expresada como domicilio o institucionalizado en régimen de acogida. Variable nominal dicotómica.
- **Hábitos tóxicos.** Se recogieron datos sobre el consumo de de:
 - **Tabaco.** Variable nominal dicotómica.
 - **Alcohol.** Se consideró paciente con hábito enólico cuando el consumo de alcohol era ≥ 4 unidades por día en hombres y ≥ 2 unidades por día en mujeres. Variable nominal dicotómica.
 - **Drogas por vía parenteral.** Variable nominal dicotómica
 - **Otras drogas.** Como otras drogas se consideró el consumo de cannabis, cocaína, anfetaminas, etc. Variable nominal dicotómica.

3.5.3.2. Variables clínicas relacionadas con la infección por el VIH

- **Grupo de transmisión de la infección.** Expresada como sexual, personas que se inyectan drogas (PID), vertical y otras vías/desconocido. Variable nominal policotómica.
- **Recuento de linfocitos-T CD4+.** Último valor de linfocitos-T CD4+ en el momento de la entrevista. Expresado en número de células/ μL . Para facilitar el estudio estadístico, el recuento de linfocitos-T CD4+ se recodificó en 3 categorías: «menos de 200 células/ μL », «entre 200 y 500 células/ μL » y «más de 500 células/ μL ». Variable cualitativa ordinal.
- **Carga viral plasmática del virus VIH.** Último valor de carga viral plasmática en el momento de la entrevista. Expresada en copias/mL. Variable cuantitativa discreta.
- **Carga viral indetectable.** Se consideró que la carga viral plasmática (CV) era indetectable si ésta era inferior a 50 copias/mL. Variable nominal dicotómica.
- **Estadio de la infección por el VIH.** Se utilizó la clasificación formulada por el CDC en 1993 en la que los infectados se clasifican en función de su eventual sintomatología y de su recuento de linfocitos-T CD4+, para clasificar a los pacientes en la categoría A, B o C⁽¹²⁵⁾. Variable nominal policotómica.

3.5.3.3. Variables clínicas relacionadas con patologías no-VIH

- **Patologías de base.** Definimos patologías de base como las enfermedades del paciente diagnosticadas por un médico. Cada comorbilidad se codificó como una variable nominal dicotómica.
- **Número de patologías de base.** Entendiendo como tal el número total de comorbilidades en un mismo paciente. Variable cuantitativa discreta.
- **Pluripatología.** Se consideró que un paciente era pluripatológico cuando presentaba al menos dos patologías crónicas⁽¹²⁶⁾.
- **Coinfección por VHC.** Variable nominal dicotómica
- **Coinfección por VHB.** Variable nominal dicotómica

3.5.3.4. Variables relacionadas con la farmacoterapia

- **Número de prescripciones medicamentosas.** Consideramos una prescripción a cada principio activo en el tratamiento crónico del paciente. Un fármaco se consideró crónico cuando el paciente lo estaba tomando durante al menos 3 meses. Variable cuantitativa discreta.
- **Polifarmacia.** De acuerdo al Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁽⁴⁹⁾ se clasificó a los pacientes según presentaban:
 - **Polifarmacia:** Uso de ≥ 6 principios activos concomitantes (incluido el TAR).
 - **Polifarmacia mayor:** Uso de ≥ 11 principios activos concomitantes.
 - **Polifarmacia extrema:** Uso de ≥ 21 principios activos concomitantes.
- **Número de comprimidos diarios.**
 - **Comprimidos correspondientes al TAR.** Variable cuantitativa discreta.
 - **Comprimidos correspondientes a la terapia no antirretroviral.** Variable cuantitativa discreta.
 - **Comprimidos totales.** Variable cuantitativa discreta.

- **Índice de Complejidad del tratamiento.** Para el cálculo de la complejidad farmacoterapéutica se utilizó el Medication Regimen Complexity Index (MRCI).
 - **IC del TAR.** Variable cuantitativa discreta.
 - **IC de la terapia no antirretroviral.** Variable cuantitativa discreta.
 - **IC total.** Variable cuantitativa discreta.
- **IC alto.** Se consideró alto un IC con una puntuación ≥ 11 . Variable nominal dicotómica.
- **Riesgo de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM).** Se calculó mediante la plataforma del Estudio PREDICTOR de la SEFH (<http://estudiopredictor.sefh.es/>). Se clasificó en «riesgo alto» o «riesgo bajo». Variable nominal dicotómica.

3.5.3.4.1. Variables relacionadas con el TAR

- **Naïve.** Se consideró pacientes naïve a aquellos que no habían recibido otro TAR previo al actual en el momento del estudio.
- **TAR.** Denominación del fármaco antirretroviral prescrito, bien por nombre comercial o por principio activo. Variable cualitativa.
- **Esquema de TAR.** Entendiendo como tal la combinación de fármacos (ITIAN, ITINN, IP, inhibidores de la integrasa o inhibidores de CCR5) que componían el TAR. Variable cualitativa policotómica.
- **Número de principios activos del TAR.** Se clasificó el TAR en: monoterapia, biterapia, triple terapia u otros esquemas. Variable nominal policotómica.
- **Grado de satisfacción con el TAR.** Se clasificó el grado de satisfacción en muy bueno, bueno, regular o malo. Variable nominal policotómica.
- **Adherencia al TAR.** Para el cálculo de la adherencia al TAR se utilizaron los registros de dispensación de los últimos 6 meses y el cuestionario SMAQ⁽¹²⁷⁾ (Anexo 3). Variable nominal dicotómica.

3.5.3.5. Variables administrativas y de gestión

- **Médico responsable de Enfermedades Infecciosas.** Médico que realiza el seguimiento del paciente en las Consultas Externas de la UEI del HGURS. Variable nominal policotómica.

3.5.3.6. Variables referidas a la especialidad farmacéutica

- **Identificación del fármaco.** Los medicamentos se codificaron según la Clasificación Anatómica de Especialidades del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (ATC).
 - **Grupo terapéutico.** Descripción según el Nivel 4 (subgrupo químico/terapéutico/farmacológico) de la clasificación ATC. Variable cualitativa.
 - **Código grupo terapéutico.** Código del Nivel 4 de la clasificación ATC. Variable nominal policotómica.
 - **Principio activo.** Descripción según la Denominación Común Internacional (DCI) establecida por la OMS y el nivel 5 (sustancia química) de la clasificación ATC. Variable cualitativa.
 - **Principio activo ATC.** Código del nivel 5 (sustancia química) de la clasificación ATC. Variable nominal policotómica.
- **Forma farmacéutica.** Según la presentación de la especialidad farmacéutica que incluye el principio activo: comprimido/cápsula, líquido oral, comprimido/spray sublingual, polvo/granulado oral, crema/gel, solución tópica, parche, colirio/pomada oftálmica, inhalador, jeringa/pluma precargada, etc. Variable nominal.
- **Medicamentos de alto riesgo (MAR).** Considerados como tales los medicamentos incluido en el listado del ISMP-España de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos⁽¹²⁸⁾ (Anexo 4). Variable nominal dicotómica.
- **Medicamentos que requieren ajuste según función renal.** Medicamentos en cuya ficha técnica oficial incluyen ajuste de dosis en pacientes con función renal disminuida. Variable nominal dicotómica.

- **Medicamentos que requieren ajuste según función hepática.**
Medicamentos en cuya ficha técnica oficial incluyen ajuste de dosis en pacientes con función hepática disminuida. Variable nominal dicotómica.

3.5.3.7. Variables relacionadas con la actitud y predisposición de los pacientes antes una posible desprescripción.

- **Respuestas cuestionario PATD:** el cuestionario cuenta con 15 preguntas: las diez primeras con respuestas en una escala Likert de 5 puntos (muy de acuerdo – de acuerdo – indiferente/no estoy seguro – en desacuerdo – muy en desacuerdo) sobre la actitud frente a la medicación crónica, y las cinco últimas preguntas de opción múltiple, sobre las preferencias del paciente y su predisposición ante una posible desprescripción⁽¹⁰⁴⁾.

3.6. RECOGIDA DE DATOS

3.6.1. FUENTES DE DATOS

Los datos necesarios para la evaluación de las características basales de los pacientes así como del análisis de los tratamientos crónicos fueron obtenidos utilizando las siguientes fuentes:

- **Entrevista clínica.** Se realizó una entrevista personal a los pacientes para obtener su medicación crónica, cualquier tratamiento instaurado en el ámbito de la medicina privada, adherencia al tratamiento, grado de satisfacción con el TAR, tolerancia al tratamiento, y su actitud ante una posible desprescripción.
- **Historia Clínica Informatizada.** Selene® es el software de gestión asistencial e historia clínica informatizada implantado en el Servicio Murciano de Salud. Es la fuente de la que se obtuvieron los datos sociodemográficos (sexo, edad), clínicos, (patologías de base, valores analíticos...) y de gestión del paciente (NHC, facultativos responsables...).
- **SAVAC®.** Es el programa de gestión farmacoterapéutica del HGURS de donde se extrajeron los datos del TAR activo de los pacientes en el momento del estudio y los registros de dispensación del mismo para el posterior cálculo de la adherencia.
- **Prescripción de Atención Primaria.** La aplicación informática para la prescripción de medicamentos al paciente desde AP (OMI-AP®) no permite el acceso a dicha prescripción desde el sistema informático de nuestro hospital, por lo que se utilizaron informes impresos de AP aportados por el paciente en los que figuraba la medicación activa.
- **Ágora Plus®.** Registro electrónico de la medicación por receta activa que el paciente estaba retirando de la farmacia.
- **ADN®.** Registro de recetas retiradas de la Farmacia por los pacientes.

3.6.2. INSTRUMENTOS PARA LA RECOGIDA DE DATOS

Los datos fueron recogidos por la persona responsable del estudio en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del HGURS utilizando los siguientes instrumentos:

- **Cuestionario con preguntas abiertas** para recoger la historia clínica y farmacoterapéutica del paciente (Anexo 5).
- **Cuestionario PATD** (*Patients' attitudes towards deprescribing*) para evaluar las actitudes, creencias y experiencias de los pacientes con respecto al manejo de fármacos que toman así como de su predisposición a retirar uno o más de ellos (Anexo 2).
- **Cuestionario SMAQ** (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) para evaluar la adherencia de los pacientes al TAR (Anexo 3).

3.7. DESCRIPCIÓN DE LAS FASES DEL ESTUDIO

3.7.1. FASE 1 O DE DEFINICIÓN DE LOS FÁRMACOS Y LAS CONDICIONES DE DESPRESCRIPCIÓN

Para la elaboración del listado de fármacos, así como de sus escenarios de prescripción, susceptibles de una posible desprescripción para la optimización de la terapia crónica en nuestro grupo de población, se formó un grupo multidisciplinar compuesto por: tres farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria del HGURS, un médico especialista en Enfermedades Infecciosas del HGURS, un médico responsable de la Calidad Asistencial y la Gestión del Riesgo Sanitario del HGURS y un Médico Coordinador de Atención Primaria del Área de Salud VII de Murcia.

Como referencias para la elaboración de la herramienta se utilizaron: los criterios LESS-CHRON (*List of Evidence based depreScribing for CHRONic patients*)⁽⁸⁹⁾ y la Guía para la Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH⁽³⁶⁾.

- Criterios LESS-CHRON

La lista de criterios LESS-CHRON, tal y como definen sus autores, es, hasta el momento, “la única herramienta explícita conocida y basada en evidencia científica para guiar el proceso de desprescripción”⁽¹²⁹⁾. La herramienta, en cuyo desarrollo han participado el grupo CRONOS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y el grupo de Paciente pluripatológico y Edad Avanzada de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), se realizó siguiendo la metodología Delphi, combinando una recopilación y selección de la evidencia científica (51 artículos) con la opinión de un panel de 15 expertos formado por farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria, médicos especialistas en Medicina Interna y Geriátrica, médicos especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, farmacéuticos de Atención Primaria y farmacéuticos de Centros Sociosanitarios⁽⁸⁹⁾. Además, una vez obtenido el listado de supuestos, se realizó un estudio de validación mediante evaluación interobservador e intraobservador en el que participaron un médico internista y un farmacéutico hospitalario, tras el cual se concluyó que la herramienta es capaz de ofrecer en su empleo repetido resultados veraces y constantes en condiciones similares de medición.

La herramienta LESS-CHRON (Anexo 1) consta de 27 criterios organizados según sistemas anatómicos en formato tabla. Cada criterio se compone de: fármaco-indicación

para la que se encuentra prescrito, condición de desprescripción, variable de salud a monitorizar y tiempo de seguimiento⁽¹²⁹⁾.

Al estar diseñados y validados en el sistema sanitario español, son de aplicabilidad en nuestros pacientes crónicos.

- **Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH**

Esta guía surge por la necesidad de adaptar las herramientas e instrumentos de identificación de medicamentos potencialmente inapropiados y de desprescripción y optimización de los tratamientos que se han desarrollado y validado en población general al contexto del paciente VIH. Ha sido desarrollada por profesionales sanitarios clínicos y farmacéuticos expertos en la infección por VIH y el TAR, y publicada como documento de consenso por GeSIDA y el grupo de VIH de la SEFH, en el que se incluyen recomendaciones basadas en la evidencia científica y en la opinión de expertos.

El documento consta de 5 capítulos en los que se abarcan aspectos relacionados con el envejecimiento, la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica de la población VIH y, además, se exponen una serie de criterios de priorización para llevar a cabo la desprescripción en esta población, considerando las características del paciente (Anexo 6) o bien los medicamentos no antirretrovirales utilizados (Anexo 7), y un decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH (Anexos 8).

Por el hecho de ser específico de la población que nos atañe para nuestro estudio, el grupo de expertos seleccionados para la elaboración de la herramienta, utilizó como documento “marco” la *Guía de Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH*, en concreto la tabla de criterios de priorización según los medicamentos prescritos (Anexo 7), la cual se completó con aquellos de los Criterios LESS-CHRON que se consideraron oportunos y, además, se incluyeron aspectos relacionados con la adecuación de la prescripción, puesto que el objetivo de nuestro estudio no es sólo la desprescripción de aquellos fármacos que en el momento de su prescripción estaban indicados, si no también optimizar la terapia en todos los aspectos.

Una vez obtenido el listado definitivo, se presentó en una sesión informativa a los Coordinadores de Atención Primaria de las distintas Zonas Básicas de Salud del Área VII y a la Unidad de Enfermedades Infecciosas del HGURS con el fin de consensuar posibles discrepancias.

3.7.2. FASE 2 O DE ENTREVISTA CLÍNICA E IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES CON FÁRMACOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN

En la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia y en el momento de la dispensación del TAR, la farmacéutica responsable entregó y explicó de forma verbal la hoja de información del estudio al paciente. Tras la firma del consentimiento informado tanto por la responsable como por el paciente, se realizó la entrevista clínica en la que se obtuvo la historia farmacoterapéutica completa y el perfil de comorbilidades del paciente, y se cumplimentaron dos cuestionarios: el SMAQ para el cálculo de la adherencia al TAR y el PATD para conocer la actitud del paciente ante a su tratamiento crónico y ante una posible desprescripción.

- **Cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*)**

El SMAQ (Anexo 3) es un cuestionario sencillo, desarrollado por un grupo de investigadores, incluidos médicos, enfermeras, farmacéuticos, psicólogos y pacientes, todos con experiencia en el tratamiento antirretroviral y la adherencia, basado en la escala de Morisky. Que ha sido validado en población VIH+ con tratamiento antirretroviral en España⁽¹²⁷⁾. Consta de 6 preguntas que investigan diversos aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento: a) olvidos; b) horarios; c) efectos adversos; d) omisión del fin de semana; e) cuantificación en la última semana, y f) cuantificación en el último trimestre⁽¹³⁰⁾.

De acuerdo con el cuestionario SMAQ, se clasifica a un paciente como no adherente al tratamiento si:

- a) Hay una respuesta positiva a cualquiera de las preguntas cualitativas 1, 3 y 4.
- b) Hay una respuesta negativa a la pregunta 2, también cualitativa.
- c) Más de 2 dosis omitidas durante la semana pasada, o más de 2 días del total sin medicamentos durante los últimos 3 meses.

- **Cuestionario PATD (*Patients' attitudes towards deprescribing*)**

El cuestionario PATD (Anexo 2) fue desarrollado y validado en 2013 por investigadores australianos para evaluar las actitudes, opiniones y creencias de los pacientes con respecto al manejo de su farmacoterapia así como de su predisposición a retirar uno o más de los fármacos que están tomando⁽¹⁰⁴⁾.

Consta de 15 preguntas: las primeras diez con respuestas en una escala Likert de 5 puntos (muy de acuerdo – de acuerdo – indiferente/no estoy seguro – en desacuerdo – muy en desacuerdo) y las cinco últimas son preguntas de opción múltiple.

Tiene, por tanto, un gran potencial como herramienta en el desarrollo e implantación de estrategias de desprescripción en la práctica clínica, ya que tiene en cuenta la visión del paciente.

Paralelamente, a partir de las diferentes fuentes e instrumentos de obtención de datos, se recogieron y calcularon el resto de variables del estudio:

- **Cálculo del índice de complejidad del tratamiento**

Para el cálculo de la complejidad farmacoterapéutica se utilizó la adaptación informática en forma de base de datos Access® (Anexo 9), desarrollada por investigadores de la Universidad de Colorado, del Medication Regimen Complexity Index (MRCI)⁽⁵⁸⁾, validada en pacientes crónicos⁽⁶⁰⁾ y en pacientes VIH⁽⁵⁹⁾.

El MRCI consta de 65 ítems agrupados en tres apartados: forma farmacéutica, frecuencia de administración, e instrucciones adicionales de administración (restricción de alimentos, horario concreto de administración, fraccionar comprimidos, etc.), a los que se da un peso diferente dentro de la puntuación total. A su vez, incluye:

- a) Un apartado específico de la complejidad del tratamiento de la patología principal: en nuestro estudio, se recogerá en este apartado la información referente al TAR, y su resultado será la variable “IC del TAR”.
- b) Un segundo apartado para los fármacos correspondientes a otras patologías: en este caso, la terapia no antirretroviral.
- c) Y un último apartado para los fármacos de libre acceso.

El resultado del apartado “a” será la variable “IC del TAR”, la suma de los apartados “b” y “c” será el “IC de la terapia no antirretroviral”, y con la suma de los tres apartados obtendremos el “IC total” del paciente. Cuanto mayor sea el resultado mayor será la complejidad farmacoterapéutica; así, consideramos que un paciente presenta un IC alto cuando la puntuación obtenida sea ≥ 11 .

- **Cálculo del riesgo de presentar PRM**

El riesgo de presentar cualquier problema relacionado con la medicación (PRM), se calculó mediante la aplicación “PREDICTOR” del Grupo de Atención Farmacéutica al Paciente de VIH de la SEFH (Anexo 10). Esta aplicación está basada en el modelo predictivo desarrollado y validado por Morillo Verdugo et al.⁽¹³¹⁾ que permite la detección de pacientes con tratamiento antirretroviral y con mayor riesgo de sufrir un

PRM con una gran capacidad discriminadora. Integra 3 factores de riesgo: la adherencia, la prescripción de fármacos con necesidad de ajuste posológico en enfermedad renal o hepática y el número de medicamentos prescritos al margen del TAR. El resultado es una variable nominal dicotómica que clasifica a los pacientes según presenten riesgo “Alto” o “Bajo” de presentar cualquier PRM.

- **Cálculo de la adherencia al TAR**

Para la evaluación de la adherencia al TAR se consideraron los resultados del cuestionario SMAQ y el registro de las dispensaciones (RD) en la Consulta de Pacientes Externos de Farmacia de los últimos 6 meses.

Las dispensaciones se obtuvieron de los registros del programa de gestión SAVAC®, y con ellas se calculó el porcentaje de adherencia del paciente mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{Número de comprimidos dispensados}}{\text{Número de comprimidos teóricos requeridos}} \times 100$$

Se consideró que un paciente era adherente según el RD si el porcentaje de cumplimiento calculado era $\geq 95\%$.

La adherencia total se asumió cuando el paciente cumplía simultáneamente el supuesto de adherente en ambos métodos, siguiendo el esquema de la Figura 22.

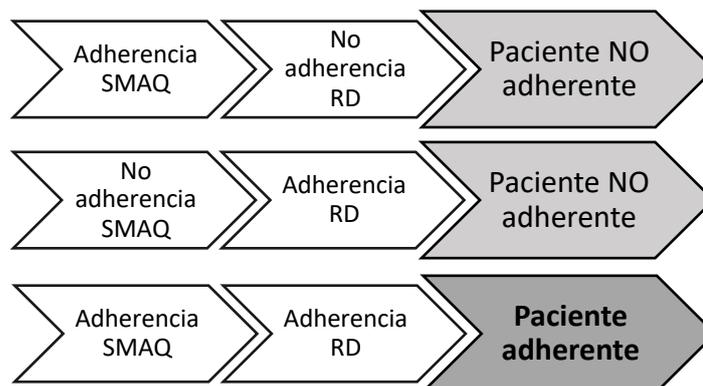


Figura 26. Consideración de adherencia o no adherencia según los resultados SMAQ + Registros de dispensación (RD)

Una vez obtenidos los datos necesarios, se realizó la revisión completa de la farmacoterapia y la situación clínica del paciente (con el apoyo de la historia clínica informatizada) con el objetivo de identificar los fármacos potencialmente inapropiados y que

serían considerados candidatos a una posible desprescripción, en base a los criterios definidos en la fase 1 del estudio.

3.8. CONTROLES DE CALIDAD DE LOS DATOS RECOGIDOS

Los controles metodológicos que garantizaron la comparación de las fases del estudio y la generalización de las conclusiones, es decir, la forma en que se evaluó la validez interna y externa del estudio, fueron los expuestos a continuación.

Los datos extraídos de las historias clínicas se consignaron sobre un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado para este propósito (Anexo 11), y que contenía pre-codificadas las variables del estudio. Se asignó un número de caso a cada paciente evaluado. La calidad de la información recogida dependió de los distintos errores que pudieron haber coincidido en la historia clínica, en la entrevista clínica y en el uso de otras fuentes de información sobre la medicación del paciente; además, todo el proceso de análisis pudo ser erróneo si los datos no fueron recogidos correctamente, por ello:

- **Durante la recogida de datos:** se procedió al control, revisión y corrección de errores e inconsistencias subsanables de todos y cada uno de los CRDs.
- **Durante el análisis de los datos recogidos:** se llevó a cabo un control de la información obtenida realizada como parte integrante y previa al análisis estadístico de los datos. Este control de la información implicó cuatro fases:
 1. Introducción de datos en el ordenador.
 2. Depuración de los datos.
 3. Transformación de los datos.
 4. Análisis exploratorio o análisis preliminar de los datos.

Se realizó un análisis exploratorio con el propósito de detectar casos aislados y observaciones atípicas (*outliers*), para analizar los datos perdidos (*missing*) y para la comprobación de determinados supuestos requeridos en la aplicación de gran parte de los test que se emplearon en el análisis estadístico.

Los casos aislados (*outliers* y extremos), son observaciones con valores extremos en una variable y son reconocibles por ser notoriamente distintos de las restantes observaciones. No todos los casos aislados son necesariamente problemáticos en el análisis estadístico, pero a veces pueden convertirse en observaciones influyentes, distorsionando los resultados.

La existencia de casos aislados (*outliers* o extremos) se detectó mediante gráficos de Caja o Boxplot, tras comprobar que no constituían realmente ningún error de introducción de datos o de codificación, es decir, que eran casos que tenían valores extraordinariamente

diferentes al resto del grupo, y que su presencia podía llevar a cometer graves errores de interpretación de la información.

3.9. ANÁLISIS DE LOS DATOS

La explotación estadística de los datos de la investigación siguió, como cualquier proceso analítico, un proceso secuencial que se inició con el tratamiento de los datos obtenidos (que implicó las cuatro fases mencionadas en el apartado previo), y finalizó con la fase de análisis de datos propiamente dicha donde se aplicaron todas las técnicas estadísticas destinadas a dar respuesta a los objetivos propios de la investigación, y/o a contrastar las hipótesis que se plantearon.

Tras el análisis preliminar de datos en el que se detectaron los posibles casos extremos o *outliers* (que podrían de algún modo distorsionar los resultados), se procedió a la comprobación de determinados supuestos requeridos en la aplicación de gran parte de las técnicas que se emplearon en el análisis estadístico, como son el supuesto de normalidad y el de homocedasticidad.

Se consideraron dos formas de obtener información sobre la normalidad de la distribución: gráficamente y mediante las pruebas de normalidad. A su vez dentro de la opción gráfica se utilizó el Histograma con curva normal y los Gráficos de probabilidad normal con tendencia. La segunda forma de comprobar la normalidad de una distribución se efectuó a través de un contraste de hipótesis. La prueba específica para contrastar si los datos procedían de una población con distribución normal será la prueba de Lilliefors. Ésta es una derivación del test de Kolmogorov-Smirnov, que resulta especialmente útil en aquellos casos en los que se desconocen las medias y las varianzas poblacionales, teniendo que ser estimadas a partir de los datos muestrales. La hipótesis nula que se pone a prueba es que los datos proceden de una población con distribución normal. El nivel de significación utilizado será $p < 0,05$.

Por último, en la fase de análisis de datos propiamente dicha se aplicaron todas las técnicas estadísticas destinadas a dar respuesta a los objetivos propios de la investigación, o a contrastar las hipótesis que se plantearon.

Para el análisis gráfico hemos utilizamos gráficos de barras y el gráfico comparativo tipo “box and whisker” que muestran la comparación, entre variables independientes.

Para el análisis bivalente, o cuando se realizó un contraste de hipótesis paramétrico, dado que es requisito indispensable tener algún conocimiento sobre cómo son las poblaciones objeto de inferencia, habitualmente las características de los datos (nivel de medida, independencia) o la forma en cómo se distribuyen en las poblaciones (normalidad), se comprobó

previamente la igualdad de varianzas o la normalidad de la distribución de las variables en cuestión.

3.9.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó tanto de forma agrupada como de forma desagregada (por grupos de edad, sexo, etc.). Se utilizó el análisis gráfico, que es la forma más rápida y eficiente de visualizar los resultados, tanto desagregados como agrupados. Todo ello acompañado de las correspondientes tablas de frecuencia que proporcionan una descripción cuantitativa detallada.

Para describir las características de la muestra y analizar las causas de presentar fármacos candidatos a desprescripción, el análisis estadístico realizado constó de una parte descriptiva y otra inferencial.

3.9.1.1. Estudio descriptivo

Se calculó la frecuencia absoluta y el porcentaje para las variables cualitativas y la media, desviación estándar, y valores máximos y mínimos para las mediciones cuantitativas. Cuando las variables analizadas no seguían distribución normal, se calcularon otras medidas de tendencia central, como la mediana o la moda (estimadores más robustos que la media aritmética).

La descripción de los datos se llevó a cabo en el conjunto de toda la muestra y también diferenciando por grupos de estudio. Todas las estimaciones se calcularon con un intervalo de confianza del 95%.

3.9.1.2. Estudio inferencial

3.9.1.2.1. Análisis bivalente

Para las comparaciones entre variables se utilizó el análisis bivalente. Se compararon las puntuaciones de cada variable dependiente con las variables independientes mediante métodos estadísticos paramétricos, y no paramétricos cuando no se cumplían los criterios de aplicación de dichos análisis. Todos los resultados se consideraron estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

En el caso de que las variables siguiesen la distribución normal, se realizó una o varias de las técnicas siguientes. Si una variable era de tipo cuantitativo y la otra categórica, para la comparación de medias con una variable dicotómica se utilizó la prueba estadística t de Student. Cuando la variable cualitativa tenía más de 2 categorías, se utilizó el análisis de la varianza de

una vía (ANOVA). Previamente, se había comprobado el supuesto de normalidad como se ha mencionado anteriormente.

El supuesto de homocedasticidad (u homogeneidad de varianzas) se comprobó con la prueba de Levene. Cuando se pudo asumir que las varianzas poblacionales eran iguales se utilizó el estadístico F de la ANOVA, a un nivel de significación de $p < 0,05$. Cuando no se pudo asumir que las varianzas poblacionales eran iguales se utilizó el estadístico de Brown-Forsythe o el estadístico de Welch, que representan una alternativa robusta al estadístico F del ANOVA, y que se distribuyen según el modelo de probabilidad F, pero con los grados de libertad corregidos. El estadístico F de la ANOVA (o el estadístico de Brown-Forsythe o el de Welch) únicamente permite contrastar la hipótesis general de que los promedios comparados son iguales.

Para saber qué media difiere de qué otra se utilizaron los contrastes denominados comparaciones múltiples “post-hoc” o a posteriori:

- Cuando se pudo asumir varianzas iguales (prueba de Levene con $p > 0,05$), y la igualdad de medias (estadístico F con $p < 0,05$) seleccionamos como método de comparación post-hoc (a posteriori) el método de Scheffe, que no requiere que el tamaño de los grupos sea igual.
- Cuando no se pudo asumir varianzas iguales (prueba de Levene con $p < 0,05$), y el estadístico de Brown-Forsythe o el estadístico de Welch informaron que las medias poblacionales no son iguales ($p < 0,05$), utilizamos el método de Games-Howell.

En el caso de que las variables no siguieran la distribución normal:

Si una variable era cuantitativa y la otra cualitativa, se aplicó el test de la U de Mann-Whitney cuando la variable cualitativa tenía 2 categorías, y el test de Kruskal-Wallis si la medición cualitativa estaba formada por 3 categorías o más.

Si ambas variables eran de tipo categórico, no se comprobó la normalidad, y se realizó una tabulación cruzada (tablas de contingencia) empleando el estadístico chi-cuadrado de Pearson para contrastar la hipótesis de independencia (en tablas $r \times s$) o el test de Fisher (en tablas 2×2). Se realizó un análisis de residuos tipificados corregidos con la finalidad de interpretar el significado de la asociación detectada. Los residuos son la diferencia entre las frecuencias observadas y esperadas de cada casilla. Los residuos tipificados corregidos se interpretaron como una variable estandarizada con distribución normal, esto quiere decir que un residuo con un valor superior a 1,96 indicaba que había una relación entre ambas categorías (de las 2 variables nominales) a un nivel de confianza del 95%, y un valor superior a 2,58 indicaba

que había una relación entre ambas categorías (de las 2 variables nominales) a un nivel de confianza del 99%. Cuanto mayor es el valor del residuo mayor es la relación. El signo \pm indica la dirección positiva o negativa de la relación. Básicamente, el análisis de los residuos utiliza la idea de la ji-cuadrado para estudiar de una manera más pormenorizada la tabla de contingencia: en lugar de ver si las dos variables están relacionadas estudiamos la relación entre cada pareja de categorías. Como se suele trabajar con un nivel de confianza del 95% basta con fijarse en los residuos mayores o menores que 1,96. Lo que viene a decir el residuo es que la proporción de la “fila” encontrada (en la casilla donde está el residuo) es significativamente mayor (o menor) de lo que pronostica la hipótesis nula de independencia (ausencia de relación entre las variables).

Para el análisis del grado de acuerdo entre las medidas de adherencia según los registros de dispensación desde el Servicio de Farmacia y el cuestionario SMAQ, se estimó el índice Kappa (k). Este índice se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico (2 o más categorías)⁽¹³²⁾, como es nuestro caso, y su interpretación se realiza según la Figura 23, por lo que cuanto más se acerque a 1 el valor de k obtenido mayor será el grado de acuerdo entre ambos métodos de medida.

Kappa (κ)	Grado de acuerdo
< 0,00	Sin acuerdo
0,00-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Mediano
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Sustancial
0,81-1,00	Casi perfecto

Figura 27. Escala de valoración del índice kappa.
Extraído de Abraira, 2000⁽¹³²⁾

3.9.1.2.2. Análisis estadístico para la determinación de los factores asociados a presentar al menos un fármaco candidato a desprescripción

Para analizar los factores asociados a presentar al menos un fármaco candidato a desprescripción, es decir, las relaciones de la variable dependientes con cada una de las variables independientes, tomadas “una a una”, se empleó un análisis de Regresión Logística Simple (o univariante), introduciendo cada vez en el modelo una de las variables independientes o de control (“covariables”). Cuando en el análisis univariante se obtuvo un p-valor en el test de Wald igual o inferior a 0,05 se consideró que la asociación entre entre la variable dependiente y la

independiente era significativa, por lo que se incorporó, posteriormente, en el análisis multivariante, a la ecuación de regresión.

3.9.1.2.3. Análisis estadístico para el desarrollo de la ecuación de predicción de presentar al menos un fármaco candidato a desprescripción de los pacientes VIH+

Para la predicción del riesgo de presentar algún fármaco susceptible de desprescripción, se realizó un análisis multivariante. Este análisis se llevó a cabo mediante técnicas de regresión logística múltiple, se utilizó para la confección del modelo el procedimiento de selección automática “por pasos” hacia atrás (Backward), método de Razón de Verosimilitudes (RV). El estadístico RV contrasta la hipótesis nula de que la variable eliminada tiene un coeficiente igual a 0. El valor de RV para una variable se obtiene dividiendo el valor de RV para el modelo sin esa variable entre el valor de RV para el modelo con esa variable.

Para la selección de las variables a incluir en el modelo se utilizó el criterio estadístico, que sólo admite en el modelo aquellas variables independientes que, una vez incluidas en el mismo, tienen una capacidad de predicción estadísticamente significativa. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- Para cada análisis: casos totales, casos seleccionados, casos válidos.
- Para cada variable categórica: codificación de los parámetros.
- Para cada paso: variables introducidas o eliminadas, historial de iteraciones, $-2\log$ de la verosimilitud, bondad de ajuste, estadístico de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow, ji-cuadrado del modelo, ji-cuadrado de la mejora, Tabla de clasificación, correlaciones entre las variables, gráfico de las probabilidades pronosticadas y los grupos observados, ji-cuadrado residual.
- Para cada variable de la ecuación: coeficiente (β), error típico de β , Estadístico de Wald, odds ratio (OR o razón de ventajas) estimada ($\text{Exp}\beta$), intervalo de confianza de la OR (IC95%), log de la verosimilitud si el término se había eliminado del modelo.
- Para cada variable que no estuviese en la ecuación: estadístico de puntuación.

3.10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

La presente investigación se realizó bajo el compromiso del cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios para poder llevar a cabo este tipo de estudios.

Este estudio puede ser calificado como un “Estudio sobre la seguridad de los pacientes” que se aplica a la población de pacientes VIH del HGURS. En lo que atañe a los pacientes es un “estudio observacional” pues solo se solicita información sociodemográfica, analítica y la medicación que estaban tomando en el momento del estudio.

La investigación biomédica que implica el uso de muestras biológicas o de procedimientos invasivos en seres humanos está regulada por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica quedando excluidos del ámbito de su aplicación los estudios meramente observacionales, dado que la investigación observacional habitualmente no representa un riesgo de daño físico para las personas.

Se respetó en todo momento la normativa vigente que garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal facilitados por los pacientes y su tratamiento automatizado de acuerdo a la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, el Real Decreto 994/1999, de 11 de junio, por el que se aprueba el Reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal, así como toda la normativa aplicable a esta materia).

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) y con las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) emitidas por el grupo de trabajo sobre Eficacia de Sustancias Medicinales de la Comunidad Económica Europea (1990); se atiene a lo dispuesto en el Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respeto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997, ratificado con su publicación en el BOE el 20 de octubre de 1999.

3.10.1. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS DEL PACIENTE

- La información referente a la identidad de los pacientes es considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no puede ser desvelada ni divulgada.

- Los datos de los sujetos se sometieron a un proceso de disociación, de forma que se preservaba la identidad del paciente, para ello los datos de los pacientes recogidos en el CRDs durante el estudio se documentaron de forma disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podía asociar tales datos con una persona identificada o identificable.
- Si por motivos legales o en caso de una auditoria, fuese obligatorio el conocimiento de la identidad del paciente, el promotor del estudio debe mantener siempre las normas de confidencialidad. Para ello se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los derechos digitales.
- La información de la base que genera el estudio está anonimizada y no contiene identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no es posible desvelar su identidad.
- El almacenaje y mantenimiento de los datos recogidos se ha hecho en un lugar seguro impidiendo que ninguna persona que no perteneciese al equipo investigador pudiera tener acceso a los mismos.

3.10.2. HOJA DE INFORMACIÓN Y DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El investigador se responsabilizó de explicar a los pacientes la naturaleza y propósito del estudio (así como otros temas relacionados con el estudio) utilizando la información escrita, y de hacer todo lo necesario para que lo comprendieran y firmasen por escrito su consentimiento para participar en el estudio por voluntad propia.

Los términos del consentimiento informado y la fecha en que fue obtenido fueron documentados en el CRD. El investigador fue responsable de obtener y archivar adecuadamente los documentos firmados de consentimiento. (En el Anexo 12 se adjunta una copia del modelo de consentimiento informado).

3.10.3. APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE ESTUDIO

Antes del comienzo del estudio, el protocolo del estudio fue enviado al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Murcia, así como a la Dirección Médica de dicho hospital para su aprobación, de acuerdo con la normativa legal vigente (Anexos 13 y 14).

3.10.4. PUBLICACIÓN Y DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El investigador principal del estudio se comprometió a publicar los resultados, tanto positivos como negativos, de este estudio en revistas científicas. Los resultados o conclusiones del estudio se comunicarán preferentemente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario. No se dieron a conocer de modo prematuro o sensacionalista procedimientos o intervenciones de eficacia todavía no determinada ni se exageraron éstas.

4. RESULTADOS

4.1. DEFINICIÓN DE LOS FÁRMACOS Y LAS CONDICIONES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL

Como se ha comentado en el apartado de “Descripción del proceso” del Material y método del presente estudio, se constituyó un grupo multidisciplinar para la elaboración de la herramienta que se utilizaría para identificar los fármacos susceptibles de desprescripción u optimización dentro de la terapia no antirretroviral de los pacientes, formado por tres farmacéuticos especialistas en Farmacia Hospitalaria, un médico de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, un médico responsable de la Calidad Asistencial y la Gestión del Riesgo Sanitario y un médico coordinador de Atención Primaria del Área de Salud VII de Murcia. Las decisiones tomadas por el grupo fueron:

- a) **Incluir todos los escenarios recogidos en la tabla de “Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según los medicamentos prescritos” (Anexo 7) del Documento para la *Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH*, añadiendo los antihistamínicos anti-H2 a los inhibidores de la bomba de protones en el apartado de tratamiento y prevención de la úlcera péptica (por sus similitudes con los IBP en cuanto a indicaciones y duración de tratamiento), y los fármacos Z (zolpidem, zopiclona y zaleplón) a las benzodiazepinas en el tratamiento del insomnio.**
- b) **Añadir, según el perfil farmacoterapéutico y de comorbilidades de los pacientes en el estudio piloto previo, los siguientes puntos de los Criterios LESS-CHRON:**
 - Diuréticos del asa en monoterapia prescritos para la hipertensión arterial en primera línea.
 - Bifosfonatos en la prevención primaria de la osteoporosis con una duración de tratamiento superior a 5 años.
 - Mucolíticos y expectorantes prescritos para enfermedades broncopulmonares cuando el paciente presenta estabilidad de su enfermedad de base.
- c) **Añadir los siguientes aspectos relacionados con la adecuación de la prescripción:**
 - Fármacos sin indicación clara.
 - Fármacos considerados de Utilidad Terapéutica Baja, es decir, fármacos clasificados como tales según la Guía Farmacoterapéutica del SMS y definidos por el Sistema Nacional de Salud como medicamentos en los que concurre alguna de las siguientes circunstancias: no se encuentra probada su utilidad

terapéutica a través de estudios clínicos realizados en condiciones adecuadas; insuficiente relación beneficio-riesgo, o asociaciones no recomendadas⁽¹⁾.

- Fármacos implicados en alguna reacción adversa o intolerancia.
- Fármacos que el paciente refería no tomar.
- Fármacos implicados en una duplicidad terapéutica.
- Fármacos cuya duración de tratamiento superaba la recomendada según la ficha técnica.
- Fármacos cuya posología no se ajustaba a la recomendada según la ficha técnica.
- Fármacos implicados en interacciones farmacológicas contraindicadas.
- Fármacos contraindicados según las características del paciente.

Así, se obtuvo el listado de criterios recogidos en la Tabla 1 y que servirían de base para la siguiente fase del estudio.

Tabla 1. Criterios de desprescripción/optimización de la terapia no antirretroviral HGURS

INDICACIÓN CLÍNICA	CONDICIÓN SUSCEPTIBLE A DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN
CUALQUIER FÁRMACO	
Cualquier indicación	<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos sin indicación clara. - Fármacos de Utilidad Terapéutica Baja^a. - Fármacos implicados en alguna reacción adversa o intolerancia. - Fármacos que el paciente refería no tomar. - Fármacos implicados en una duplicidad terapéutica. - Fármacos cuya duración de tratamiento superaba la recomendada. - Fármacos cuya posología no se ajustaba a la recomendada. - Fármacos implicados en interacciones farmacológicas contraindicadas. - Fármacos contraindicados según características del paciente.
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES	
Esofagitis leve-moderada, reflujo gastroesofágico y úlcera péptica sin riesgo de sangrado	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento > 8 semanas
Protección gástrica	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de riesgo de sangrado^b
ANTI-HISTAMÍNICOS ANTI H2	
Esofagitis leve-moderada, reflujo gastroesofágico y úlcera péptica sin riesgo de sangrado	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento > 8 semanas
Protección gástrica	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de riesgo de sangrado^b
BENZODIACEPINAS Y FÁRMACOS Z	
Insomnio/ansiedad	<ul style="list-style-type: none"> - ≥65 años - 18-64 años: uso durante > 4-12 semanas
ANTIPSICÓTICOS	
Demencia	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos > 6-12 semanas
Psicosis	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamientos ≥3 meses con síntomas controlados o sin respuesta al tratamiento
Insomnio	<ul style="list-style-type: none"> - Cualquiera

ANTIDEPRESIVOS	
Depresión mayor	- Tratamiento > 6 meses tras remisión de primer episodio
ESTATINAS	
Prevención secundaria	- Demencia avanzada
Hipercolesterolemia en prevención primaria	- >80 años
ANTIAGREGANTES	
Prevención primaria	- Dosis AAS 300 mg no indicada
Prevención secundaria	- Terapia doble antiagregante >1 año tras evento
ANTIHIPERTENSIVOS	
HTA	- >80 años con TA <160/90 y >2 antihipertensivos - Diuréticos del asa como 1ª línea en monoterapia
Cualquiera	- ≥ 2 antihipertensivos de la misma clase
ANTIDIABÉTICOS ORALES	
Diabetes	- >80 años con DM de 10 años de evolución y en tratamiento con insulina
BIFOSFONATOS	
Prevención primaria	- Tratamiento > 5 años
MUCOLÍTICOS Y EXPECTORANTES	
Enfermedades broncopulmonares	- Estabilidad de la enfermedad de base
<p>^aFármacos de Utilidad Terapéutica Baja: fármacos clasificados como tales según la Guía Farmacoterapéutica del SMS y definidos por el Sistema Nacional de Salud como medicamentos en los que: no se encuentra probada su utilidad terapéutica a través de estudios clínicos realizados en condiciones adecuadas; insuficiente relación beneficio-riesgo, o asociaciones no recomendadas. ⁽¹⁾</p> <p>^bAusencia de riesgo de sangrado: No riesgo teniendo en cuenta características del paciente y medicación concomitante (medicación gastrolesiva: corticoide, AINE, COXIBs, antiagregantes, anticoagulantes y antidepresivos ISRS).</p>	

4.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En el estudio se incluyeron 210 pacientes. Todos ellos recogieron su tratamiento antirretroviral en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del HGURS de Murcia durante el período comprendido entre noviembre de 2018 y enero de 2019 y aceptaron voluntariamente participar en el estudio firmando el consentimiento informado.

4.2.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

4.2.1.1. Sexo y edad

Más de tres cuartas partes de los pacientes participantes en el estudio eran hombres. Se trata de una población con una mediana de edad de 51 años (RIQ: 42 – 56) y en la que el 57,6% eran mayores de 50 años. Al reagrupar la edad en 3 categorías (menores de 50 años, entre 50 y 65 años y mayores de 65 años) se observó que casi la mitad de los pacientes se concentraban en el tramo de entre 50 y 65 años, tal como se muestra en la Tabla 2.

Variable	Total (n = 210)
Sexo [n (%)]	
Hombre	161 (76,7)
Edad	
Años [mediana (RIQ)]	51 (42 - 56)
Tramos de edad [n (%)]	
<50 años	89 (42,4)
50-65 años	102 (48,6)
>65 años	19 (9,0)

Como se desprende del test de Kolmogorov-Smirnov para la variable edad cuyos parámetros se muestran en la Tabla 3, habría que rechazar la hipótesis nula de normalidad, sin embargo, nos encontramos ante una muestra grande, y este tipo de muestras son demasiado sensibles a pequeñas desviaciones de la normalidad. Así bien, en poblaciones grandes ($n > 100$) con frecuencia se puede asumir la normalidad para su distribución muestral, aunque los test arrojen valores de $p < 0,05$, por tanto, para futuros análisis, asumimos la normalidad para la variable edad.

Tabla 3. Pruebas de normalidad para la variable *Edad*

Kolmogorov-Smirnov			
	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0,081	210	0,002

La Figura 24 muestra el histograma con distribución de la variable edad y su curva normal. Como se puede observar, la edad sigue una asimetría negativa o sesgada a la izquierda, es decir, que la dispersión en los tramos de menor edad es mayor, concentrándose gran parte de la población en el rango de entre los 50 y los 65 años. Esta asimetría negativa se demuestra también con el hecho de que, en esta variable, la media (50,0 años) es menor que la mediana (51,5 años).

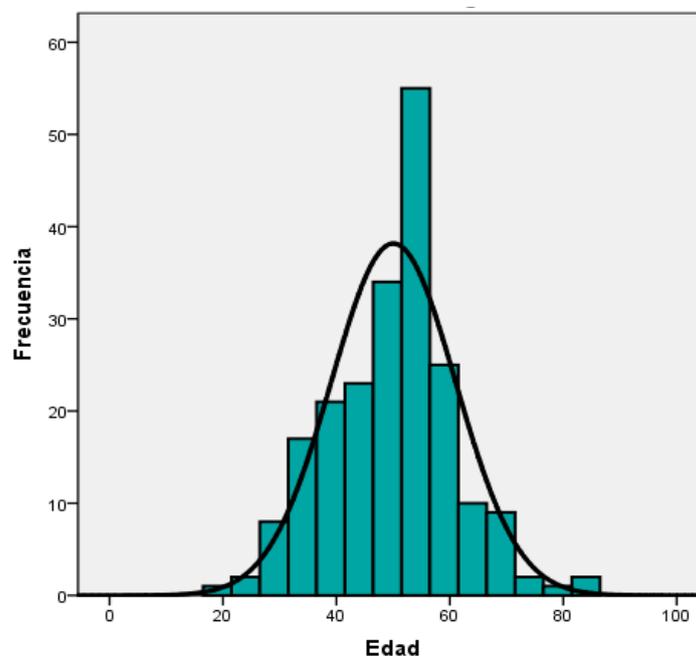


Figura 28. Histograma de la distribución de frecuencias de la variable edad. Contiene la curva de normalidad.

En la pirámide de población que muestra la Figura 25 se puede observar la distribución por sexo y edad, con predominio en ambos casos en la 5ª y 6ª década de la vida.

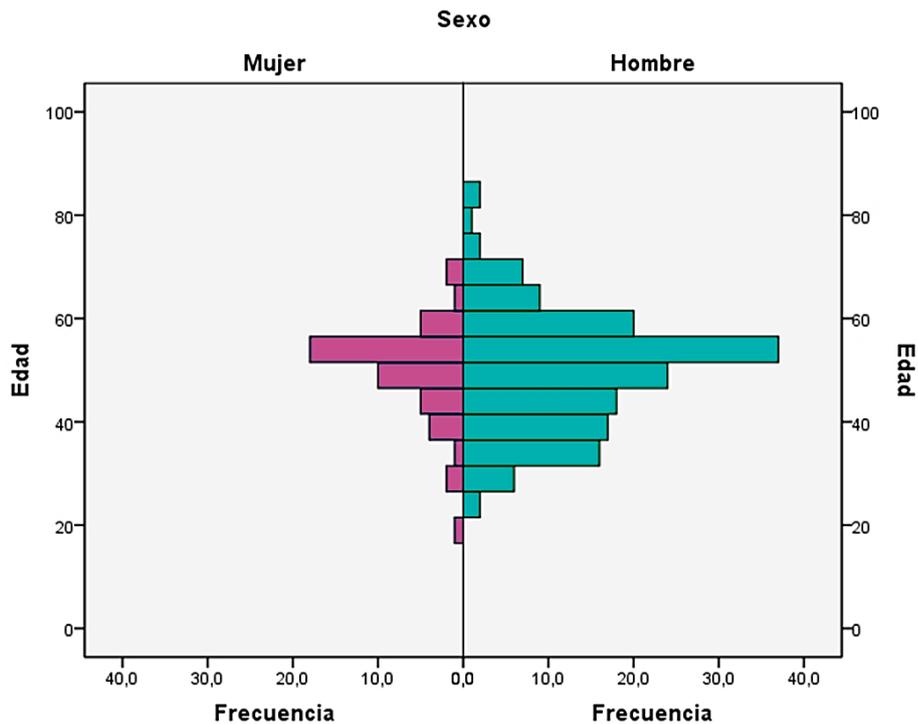


Figura 29. Pirámide de distribución muestral por edad y sexo

Al comparar la media de edad en función del sexo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($49,9 \pm 11,5$ frente $50,3 \pm 9,2$, respectivamente; $p = 0,804$). Sin embargo, al analizar la distribución por grupos de edad dentro de cada sexo, reflejada en la Figura 26, se observa que en el caso de los hombres, los grupos menores de 50 años y edades entre 50 y 65 años son prácticamente equitativos, mientras que en el sexo femenino la proporción en el grupo de entre 50 y 65 años es mucho mayor, resultando estas diferencias estadísticamente significativas.

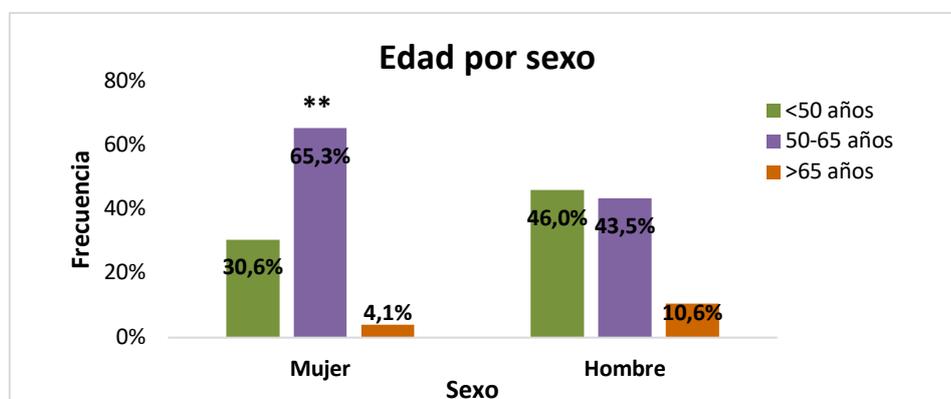


Figura 30. Distribución por sexo de los grupos de edad.

** $p < 0,01$

4.2.1.2. Procedencia y hábitos tóxicos

Todos los pacientes acudieron a la Consulta a recoger su tratamiento procedentes de su domicilio, a excepción de 3 pacientes (1,4%) que se encontraban en régimen de acogida en la Fundación Jesús Abandonado de Murcia.

En cuanto a los hábitos tóxicos, el más frecuente fue el tabaquismo, presente en más de la mitad de los pacientes, seguido del hábito enólico y el consumo de drogas, fundamentalmente no parenterales, como cannabis, cocaína y metanfetaminas, tal y como se muestra en la Figura 27. El 37,1% afirmaron no consumir ningún tipo de sustancia.

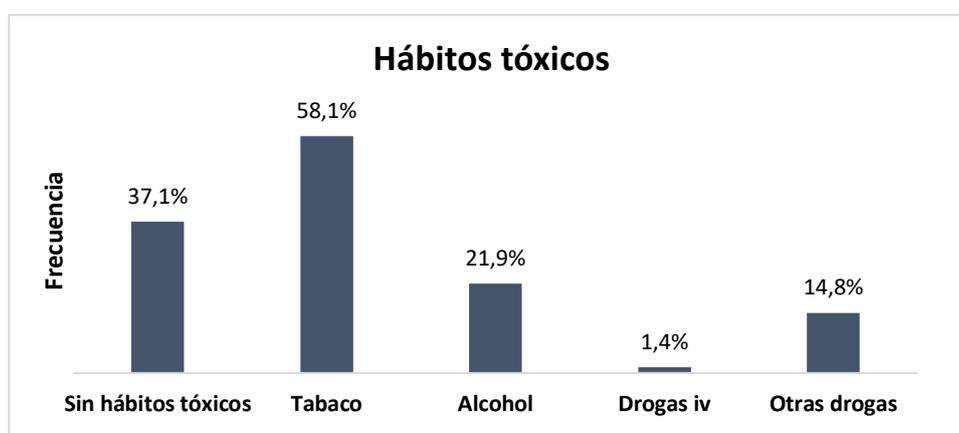


Figura 32. Hábitos tóxicos de la población de estudio

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al consumo de sustancias tóxicas según el sexo (Tabla 4), a excepción del hábito enólico, en el que la proporción dentro del sexo masculino era superior que en el femenino (26,1% frente al 8,2%, respectivamente; $p=0,008$).

Tabla 4. Distribución del consumo de tóxicos según sexo

Consumo de tóxicos [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
Sin hábitos tóxicos	19 (38,8)	59 (36,6)
Tabaco	28 (57,1)	94 (58,4)
Alcohol **	4 (8,2)	42 (26,1)
Drogas parenterales	0 (0,0)	3 (1,9)
Otras drogas	7 (14,3)	24 (14,9)

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Al analizar el consumo de sustancias por edad, el grupo de pacientes mayores de 65 años no consumía ningún tipo de sustancia en una proporción mayor al resto de grupos de edad

(el 57,9% frente al 37,1 y 33,3% en los menores de 50 años y los de edades entre 50 y 65 años, respectivamente) y, además, el consumo de drogas no parenterales era menor en este mismo grupo (el 0,0% frente al 15,7% en menores de 50 años y el 16,7% entre 50 y 65 años), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas, como muestra la Tabla 5.

Tabla 5. Distribución del consumo de tóxicos según edad

Consumo de tóxicos [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Sin hábitos tóxicos	33 (37,1)	34 (33,3)	11 (57,9)*
Tabaco	50 (56,2)	64 (62,7)	8 (42,1)
Alcohol	21 (23,6)	23 (22,5)	2 (10,5)
Drogas parenterales	1 (1,1)	2 (2,0)	0 (0,0)
Otras drogas	14 (15,7)	17 (16,7)	0 (0,0)*

*p<0,05

**p<0,01

4.2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH

4.2.2.1. Grupo de transmisión

El mecanismo de transmisión de la infección por el VIH mayoritaria fue la sexual, seguida del consumo de drogas por vía parenteral. Hubo un caso de transmisión por vía vertical y en alrededor del 11% de los pacientes se desconocía el origen de la infección o presentaban otras vías de transmisión diferentes a las anteriores. Los resultados se muestran en la Figura 28.

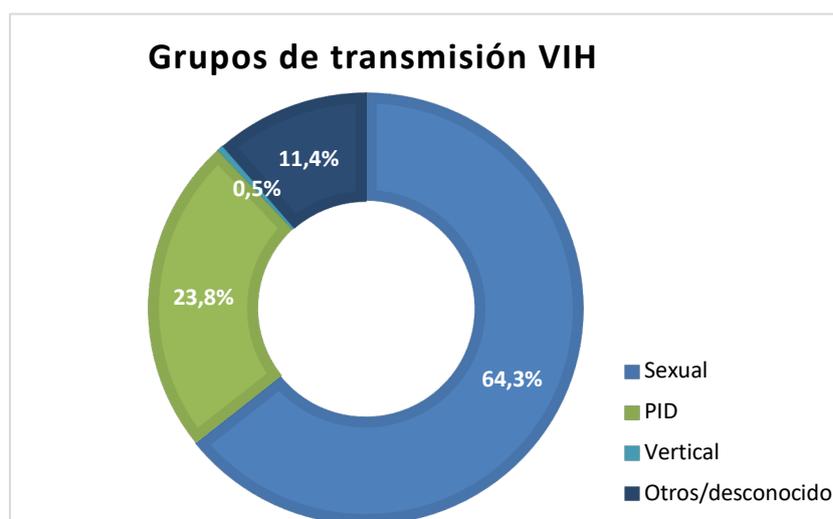


Figura 33. Grupos de transmisión de la infección por el virus del VIH.

PID: Personas que se inyectan drogas

No se observaron diferencias significativas en la comparación de la vía de transmisión de la infección según sexo, como se aprecia en la Tabla 6.

Tabla 6. Distribución de las vías de transmisión según sexo

Vía de transmisión [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
Sexual	35 (71,4)	100 (62,1)
PID	8 (16,3)	42 (26,1)
Vertical	1 (2,0)	0 (0,0)
Otras/desconocido	5 (10,2)	19 (11,8)

*p<0,05

**p<0,01

Con respecto a la distribución por edades (Tabla 7), destaca que casi el 80% de los menores de 50 años presentaban como vía de transmisión la vía sexual, frente alrededor de la mitad en el resto de grupos; que, en el grupo de transmisión por drogas parenterales predominan los pacientes de entre 50 y 65 años, y en el de pacientes que desconocían el origen de la infección, los mayores de 65 años. Todas estas diferencias resultaron estadísticamente significativas (p<0,01). No hubo diferencias relevantes en el caso de la transmisión vertical.

Tabla 7. Distribución de las vías de transmisión según edad

Vía de transmisión [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Sexual	71 (79,8)**	53 (52,0)	11 (57,9)
PID	12 (13,5)	37 (36,3)**	1 (5,3)
Vertical	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otras/desconocido	5 (5,6)	12 (11,8)	7 (36,8)**

*p<0,05

**p<0,01

4.2.2.2. Carga viral plasmática

En el momento de la entrevista, el 93,8% de los pacientes estaban en estado de supresión virológica, es decir, presentaban carga viral plasmática del virus indetectable (<50 copias/mL). De los pacientes con CV detectable en plasma, el 81,8% presentaba lo que se denomina “viremia de bajo grado”, definida como cualquier carga viral detectable entre las 51 y 1000 copias/mL. En dos de los pacientes no se pudo recoger el nivel de CV. Figura 29.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el estado de supresión virológica con el sexo (98,0% de mujeres con CV indetectable frente al 92,5% de los hombres; $p=0,169$), ni con la edad ($p\leq 0,05$).

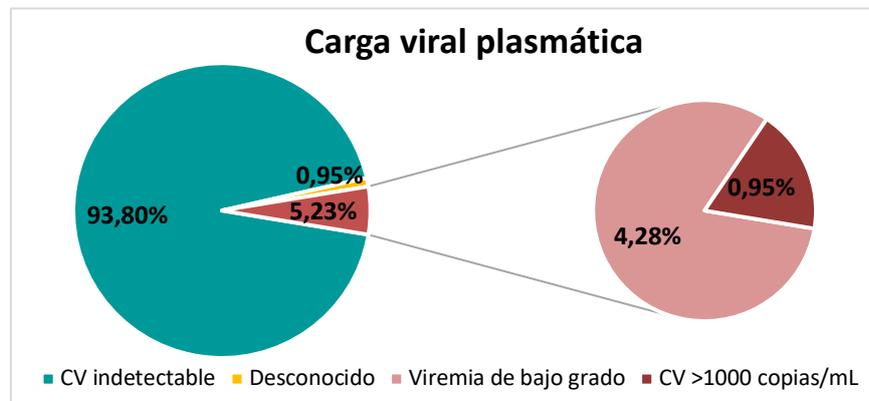


Figura 34. Carga viral plasmática

4.2.2.3. Recuento de linfocitos-T CD4+

El recuento medio de linfocitos-T CD4+ en la última analítica previa a la entrevista fue de $768,7 \pm 416,5$ células/ μL , con un rango entre 18 y 2938 células/ μL (Figura 30). En 3 de los pacientes no se disponía de analítica actualizada, por lo que no pudo obtenerse el recuento de linfocitos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de la variable continua del recuento de linfocitos-T CD4+ en función del sexo (CD4 mujeres = $884,4 \pm 545,8$ frente CD4 hombres = $733,7 \pm 363,6$; $p=0,07$).

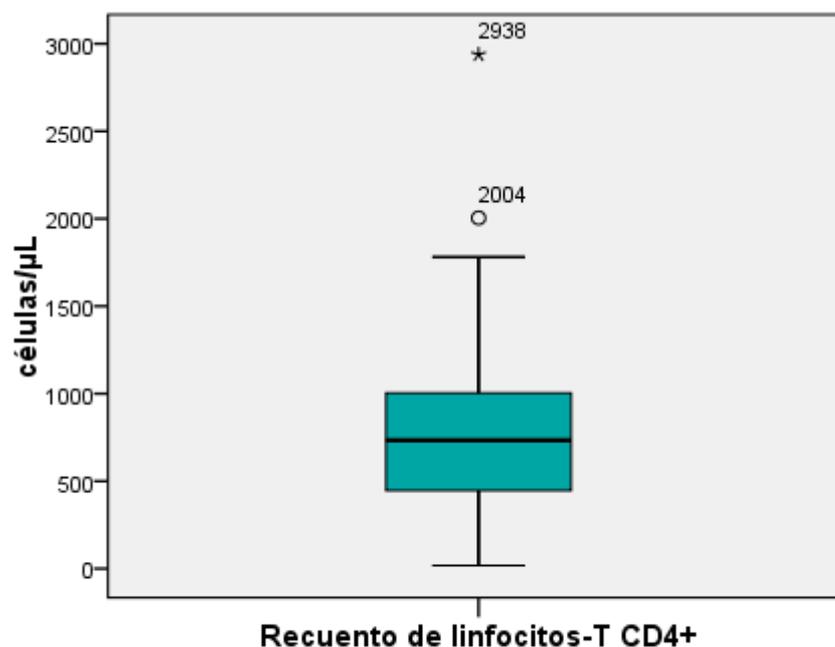


Figura 35. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ en la última analítica previa a la entrevista

En el momento de la entrevista únicamente el 5,7% de los pacientes presentaba un recuento de linfocitos inferior a 200 células/ μL , como puede observarse en la distribución recogida en la Tabla 8.

Tabla 8. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+

Variable	Total (n = 210)
Recuento de linfocitos [n (%)]	
< 200 células/ μL	12 (5,7)
200 – 500 células/ μL	50 (23,8)
> 500 células/ μL	145 (69,0)

3 valores perdidos por no disponer de datos

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo o a los distintos tramos de edad al reagrupar el recuento de linfocitos-T CD4+ en las categorías: <200 células/ μL , entre 200 y 500 células/ μL y >500 células/ μL , tal y como muestran las Tablas 9 y 10.

Tabla 9. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ según sexo

Recuento de linfocitos [n (%)]	Mujer (n = 48) [#]	Hombre (n = 159) [#]
<200 células/ μL	2 (4,2)	10 (6,3)
200-500 células/ μL	9 (18,8)	41 (25,8)
>500 células/ μL	37 (77,1)	108 (67,9)

*p<0,05
**p<0,01
#3 valores perdidos por no disponer de datos (1 mujer y 2 hombres)

Tabla 10. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ según edad

Recuento de linfocitos [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 99) [#]	>65 años (n = 19)
<200 células/ μL	7 (7,9)	5 (5,1)	0 (0,0)
200-500 células/ μL	21 (23,6)	24 (24,2)	5 (26,3)
>500 células/ μL	61 (68,5)	70 (70,7)	14 (73,7)

*p<0,05
**p<0,01
#3 valores perdidos por no disponer de datos en el rango de edades entre 50 y 65 años

4.2.2.4. Estadio de la infección VIH según la clasificación CDC

La clasificación del estadio de la infección VIH propuesta por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estratifica a los pacientes en función de su eventual sintomatología en tres categorías: A, B o C, cada una de las cuales se divide en otras tres subcategorías, según el recuento de linfocitos CD4+ (A1-A2-A3; B1-B2-B3; C1-C2-C3). Para facilitar el análisis estadístico se han clasificado a los pacientes según las tres categorías principales, como muestra la Figura 31. No se pudo determinar el estadio en 17 de los pacientes del estudio por falta de datos.

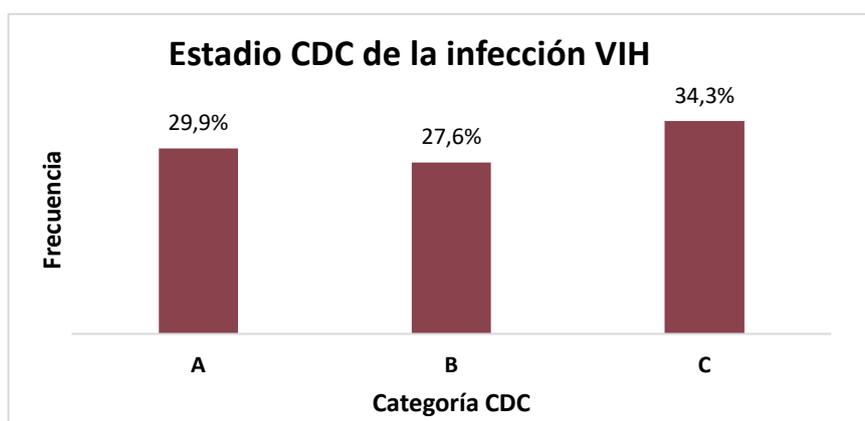


Figura 36. Estadio de la infección VIH de los pacientes según la clasificación CDC
 A. infección aguda; infección asintomática o linfadenopatía generalizada persistente;
 B. Condiciones clínicas no contempladas en A ni C;
 C. Condiciones indicadoras de SIDA

En el análisis comparativo del estadio de la infección según el sexo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, como muestra la Tabla 11.

Tabla 11. Clasificación CDC según sexo

Categoría CDC [n (%)]	Mujer (n = 42) [#]	Hombre (n = 151) [#]
A	10 (23,8)	53 (35,1)
B	16 (38,1)	42 (27,8)
C	16 (38,1)	56 (37,1)

A. infección aguda; infección asintomática o linfadenopatía generalizada persistente;
 B. Condiciones clínicas no contempladas en A ni C; C. Condiciones indicadoras de SIDA

*p<0,05

**p<0,01

[#]17 valores perdidos por no disponer de datos (7 mujeres y 10 hombres)

En cuanto a la edad, en los pacientes más jóvenes predomina la categoría A, en los pacientes con edades comprendidas entre los 50 y los 65 años, la categoría C, y en los más longevos la categoría B; con diferencias estadísticamente significativas en todos los casos, como refleja la Tabla 12.

Tabla 12. Clasificación CDC según edad

Categoría CDC [n (%)]	<50 años (n = 88) [#]	50-65 años (n = 87) [#]	>65 años (n = 18) [#]
A	46 (52,3)**	15 (17,2)	2 (11,1)
B	21 (23,9)	28 (32,2)	9 (50,0)*
C	21 (23,9)	44 (50,6)**	7 (38,9)

*p<0,05

**p<0,01

[#]17 valores perdidos por no disponer de datos (1 en los menores de 50 años; 15 entre 50 y 65 años, y 1 en los mayores de 65 años)

4.2.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS NO RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH

4.2.3.1. Perfil de pluripatología

La mediana de patologías diferentes a la infección por el VIH fue de 2 por paciente (RIQ: 1 – 4), con un porcentaje de pacientes pluripatológicos (≥ 2 comorbilidades) del 60,0%, como muestra la Tabla 13.

Tabla 13. Número de comorbilidades por paciente	
Variable	Total (n = 210)
Nº comorbilidades [mediana (RIQ)]	2 (1 – 4)
0 [n (%)]	37 (17,6)
1 [n (%)]	47 (22,4)
≥ 2 [n (%)]#	126 (60,0)

Se considera pluripatológico aquel paciente que presenta 2 o más patologías crónicas

En las Figuras 32 y 33 se puede observar la distribución del número de comorbilidades según el sexo y el grupo de edad de los pacientes, respectivamente.

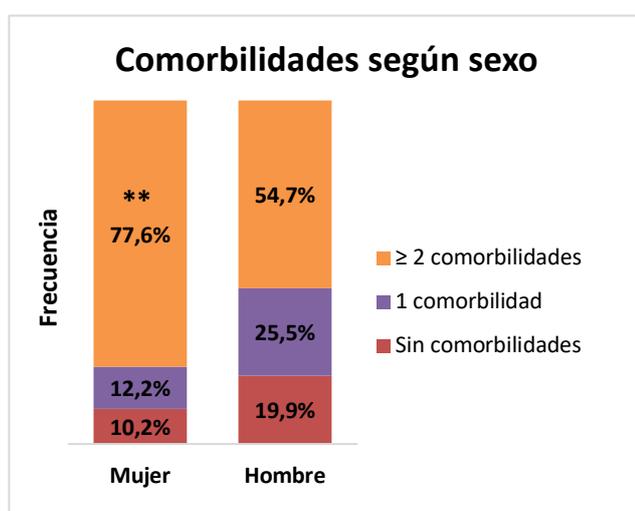


Figura 38. Distribución del número de comorbilidades según sexo.
**p<0,01

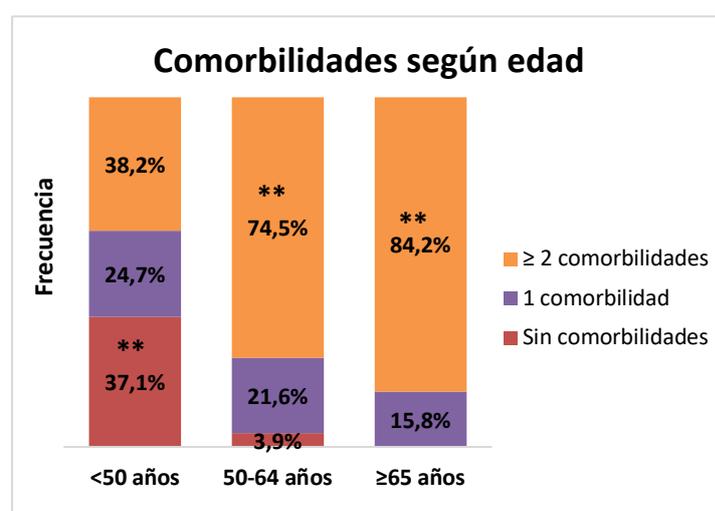


Figura 39. Distribución del número de comorbilidades según edad.
**p<0,01

Por sexo, la prevalencia de pluripatología era mayor en mujeres que en hombres (77,6% frente al 54,7%; p<0,01). Por tramos de edad, y como resultaría lógico esperar, la pluripatología era significativamente mayor en los grupos de más de 50 años (74,5% en los pacientes entre 50 y 65 años y 84,2% en los mayores de 65 años, con p<0,01 en ambos casos).

4.2.3.2. Perfil de comorbilidades

Las patologías crónicas más prevalentes fueron el déficit de vitamina D, la dislipemia y los trastornos relacionados con el estado de ánimo (ansiedad/depresión). Las comorbilidades con frecuencias superiores al 5% se muestran en la Figura 34.

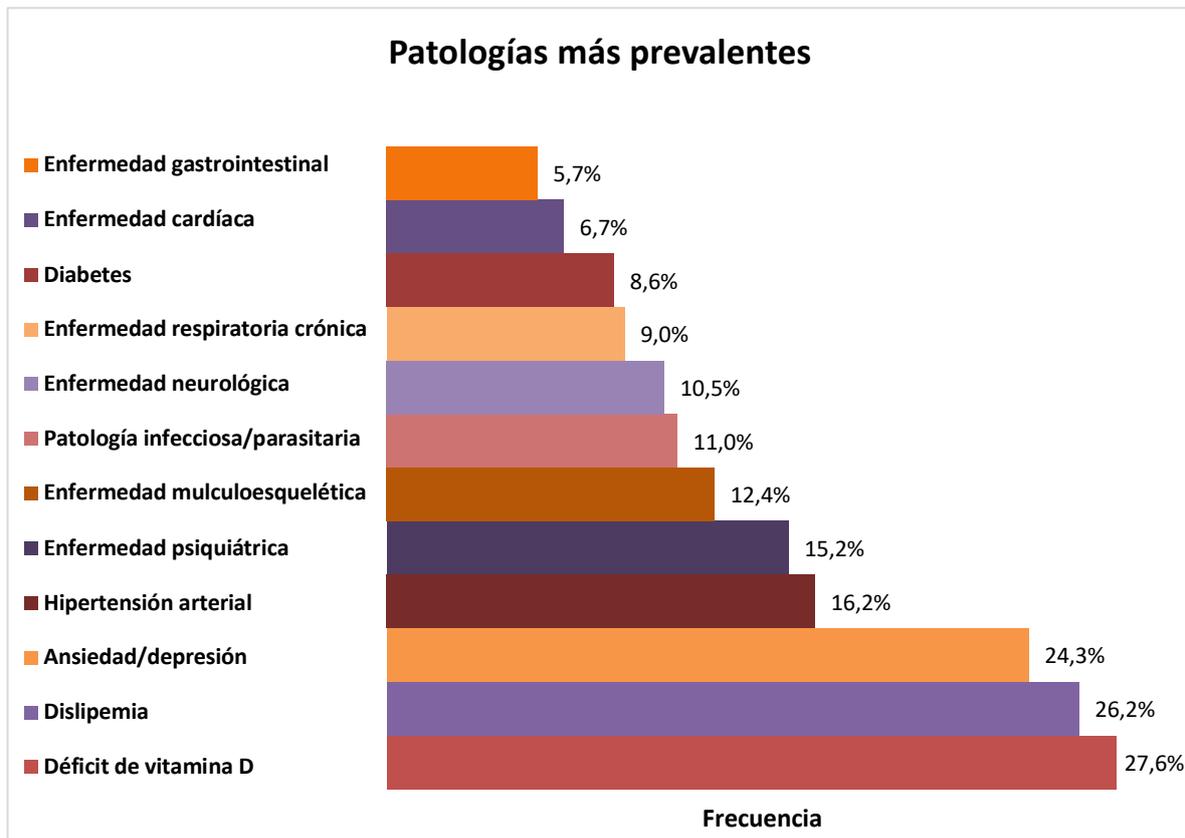


Figura 40. Enfermedades crónicas distintas al VIH más prevalentes en la población de estudio. Se muestran aquellas cuya frecuencia fue superior al 5%

Al analizar la distribución de las comorbilidades más prevalentes en función del sexo, destaca una mayor prevalencia de los trastornos relacionados con el estado de ánimo y de las enfermedades musculoesqueléticas en mujeres que en hombres (46,9% frente 17,4%; $p < 0,01$, y 22,4% frente 9,3%; $p < 0,05$). Salvo estas excepciones el resto de enfermedades sistémicas se distribuyen de forma similar en ambos sexos (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de comorbilidades según sexo

Patología crónica [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
Déficit de vitamina D	12 (24,5)	46 (28,6)
Dislipemia	17 (34,7)	38 (23,6)
Trastornos del estado de ánimo **	23 (46,9)	28 (17,4)
Hipertensión arterial	8 (16,3)	26 (16,1)
Enfermedad psiquiátrica	8 (16,3)	24 (14,9)
Enfermedad musculoesquelética *	11 (22,4)	15 (9,3)
Patología de origen infeccioso/parasitario	5 (10,2)	18 (11,2)
Enfermedad neurológica	3 (6,1)	19 (11,8)
Enfermedad respiratoria crónica	3 (6,1)	16 (9,9)
Diabetes mellitus	3 (6,1)	15 (9,3)
Enfermedad cardíaca	1 (2,0)	13 (8,1)
Enfermedad gastrointestinal	1 (2,0)	11 (6,8)

*p<0,05

**p<0,01

Las diferencias se acentúan en cuanto a la relación de las comorbilidades con la edad. En este sentido, y como era de esperar, la prevalencia de dislipemia, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardíaca y enfermedad gastrointestinal, era más frecuente en pacientes mayores de 65 años. Las enfermedades psiquiátricas, en cambio, eran más frecuentes en los menores de 65 años, en general, y los trastornos del estado de ánimo en los pacientes entre 50 y 65 años (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de comorbilidades según edad

Patología crónica [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Déficit de vitamina D	26 (29,2)	29 (28,4)	3 (15,8)
Dislipemia	13 (14,6)**	30 (29,4)	12 (63,2)**
Trastornos del estado de ánimo	13 (14,6)	33 (34,2)*	5 (26,23)
Hipertensión arterial	4 (4,5)**	19 (18,6)	1 (5,3)**
Enfermedad psiquiátrica	13 (14,6)	19 (18,6)	0 (0,0)*
Enfermedad musculoesquelética	6 (6,7)*	16 (15,7)	4 (21,1)
Patología de origen infeccioso/parasitario	12 (13,5)	9 (8,8)	2 (10,5)
Enfermedad neurológica	5 (5,6)*	13 (12,7)	4 (21,1)
Enfermedad respiratoria crónica	2 (2,2)*	14 (13,7)	3 (15,8)
Diabetes mellitus	3 (3,4)*	8 (7,8)	7 (36,8)**
Enfermedad cardíaca	0 (0,0)**	7 (6,9)	7 (36,8)**
Enfermedad gastrointestinal	7 (7,9)	1 (1,0)*	4 (21,1)**

*p<0,05

**p<0,01

4.2.3.3. Coinfección con VHC y VHB

58 pacientes (el 27,6%) presentaban coinfección con el virus de la hepatitis C y 20 (el 9,5%) coinfección con el virus de la hepatitis B; de ellos, 9 (el 4,3%) estaban infectados por ambos virus. Casi el 83% de los pacientes estaban en estado de respuesta viral sostenida (RVS) frente a la infección por el VHC, tal y como muestra la Figura 35.

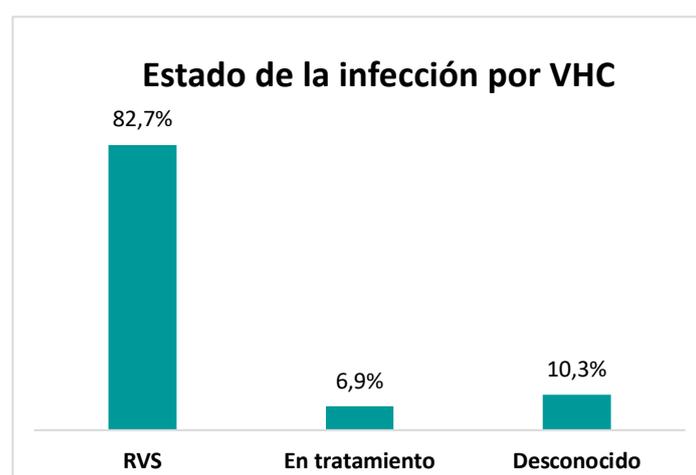


Figura 41. Estado de la infección por el virus de la hepatitis C

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo de ninguna de las dos coinfecciones, como indica la Tabla 16.

Tabla 16. Coinfección VHC y VHB según sexo

Coinfección [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
VHC	14 (28,6)	44 (27,3)
VHB	3 (6,1)	17 (10,6)

*p<0,05

**p<0,01

Con respecto a la distribución por edades, destaca el elevado porcentaje de coinfectados con el virus VHC dentro del tramo de entre los 50 y los 65 años. En cuanto al VHB, la prevalencia era mayor en los pacientes con más de 65 años. Los resultados se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Coinfección VHC y VHB según edad

Coinfección [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
VHC	17 (19,1)	41 (40,2)**	0 (0,0)
VHB	7 (7,9)	10 (9,8)	3 (15,8)*

*p<0,05

**p<0,01

4.3. PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO

A continuación se presentan los resultados referentes al perfil farmacoterapéutico de los pacientes incluidos en nuestro estudio. En primer lugar se describirán los datos relativos al tratamiento antirretroviral, seguidamente los de la terapia concomitante, para terminar con una visión global de la complejidad farmacoterapéutica del paciente.

4.3.1. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

4.3.1.1. Esquema de tratamiento antirretroviral

En el momento de la entrevista, 24 pacientes (el 11,4%) eran *naïve* y el resto había tomado otros tratamientos antirretrovirales previamente.

Con respecto al esquema de tratamiento, mayoritariamente consistía en dos ITIAN asociados a un INI, en el 43,4% de los pacientes, a un ITINN, en el 19,0%, o a un IP/p, en el 13,3%. Los esquemas prescritos se muestran en la Figura 36.

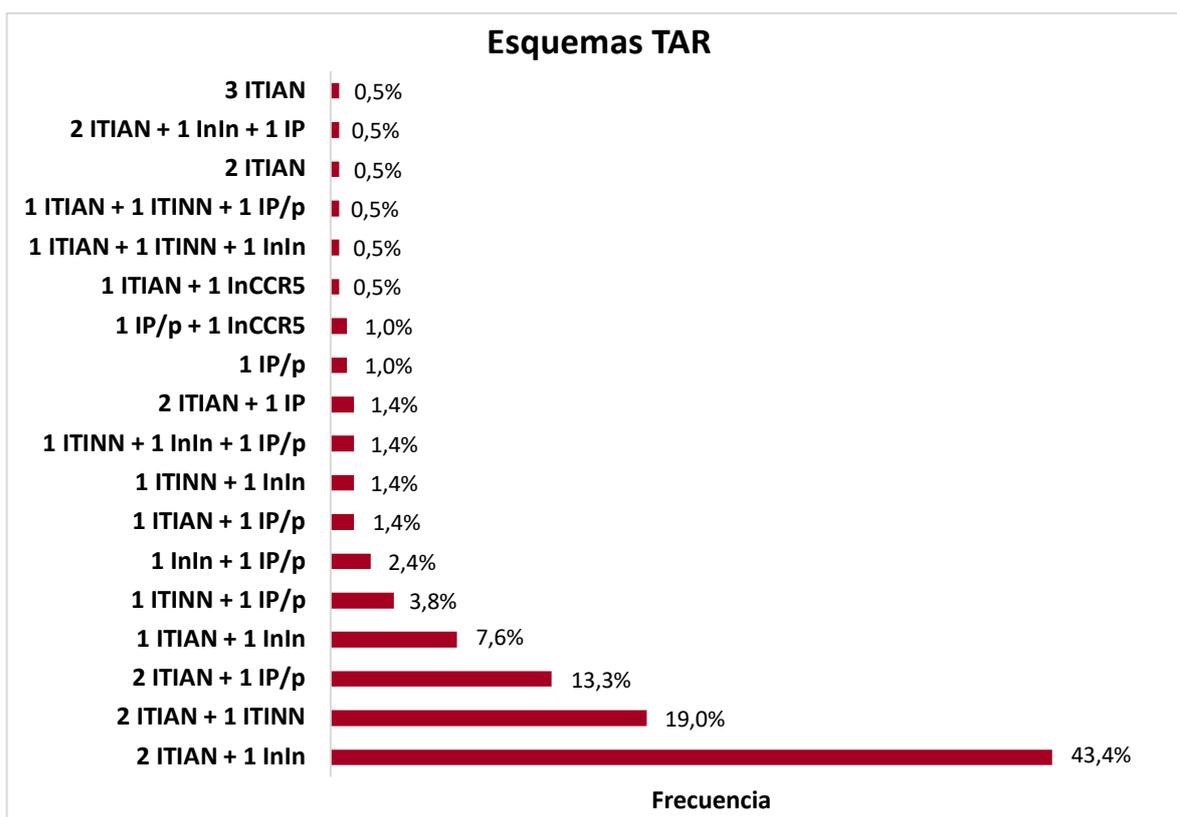


Figura 42. Esquemas TAR en los pacientes del estudio.

ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleótido; InIn: Inhibidor de la integrasa; IP: Inhibidor de la proteasa; p: Potenciador; InCCR5: Inhibidor del co-receptor CCR5.

La composición del tratamiento antirretroviral, es decir, los principios activos de los que constaba el esquema se exponen en la Tabla 18.

Tabla 18. Composición del TAR

Tipo de fármaco antirretroviral	Total (n = 210)
ITIAN [n (%)]	
FTC/TAF	76 (36,2)
FTC/TDF	58 (27,6)
ABC/3TC	33 (15,7)
Otros	23 (10,9)
ITINN [n (%)]	
RPV	25 (11,9)
EFV	10 (4,8)
ETV	6 (2,8)
NVP	3 (1,4)
IP [n (%)]	
DRV	43 (20,5)
ATV	11 (5,2)
LPV	3 (1,4)
InIn [n (%)]	
DTG	57 (27,1)
EVG	45 (21,4)
RAL	19 (9,0)
InCCR5 [n (%)]	
MVC	3 (1,4)
Potenciador [n (%)]	
COBI	86 (41,0)
RTV	11 (5,2)

ABC: abacavir; 3TC: lamivudina; FTC: emtricitabina; TDF: tenofovir disoproxil; TAF: tenofovir alafenamida; EFV: efavirenz; RPV: rilpivirina; NVP: nevirapina; ETV: etravirina; DRV: darunavir; ATV: atazanavir; LPV: lopinavir; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; EVG: elvitegravir; MVC: maraviroc; RTV: ritonavir; COBI: cobicistat

De la Tabla 18 podemos destacar que el 63,8% de los pacientes tenía un TAR basado en la combinación de emtricitabina y tenofovir (el 27,6% como TDF y el 36,2% como TAF); el ITINN predominante era la rilpivirina (en el 11,9% de los pacientes); en el caso de los IP, darunavir era el más prescrito (20,5%), y dolutegravir, con el 27,1% de los pacientes era el inhibidor de la integrasa más utilizado. Sólo 3 pacientes tenían un TAR con maraviroc. El 46,2% de los pacientes tomaban un esquema que incluía potenciador farmacocinético, de ellos, el 88,7% consistía en cobicistat y el 11,3% restante en ritonavir.

4.3.1.2. Carga terapéutica y comprimidos diarios del TAR

En cuanto al tipo de terapia y carga terapéutica del TAR, la mayoría de los pacientes estaban tratados con triple terapia, y más de la mitad era en régimen de comprimido único diario o *single-tablet-regimen* (STR), como se recoge en la Tabla 19.

Tabla 19. Carga terapéutica y comprimidos diarios del TAR	
Variable	Total (n = 210)
Tipo de terapia TAR [n (%)]	
Triple terapia	168 (80,0)
Biterapia	39 (18,6)
Monoterapia	2 (1,0)
Otras	1 (0,5)
Comprimidos/día [n (%)]	
1 (STR)	114 (54,3)
2	61 (29,0)
3	25 (11,9)
>3	10 (4,8)

STR: *Single-tablet-regimen*

4.3.1.3. Índice de complejidad del TAR

La mediana del índice de complejidad del TAR calculado según el MRCI fue de 3 (RIQ: 3 – 4), con un rango de puntuaciones entre 2 y 10 puntos. Ningún paciente presentó un índice de complejidad alto, es decir ≥ 11 puntos. La distribución del IC del TAR puede observarse en la Figura 37.

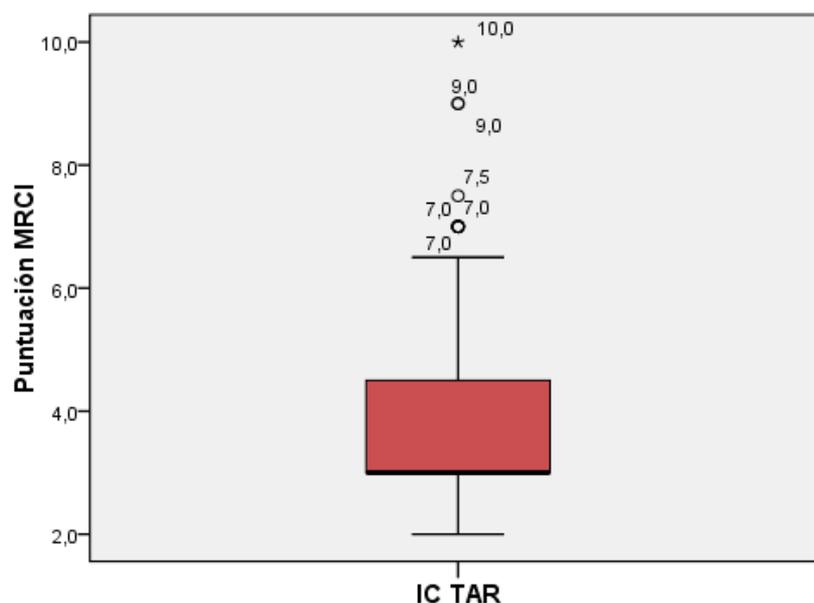


Figura 43. Distribución del Índice de Complejidad del TAR según la puntuación MRCI

4.3.1.4. Grado de satisfacción al TAR

En el momento de la entrevista, más del 80% de los pacientes tenía un grado de satisfacción bueno o muy bueno con respecto a su tratamiento antirretroviral, como muestra la Tabla 20.

Tabla 20. Grado de satisfacción de los pacientes con su TAR	
Variable	Total (n = 210)
Grado de satisfacción [n (%)]	
Muy bueno	89 (42,4)
Bueno	89 (42,4)
Regular	28 (13,3)
Malo	4 (1,9)

4.3.1.5. Grado de adherencia al TAR

La adherencia de los pacientes al TAR se valoró utilizando dos métodos de medición: el cuestionario SMAQ y los registros de dispensación (RD) del tratamiento en la Consulta de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia.

Según los resultados del cuestionario SMAQ, eran adherentes el 71,9% de los pacientes, mientras que el 78,6% lo era según los RD, con un porcentaje medio de adherencia calculado a partir de las dispensaciones del 97,2±11,5%. Los dos resultados eran coincidentes en un 83,8% de los pacientes del estudio y el grado de adherencia total al combinar ambos fue del 67,1%, como se puede observar en la Tabla 21.

Tabla 21. Coincidencia de resultados cuestionario SMAQ-Registro de dispensaciones	
Variable	Total (n = 210)
Combinación SMAQ-RD [n (%)]	
Adherencia SMAQ – No adherencia RD	10 (4,8)
No adherencia SMAQ – Adherencia RD	24 (11,4)
No adherencia SMAQ – No adherencia RD	35 (16,7)
Adherencia SMAQ – Adherencia RD = Adherencia total	141 (67,1)

Para evaluar el nivel de concordancia entre los resultados de ambos métodos se realizó el test de kappa, obteniendo un valor de $k = 0,56$ (IC95%: 0,440-0,695), lo que indica que el grado de concordancia era moderado.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ser adherente y el sexo, como muestra la Tabla 22.

Tabla 22. Adherencia según sexo

Adherencia [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
Sí	34 (69,4)	107 (66,5)

*p<0,05

**p<0,01

En cuanto a la edad, destaca que los pacientes más adherentes fueron los mayores de 65 años, con un 89,5% frente a alrededor del 60% en los pacientes menores de 65 años (p<0,05), como puede observarse en la Tabla 23.

Tabla 23. Adherencia según edad

Adherencia [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Sí	62 (69,7)	62 (60,8)	17 (89,5)*

*p<0,05

**p<0,01

4.3.1.6. Relación entre adherencia y estado inmunológico

Para evaluar la relación entre la adherencia y el estado inmunológico de los pacientes se utilizó como indicador el recuento de linfocitos-T CD4+ y se comprobó su asociación con la adherencia total.

Como muestra la Tabla 24, el porcentaje de pacientes no adherentes con recuentos de linfocitos-T CD4+ inferiores a 200 células/ μ L era significativamente mayor que en los pacientes adherentes (11,9% frente a 2,9%; p<0,05).

Tabla 24. Distribución del recuento de linfocitos-T CD4+ según la adherencia

Recuento de linfocitos [n (%)]	Adherencia (n = 141)	No adherencia (n = 69)
<200 células/ μ L	4 (2,9)	8 (11,9)*
200-500 células/ μ L	35 (25,0)	15 (22,4)
>500 células/ μ L	101 (72,1)	44 (65,7)

*p<0,05

**p<0,01

3 valores perdidos por no disponer de datos del recuento de CD4 (1 en adherentes y 2 en no adherentes)

4.3.1.7. Relación entre adherencia y respuesta virológica al TAR

Del mismo modo, para evaluar la relación entre la adherencia y la respuesta virológica al TAR se comprobó la asociación entre la adherencia total y presentar CV plasmática del virus en niveles indetectables en la última analítica previa a la entrevista.

Los resultados se presentan en la Tabla 25, y demuestran que los pacientes adherentes presentaban CV indetectable (<50 copias/mL) en una proporción mayor que aquellos que no lo eran ($p < 0,01$).

Tabla 25. Distribución de CV plasmática indetectable según la adherencia

Recuento de linfocitos [n (%)]	Adherencia (n = 141)	No adherencia (n = 69)
<50 copias/mL **	138 (97,9)	59 (85,5)

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

4.3.2. TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL

4.3.2.1. Número de principios activos y comprimidos diarios concomitantes al TAR

En el análisis de la terapia no antirretroviral concomitante al TAR se recogió un total de 701 fármacos en 158 de los pacientes del estudio, por tanto, el 75,2% de nuestra población tomaba algún medicamento además del TAR.

La mediana de fármacos por paciente fue de 2 (RIQ: 0,75 – 5), con un rango entre 0 y 17 medicamentos, más del 40% tomaba 4 o más principios activos. En referencia al número de comprimidos diarios, la mediana también fue de 2 (RIQ: 0 – 6), con un rango entre 0 y 24 comprimidos al día. Los resultados completos del tratamiento concomitante se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Tratamiento concomitante al TAR

Variable	Total (n = 210)
Total fármacos concomitantes (n)	701
Pacientes con tratamiento concomitante [n (%)]	158 (75,2)
P.a./paciente [mediana (RIQ)]	2 (0,75 – 5,0)
0 [n (%)]	52 (24,8)
1 [n (%)]	35 (16,7)
2 [n (%)]	19 (9,0)
3 [n (%)]	19 (9,0)
≥4 [n (%)]	85 (40,5)
Comp/día/paciente [mediana (RIQ)]	2 (0 – 6)

Por sexo (Figura 38), el porcentaje de mujeres que tomaban más de 4 fármacos además del TAR era mayor que en hombres (53,1% frente al 36,6%; $p < 0,05$); mientras que el porcentaje de hombres sin ningún tratamiento concomitante era superior (29,2% frente al 10,2%; $p < 0,01$).

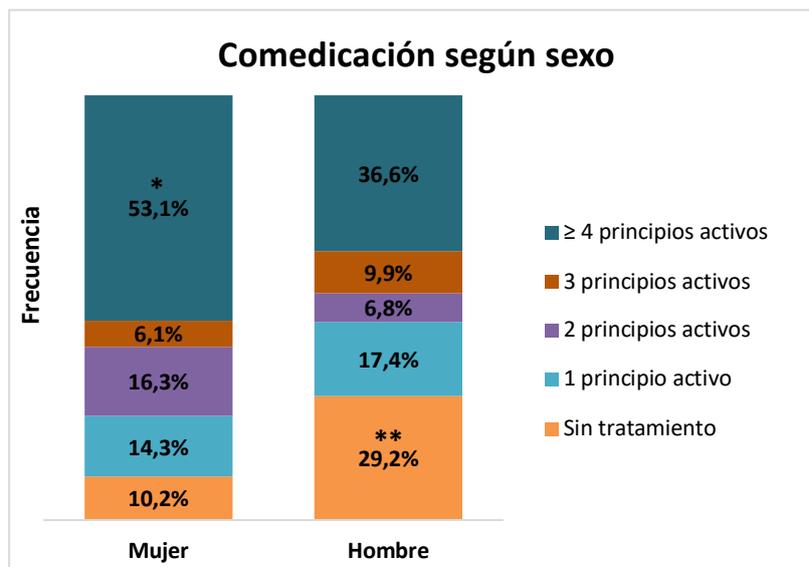


Figura 44. Distribución del número de medicamentos concomitantes según sexo.
* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$

Por tramos de edad (Figura 39), la toma de 4 o más medicamentos fue significativamente mayor en los grupos de más de 50 años (52,0% en los pacientes entre 50 y 65 años y 78,9% en los mayores de 65 años, con $p < 0,01$ en ambos casos), y en los pacientes menores de 50 años predominaban aquellos que no tenían tratamiento crónico además de TAR (41,6% frente al 13,7% entre 50 y 65 años, y 5,3% en mayores de 65 años; $p < 0,01$).

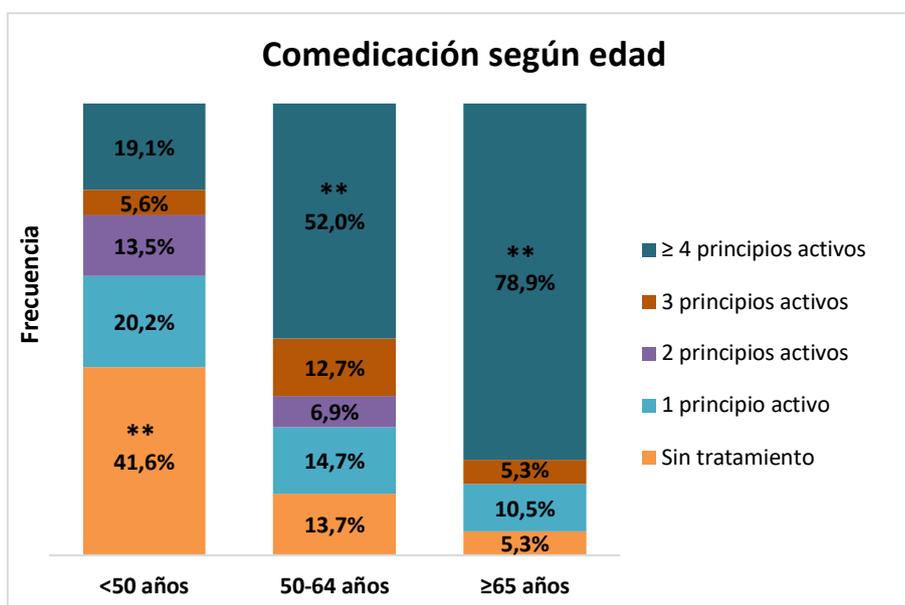


Figura 46. Distribución del número de medicamentos concomitantes según edad.
* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$

4.3.2.2. Grupos terapéuticos y principios activos más frecuentes

Los 701 medicamentos recogidos de la historia farmacoterapéutica de los pacientes pertenecían a 114 grupos terapéuticos diferentes; la mayor parte de las prescripciones eran de fármacos de los grupos N (sistema nervioso) y A (tracto alimentario y metabolismo), abarcando un 35,1% y un 24,8% de las mismas respectivamente. Únicamente 3 pacientes refirieron tomar suplementos dietéticos y vitaminas de herboristería.

La Figura 40 muestra los grupos terapéuticos con una prevalencia superior al 5% en la terapia no antirretroviral de la población de estudio y en la que se puede comprobar que los grupos terapéuticos más prescritos fueron vitamina D y análogos, seguido de los inhibidores de la bomba de protones, estatinas y benzodiazepinas (ansiolíticas).



Figura 48. Grupos terapéuticos más frecuentes en el tratamiento crónico de los pacientes de estudio

En cuanto a los principios activos, se analizaron un total de 190 principios diferentes y los más prevalentes fueron calcifediol seguido de omeprazol, lorazepam, ácido acetilsalicílico y atorvastatina, como muestra la Figura 41.



Figura 49. Principios activos más frecuentes en el tratamiento crónico de los pacientes de estudio

4.3.2.3. Medicamentos de Alto Riesgo en paciente crónico

Se identificaron un total de 234 medicamentos considerados de alto riesgo en paciente crónico (MAR) por el ISMP-España en 91 pacientes (43,4%), con una media de $1,1 \pm 1,6$ MAR por paciente. La distribución del número de MAR en la población de estudio se expone en la Tabla 27.

Tabla 27. Medicamentos de Alto Riesgo prescritos por paciente

Variable	Total (n = 210)
MAR/paciente	
0 [n (%)]	119 (56,7)
1 [n (%)]	25 (11,9)
2 [n (%)]	27 (12,9)
3 [n (%)]	18 (8,6)
4 [n (%)]	11 (5,2)
≥5 [n (%)]	10 (4,8)

En cuanto al tipo de MAR, como era de esperar por el perfil de fármacos del tratamiento crónico de nuestros pacientes, del total de MAR identificados, casi el 40% pertenecían al grupo de benzodiazepinas y análogos, como muestra la Figura 42.

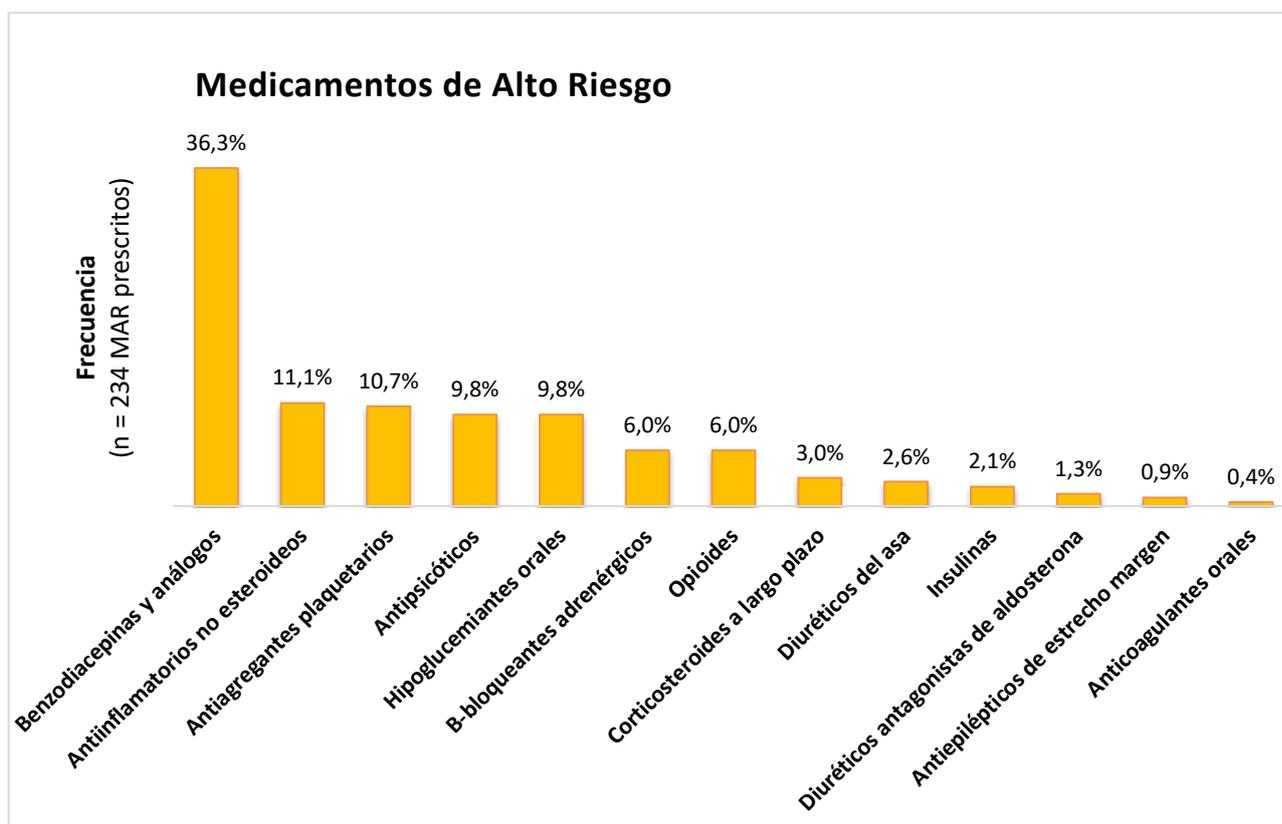


Figura 50. Tipos de MAR prescritos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre presentar algún fármaco de alto riesgo en el tratamiento concomitante al TAR y el sexo (53,1% en mujeres frente al 40,4% en hombres).

Con respecto a la distribución por edades, el porcentaje de pacientes que tomaba algún MAR era significativamente mayor en los grupos de más de 50 años que en los pacientes más jóvenes, como muestra la Tabla 28.

Tabla 28. Prescripción de MAR según edad

MAR [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Con MAR	20 (22,5)	56 (54,9)**	15 (78,9)**

*p<0,05

**p<0,01

4.3.2.4. Índice de complejidad de la terapia no antirretroviral

La mediana del índice de complejidad de la terapia concomitante al TAR calculado según el MRCI fue de 5,5 (RIQ: 2 – 12,6), con un rango de puntuaciones entre 0 y 44,5 puntos. Al contrario que lo que ocurría con el TAR, el 30% de los pacientes presentó un IC alto (≥ 11 puntos). La distribución del IC de la terapia no antirretroviral puede observarse en la Figura 43.

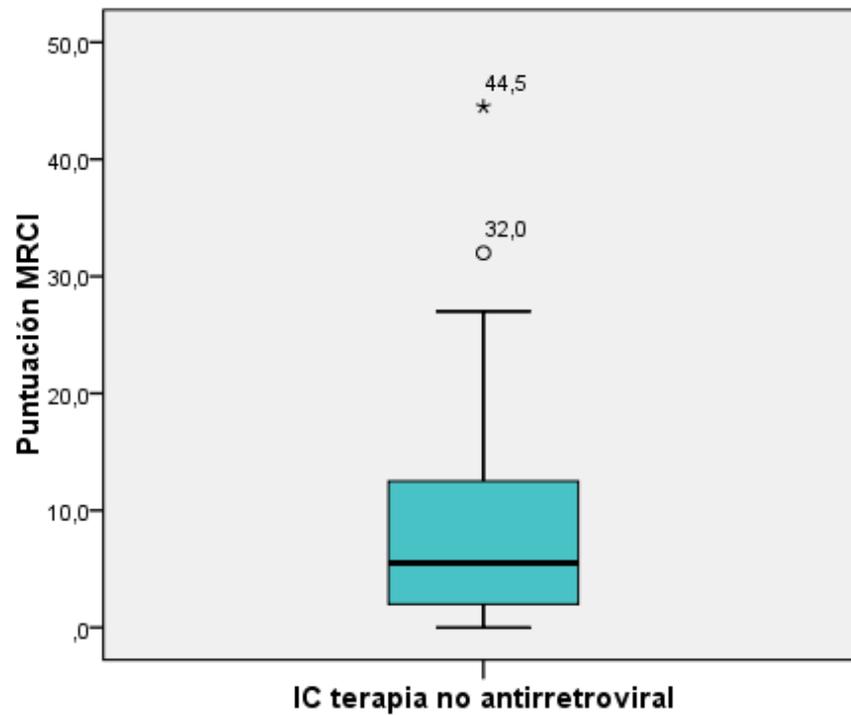


Figura 51. Distribución del Índice de Complejidad de la terapia no antirretroviral según la puntuación MRCI

4.3.3. PERFIL FARMACOTERAPÉUTICO GENERAL

Los resultados que se exponen a continuación hacen referencia a la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH de nuestro estudio de forma global, es decir, considerando el TAR y el tratamiento concomitante a éste.

4.3.3.1. Perfiles de polifarmacia: principios activos y comprimidos diarios

Siguiendo la definición de polifarmacia según el Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁽²⁾, el 45,7% de nuestra población estaba polimedicado, el 33,3% con 6 o más fármacos (polifarmacia) y el 12,4% con 11 o más (polifarmacia mayor); ningún paciente presentó polifarmacia extrema (≥ 21 fármacos). La prevalencia de los perfiles de polifarmacia se puede observar de forma más clara en la Figura 44.

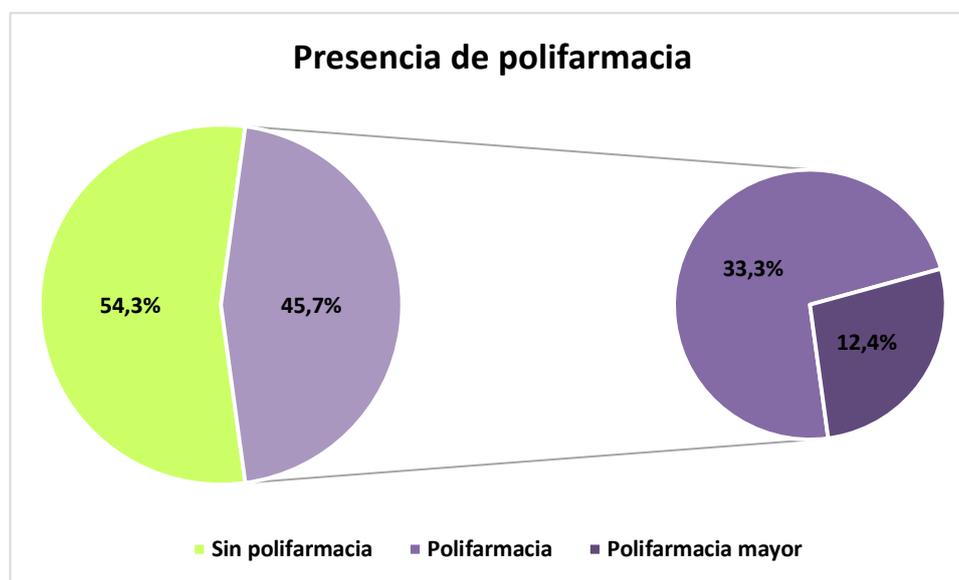


Figura 52. Prevalencia de polifarmacia en la población de estudio

Con respecto al número de principios activos totales, la mediana por paciente fue de 5 (RIQ: 3 – 8) en el total de la población, de 7 (RIQ: 7 – 9) en el subgrupo de pacientes con polifarmacia, y ascendía a 12 (RIQ: 11 – 13) en los pacientes que presentaban polifarmacia mayor. La aportación del TAR al total de principios activos fue de un 59,4% (RIQ: 33,3-85,0).

En la distribución de polifarmacia por sexo, como muestra la Tabla 29, la prevalencia de polifarmacia (≥ 6 fármacos) en mujeres resultó significativamente mayor que en hombres (49,0% frente a 28,6%; $p < 0,01$).

Tabla 29. Distribución de polifarmacia según sexo

Grado de polifarmacia [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
Sin polifarmacia	21 (42,9)	93 (57,8)
Polifarmacia	24 (49,0)**	46 (28,6)
Polifarmacia mayor	4 (8,2)	22 (13,7)

*p<0,05

**p<0,01

Por edades, podemos destacar: la elevada prevalencia de pacientes sin polifarmacia (el 76,4%) en los pacientes menores de 50 años; y la elevada prevalencia de polifarmacia en el grupo de pacientes de entre 50 y 65 años, y de polifarmacia mayor en los pacientes con más de 65 años (con el 45,1% y el 47,4% respectivamente), como se puede extraer de la Tabla 30.

Tabla 30. Distribución de polifarmacia según edad

Grado de polifarmacia [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Sin polifarmacia	68 (76,4)**	42 (41,2)	4 (21,1)**
Polifarmacia	18 (20,2)**	46 (45,1)**	6 (31,6)
Polifarmacia mayor	3 (3,4)**	14 (13,7)	9 (47,4)**

*p<0,05

**p<0,01

En cuanto al número de comprimidos diarios, la mediana por paciente fue de 4 (RIQ: 2 – 7,6) en el total de la población, de 7 (RIQ: 4,8 – 9) en el subgrupo de pacientes con polifarmacia, y ascendía a 12,7 (RIQ: 10,9 – 15,4) en los pacientes con polifarmacia mayor.

4.3.3.2. Índice de complejidad total

La mediana del índice de complejidad total calculado según el MRCI fue de 9 (RIQ: 5,5 – 16,7), con un rango de puntuaciones entre 0 y 44,5 puntos. En los pacientes con polifarmacia la mediana de la puntuación MRCI fue de 14,8 (RIQ: 11 – 19) y en el grupo de pacientes con polifarmacia mayor de 24,2 (RIQ: 22,2 – 26,7).

La distribución del IC total de los pacientes puede observarse en la Figura 45. El 43,8% de los pacientes presentó un IC alto (≥ 11 puntos).

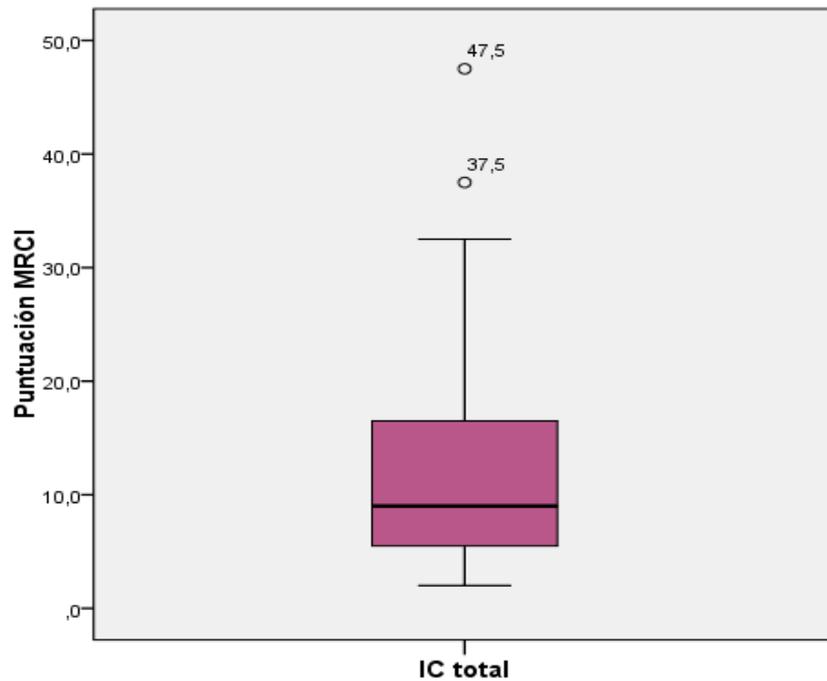


Figura 54. Distribución del Índice de Complejidad total según la puntuación MRCI

En cuanto a los componentes del índice de complejidad total, el TAR suponía una mediana del 39,2% (RIQ: 23,5-61,1) de la puntuación total según el índice MRCI.

4.3.3.3. Riesgo de PRM

El riesgo de presentar cualquier problema relacionado con la medicación (PRM) se obtuvo de la herramienta PREDICTOR desarrollada por el Grupo de Atención Farmacéutica al Paciente de VIH de la SEFH. El 67,1% de los pacientes presentaron riesgo de alto de sufrir algún PRM.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre presentar riesgo alto de PRM y el sexo (el 75,5% en mujeres frente al 64,6% en hombres; $p=0,154$), como muestra la Tabla 31.

Tabla 31. Riesgo de PRM según sexo

PREDICTOR [n (%)]	Mujer (n = 49)	Hombre (n = 161)
Alto	37 (75,5)	104 (64,6)

* $p<0,05$

** $p<0,01$

En cuanto a la edad, el porcentaje de pacientes con riesgo alto de presentar PRM fue significativamente mayor en los grupos de entre 50 y 65 años (82,4%) y mayores de 65 años

(89,5%) que en los pacientes con menos de 50 años (44,9%), en los que predominó el riesgo bajo, tal y como se observa en la Tabla 32.

Tabla 32. Riesgo de PRM según edad

Grado de polifarmacia [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Alto	10 (44,9)	84 (82,4)**	17 (89,5)*

*p<0,05

**p<0,01

Por otro lado, se estudió la asociación entre estar polimedicado (>6 fármacos concomitantes) y presentar riesgo de PRM (Tabla 33), siendo esta relación estadísticamente significativa, ya que el 97,6% de los pacientes con polifarmacia tenían riesgo alto de PRM frente al 41,1% en los no polimedcados.

Tabla 33. Riesgo de PRM y polifarmacia

PREDICTOR [n (%)]	Sin polifarmacia (n = 114)	Con polifarmacia (n = 96)
Alto **	47 (41,1)	94 (97,6)

*p<0,05

**p<0,01

4.3.3.4. Relación entre polifarmacia y adherencia al TAR

Para evaluar la relación entre la carga terapéutica y la adherencia al TAR de los pacientes se comprobó la asociación de la variable “adherencia total al TAR” con los distintos grados de polifarmacia (polifarmacia o polifarmacia mayor).

La Tabla 34 recoge los resultados del análisis y se puede observar que el porcentaje de pacientes no adherentes que tomaban 6 o más fármacos es significativamente mayor que en los que sí eran adherentes (el 43,5% frente al 28,4%; p<0,05).

Tabla 34. Relación entre polifarmacia y adherencia al TAR

Grado de polifarmacia [n (%)]	Adherencia (n = 141)	No adherencia (n = 69)
Sin polifarmacia	80 (56,7)	34 (49,3)
Polifarmacia (≥6 fármacos)	40 (28,4)	30 (43,5)*
Polifarmacia mayor (≥11 fármacos)	21 (14,9)	5 (7,2)

*p<0,05

**p<0,01

4.3.3.5. Relación entre polifarmacia y el TAR

Del mismo modo, se evaluó si había relación entre el número de fármacos concomitantes y las estrategias de TAR prescritas. En la Tabla 35 se puede observar que los esquemas TAR basados en un comprimido único o STR eran menos prescritas en los pacientes polimedcados (el 46,9% frente al 60,5% en los pacientes que tomaban menos medicación concomitante; $p < 0,01$).

Tabla 35. Prescripción de estrategias TAR de comprimido único diario según los fármacos concomitantes

Estrategia TAR [n (%)]	Sin polifarmacia (n = 114)	Polimedcados (n = 96)
Comprimido único (STR)**	69 (60,5)	45 (46,9)
> 1 comprimido diario	45 (39,5)	51 (53,1)

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

4.4. ACTITUD DE LOS PACIENTES ANTE SU FARMACOTERAPIA Y LA POSIBLE DESPRESCRIPCIÓN DE ALGUNO DE SUS FÁRMACOS CRÓNICOS

La Tabla 36 muestra las respuestas al cuestionario PATD, que dan a conocer la experiencia de los pacientes con respecto a la cantidad de medicamentos que toman y sus actitudes ante la posible retirada de alguno de ellos.

De estas respuestas, y porque son las que más relación guardan ante una futura desprescripción, destacamos que: el 40,5% de los pacientes (pregunta 1: suma de “muy de acuerdo” y “de acuerdo”) sienten que están tomando demasiados medicamentos; el 82,4% (pregunta 4: suma de “muy de acuerdo” y “de acuerdo”) estarían dispuestos a suspender alguno de sus fármacos si el médico lo propusiese; al 72,4% (pregunta 5: suma de “muy de acuerdo” y “de acuerdo”) le gustaría reducir la cantidad de medicamentos que toman, y el 62,9% (pregunta 14) vería bien que el farmacéutico suspendiese uno o más de sus medicamentos y le hiciese un seguimiento informando al médico de su evolución.

Tabla 36. Resultados del cuestionario Patients' Attitudes Towards Deprescribing (PATD)

Variable	Total (n = 210)				
	Muy de acuerdo [n (%)]	De acuerdo [n (%)]	Indiferente [n (%)]	En desacuerdo [n (%)]	Muy en desacuerdo [n (%)]
1. Siento que estoy tomando un gran número de medicamentos	48 (22,9)	37 (17,6)	14 (6,7)	43 (20,5)	68 (32,4)
2. Me siento cómodo con la cantidad de medicamentos que estoy tomando	59 (28,1)	69 (32,9)	17 (8,1)	37 (17,6)	28 (13,3)
3. Creo que todos mis medicamentos son necesarios	134 (63,8)	54 (25,7)	10 (4,8)	7 (3,3)	5 (2,4)
4. Si mi médico dijese que es posible, estaría dispuesto a suspender uno o más de mis medicamentos habituales	121 (57,6)	52 (24,8)	23 (11,0)	9 (4,3)	5 (2,4)
5. Me gustaría reducir la cantidad de medicamentos que estoy tomando	118 (56,2)	34 (16,2)	41 (19,5)	8 (3,8)	9 (4,3)
6. Siento que puedo estar tomando uno o más medicamentos que ya no necesito	7 (3,3)	10 (4,8)	25 (11,9)	70 (33,3)	98 (46,7)
7. Aceptaría tomar más medicamentos para mis condiciones de salud	59 (28,1)	89 (42,4)	14 (6,7)	31 (14,8)	17 (8,1)
8. Entiendo las razones por las que me recetaron cada uno de mis medicamentos	153 (72,9)	51 (24,3)	4 (1,9)	2 (1,0)	0 (0,0)
9. Tener que pagar menos por mis medicinas jugaría un papel relevante en mi disposición a suspender uno o más de mis medicamentos	46 (21,9)	45 (21,4)	60 (28,6)	29 (13,8)	30 (14,3)
10. Creo que uno o más de mis medicamentos me están provocando efectos secundarios	17 (8,1)	26 (12,4)	11 (5,2)	73 (34,8)	83 (39,5)

Tabla 34 (cont). Resultados del cuestionario *Patients' Attitudes Towards Deprescribing (PATD)*

	Sí [n (%)]	No [n (%)]			
11. ¿Alguna vez ha tratado de suspender un medicamento de los que toma habitualmente?	51 (24,3)	159 (75,7)			
	5-10 [n (%)]	10-15 [n (%)]	15-20 [n (%)]	20-25 [n (%)]	>25 [n (%)]
12. ¿Cuántas pastillas al día le parecen muchas?	157 (74,8)	40 (19,0)	10 (4,8)	1 (0,5)	2 (1,0)
	4 [n (%)]	8 [n (%)]	12 [n (%)]		
13. ¿Cuál es el número máximo de pastillas con el que se sentiría cómodo?	163 (77,6)	40 (19,0)	6 (2,9)		
	16 [n (%)]	20 [n (%)]	24 [n (%)]		
	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	Sí [n (%)]	No [n (%)]	No estoy seguro [n (%)]		
14. ¿Le parecería bien si un farmacéutico suspendiese uno o más de sus medicamentos y le hiciese un seguimiento informando a su médico de la evolución?	132 (62,9)	35 (16,7)	43 (20,5)		
	Cara a cara [n (%)]	Teléfono [n (%)]	Inf. Escrita [n (%)]	e-mail [n (%)]	No necesitaría [n (%)]
15. Si se retirase uno de sus fármacos habituales, ¿qué seguimiento le gustaría tener?	160 (76,2)	19 (9,0)	2 (1,0)	16 (7,6)	13 (6,2)

4.5. FÁRMACOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN EN LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL

A continuación se expondrán los resultados obtenidos al realizar la revisión de la farmacoterapia de los pacientes aplicando los criterios recogidos en la Tabla 1 como resultado de la primera fase del presente estudio.

4.5.1. PACIENTES CON ALGÚN FÁRMACO SUSCEPTIBLE DE DESPRESCRIPCIÓN

En la revisión de los tratamientos crónicos se identificaron un total de 148 fármacos potencialmente inapropiados en 87 de los pacientes del estudio, por tanto, el 41,4% de nuestra población presentaba algún medicamento susceptible de desprescripción/optimización en la terapia no antirretroviral, y supone que alrededor de 1 de cada 5 fármacos (el 21,1%) del total de medicamentos analizados es candidato a optimización.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo y presentar algún fármaco susceptible de desprescripción (un 51,0% en mujeres frente al 38,5% en hombres; $p=0,120$).

En cuanto a la edad, resultó significativamente bajo el porcentaje de pacientes menores de 50 años con algún fármaco candidato a optimización, el 28,1% frente a aproximadamente el 50% en los dos otros tramos de edad ($p<0,01$), como muestra la Tabla 37.

Tabla 37. Presencia de al menos un fármaco candidato a desprescripción según edad

Fármacos candidatos [n (%)]	<50 años (n = 89)	50-65 años (n = 102)	>65 años (n = 19)
Ninguno	64 (71,9)**	51 (50,0)	8 (42,1)
Al menos uno	25 (28,1)	51 (50,0)	11 (57,9)

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Las frecuencias expuestas a continuación se expresarán con respecto a pacientes ($n=87$) y/o con respecto al total de fármacos identificados como susceptibles de intervención ($n=148$).

La mediana de fármacos candidatos a desprescripción por paciente fue de 1 (RIQ: 1 – 2), con un rango entre 1 y 5 medicamentos. La distribución del número de fármacos susceptibles de intervención por paciente se muestra en la Figura 46.

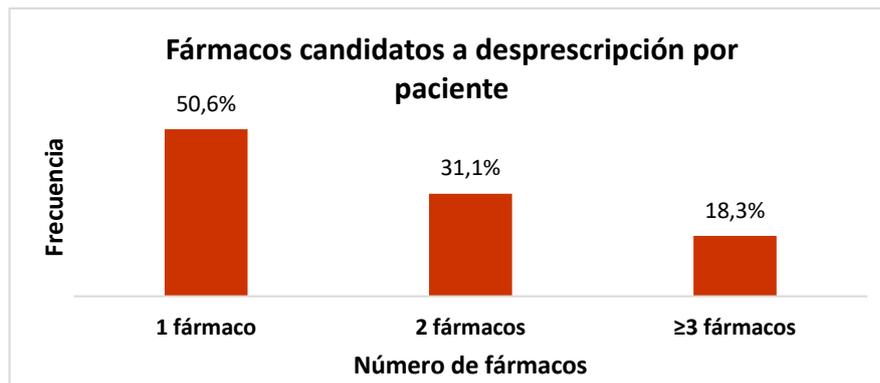


Figura 55. Número de fármacos candidatos a desprescripción por paciente

4.5.2. GRUPOS TERAPÉUTICOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN

Los 148 fármacos identificados como susceptibles de intervención pertenecían a 34 grupos terapéuticos diferentes.

La Figura 47 muestra los grupos terapéuticos más frecuentemente implicados. Se observa que 9 grupos terapéuticos acumularon el 80% del total de las prescripciones identificadas como potencialmente inapropiadas, destacando las benzodiazepinas (tanto ansiolíticas como hipnóticas y sedantes), los fármacos anti úlcera péptica (inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H₂) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

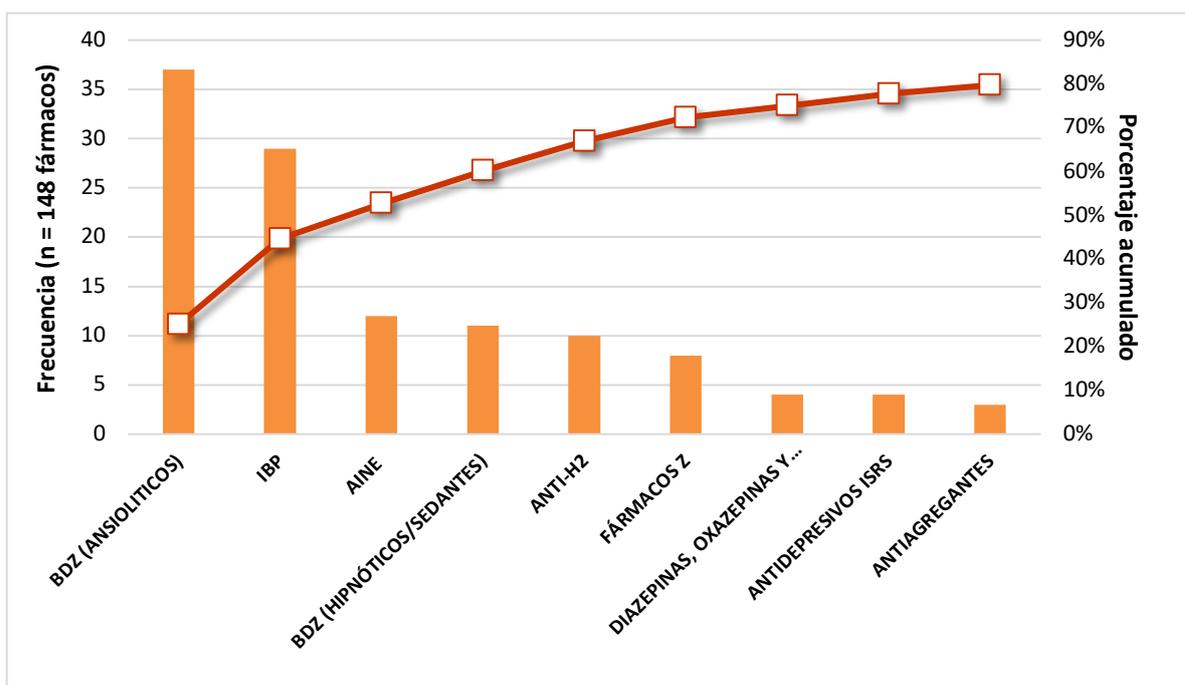


Figura 56. Diagrama de Pareto de los grupos terapéuticos más frecuentemente identificados como susceptibles de desprescripción

En la Tabla 38 se muestran las frecuencias de estos grupos terapéuticos con respecto al total de los pacientes que presentaban algún fármaco susceptible de desprescripción.

Tabla 38. Frecuencia de los grupos terapéuticos más frecuentemente identificados como susceptibles de desprescripción/optimización

Variable	Total (n = 87)
Grupo terapéutico [n (%)]	
Benzodiazepinas (ansiolíticos)	33 (37,9)
Inhibidores de la bomba de protones	29 (33,3)
Benzodiazepinas (hipnóticos y sedantes)	10 (11,5)
Antagonistas receptores H2 (anti úlcera péptica)	10 (11,5)
AINE	10 (11,5)
Fármacos Z (hipnóticos y sedantes)	8 (9,2)
Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas (antipsicóticos)	4 (4,6)
Antidepresivos ISRS	4 (4,6)
Inhibidores de la agregación plaquetaria	3 (3,4)

4.5.3. PRINCIPIOS ACTIVOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN

Se identificaron 53 principios activos diferentes como candidatos a desprescripción, el 80% de las prescripciones consideradas potencialmente inapropiadas estaba representado por 24 de ellos. Los principales implicados, omeprazol, lorazepam, lormetazepam y ranitidina, como refleja el diagrama de Pareto de la Figura 48 y la Tabla 39, que recoge la frecuencia de cada uno de ellos con respecto al total de pacientes con algún fármaco candidato a desprescripción.

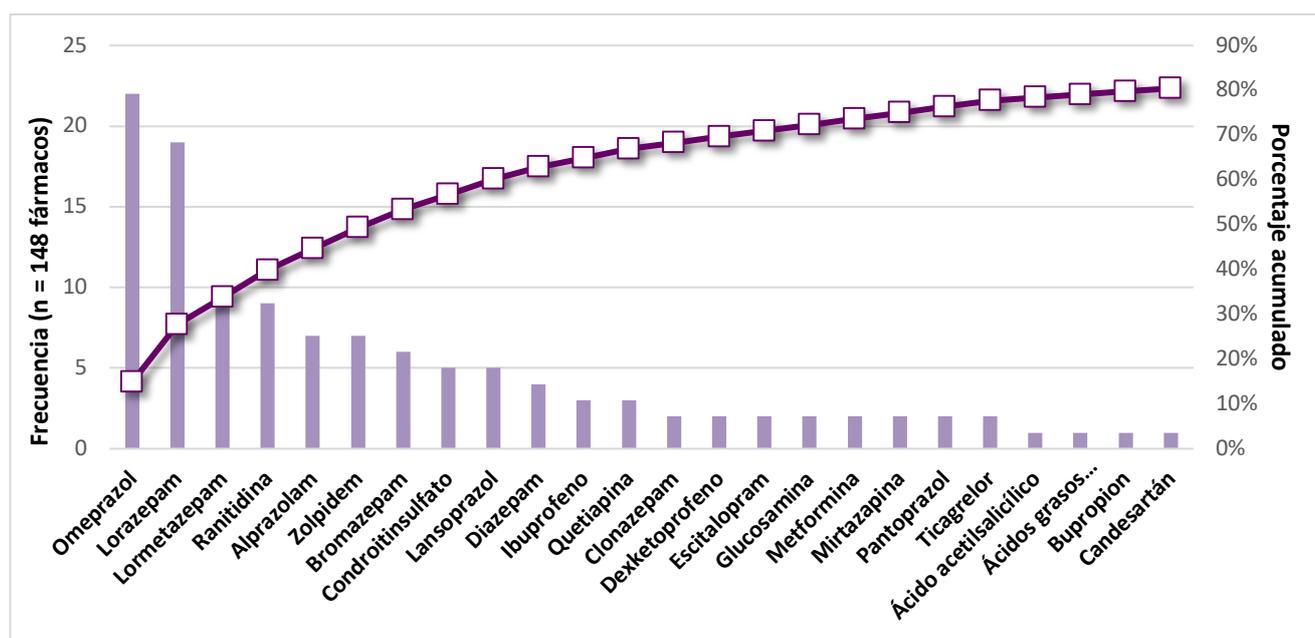


Figura 59. Diagrama de Pareto de los principios activos más frecuentemente identificados como susceptibles de desprescripción

Tabla 39. Frecuencia de los principios activos más frecuentemente identificados como susceptibles de desprescripción/optimización

Variable	Total (n = 87)
Principio activo [n (%)]	
Omeprazol	22 (25,3)
Lorazepam	19 (21,8)
Lormetazepam	9 (10,3)
Ranitidina	9 (10,3)
Alprazolam	7 (8,0)
Zolpidem	7 (8,0)
Bromazepam	6 (6,9)
Condroitinsulfato	5 (5,7)
Lansoprazol	5 (5,7)
Diazepam	4 (4,6)
Ibuprofeno	3 (3,4)
Quetiapina	3 (3,4)
Clonazepam	2 (2,3)
Dexketoprofeno	2 (2,3)
Escitalopram	2 (2,3)
Glucosamina	2 (2,3)
Metformina	2 (2,3)
Mirtazapina	2 (2,3)
Pantoprazol	2 (2,3)
Ticagrelor	2 (2,3)
Ácido acetilsalicílico	1 (1,1)
Ácidos grasos omega-3	1 (1,1)
Bupropion	1 (1,1)
Candesartán	1 (1,1)

4.5.4. ESCENARIOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN

Los escenarios por los que los fármacos fueron considerados candidatos a desprescripción según la herramienta obtenida en la primera fase del estudio fueron, principalmente, el uso de benzodiacepinas en insomnio/ansiedad durante más de 4-12 semanas, en el 50,6% de los pacientes; la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en protección gástrica en ausencia de riesgo de sangrado, en el 29,9% y los fármacos considerados de Utilidad Terapéutica Baja en el 11,5%. Estos 3 escenarios suponían casi el 65% del total de prescripciones potencialmente inadecuadas. La frecuencia con respecto al total de prescripciones y al total de pacientes se muestra en la Tabla 40.

Tabla 40. Escenarios susceptibles de desprescripción/optimización de la terapia no antirretroviral

Escenario [n (%)]	Pacientes (n = 87)	Fármacos candidatos (n = 148)
BDZ insomnio/ansiedad > 4-12 semanas	44 (50,6)	57 (38,5)
IBP ausencia de riesgo de sangrado	26 (29,9)	26 (17,6)
Fármaco de Utilidad Terapéutica Baja	10 (11,5)	12 (8,1)
Fármaco sin indicación clara	9 (10,3)	10 (6,8)
Antipsicóticos > 3 meses (psicosis)	5 (5,7)	5 (3,4)
Anti H2 ausencia de riesgo de sangrado	5 (5,7)	5 (3,4)
Reacción adversa	3 (3,4)	4 (2,7)
Antipresivos tratamiento > 6 meses remisión	4 (4,6)	4 (2,7)
El paciente refería no tomarlo	3 (3,4)	4 (2,7)
Duplicidad terapéutica	3 (3,4)	3 (2,0)
Anti H2 tratamiento >8 semanas	3 (3,4)	3 (2,0)
Posología inadecuada	3 (3,4)	3 (2,0)
BDZ en mayores de 65 años	2 (2,3)	2 (1,4)
Duración inadecuada	2 (2,3)	2 (1,4)
Interacción contraindicada	2 (2,3)	2 (1,4)
Tratamiento contraindicado	2 (2,3)	2 (1,4)
AAS 300 mg en prevención primaria	1 (1,1)	1 (0,7)
Doble antiagregación >1 año	1 (1,1)	1 (0,7)
Diuréticos del asa 1ª línea HTA	1 (1,1)	1 (0,7)
Espectorantes y mucolíticos enfermedad estable	1 (1,1)	1 (0,7)

4.5.5. TIPO DE INTERVENCIÓN RECOMENDADA

El tipo de actuación a seguir en caso de desprescripción de los fármacos se clasificó en: suspensión directa del fármaco, suspensión gradual y modificación posológica, es decir, optimización de dosis o del intervalo terapéutico.

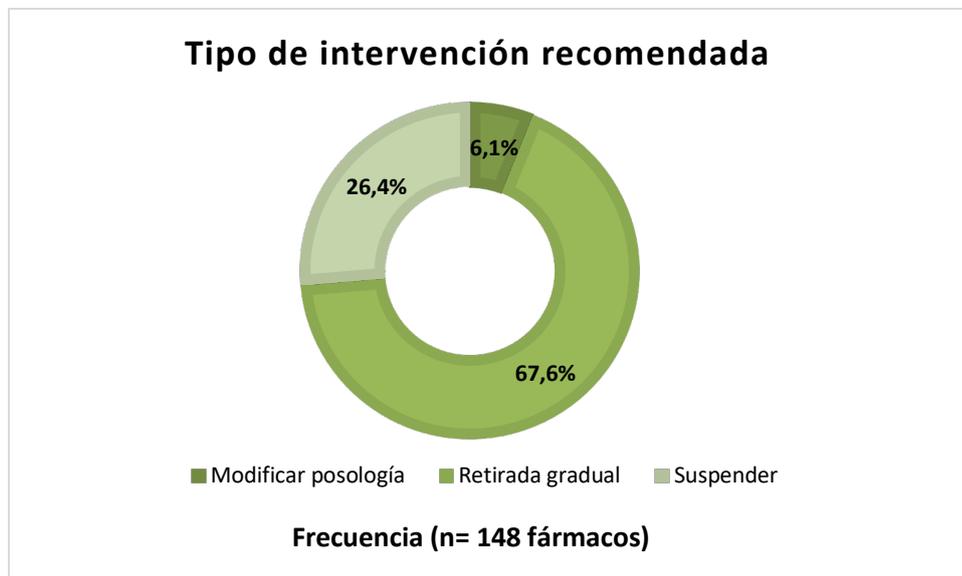


Figura 60. Distribución de los tipos de intervención recomendadas

La retirada gradual sería la intervención recomendada fundamentalmente en los fármacos de los grupos N (benzodiacepinas, fármacos Z, antipsicóticos, antidepresivos y analgésicos opiáceos), en los anti úlcera péptica (IBP y anti H2) y en los corticosteroides, y, por el perfil de prescripciones de los pacientes de nuestro estudio sería la predominante (en 67,6% de los casos), como muestra la Figura 49.

4.6. FACTORES ASOCIADOS A PRESENTAR FÁRMACOS SUSCEPTIBLES DE DESPRESCRIPCIÓN/OPTIMIZACIÓN

4.6.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Como se detalla en la Tabla 41, de los 17 factores predictores de presentar algún fármaco susceptible de intervención analizados, 9 de ellos resultaron estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

La variable *polifarmacia*, es decir, que el paciente tomara 6 o más fármacos de forma concomitante, resultó estadísticamente significativa con una OR de 12,143 [IC95%: 6,273 – 23,506].

Los siguientes factores de riesgo más importantes de presentar fármacos potencialmente inapropiados, fueron la presencia *pluripatología*, con 11,629 [IC95%: 5,486 – 24,648] más riesgo cuando el paciente tenía 2 o más patologías crónicas además del VIH que cuando tenía una o ninguna, y presentar algún *trastorno relacionado con el estado de ánimo*, como ansiedad y/o depresión, con una OR de 10,631 [IC95%: 4,310 – 26,222].

Ser mayor de 50 años también resultó ser un factor de riesgo, tanto en los pacientes con edades entre 50 y 65 años (OR: 2,560 [IC95%: 1,400 – 4,681]) como en los pacientes con más de 65 años, donde la asociación fue mayor con un riesgo 3,520 [IC95%: 1,268 – 9,775] veces mayor respecto a lo más jóvenes.

Otros factores de riesgo asociados a presentar algún fármaco candidato a desprescripción identificados en el análisis de regresión logística simple fueron las variables: presentar *enfermedad musculoesquelética*, *hipertensión arterial*, *dislipemia* y *enfermedad psiquiátrica* asociadas a un riesgo 6,233, 4,056, 3,116 y 3,001 veces mayor respectivamente que los que no las padecían.

El *estadio de la infección VIH* también resultó estadísticamente significativo para aquellos pacientes con estadios B (OR: 2,706 [IC95%: 1,268 – 5,774]) y C (OR: 2,861 [IC95%: 1,388 – 5,896]) respecto al de referencia (estadio A).

Mencionar por último que no se apreció una asociación como factor de riesgo estadísticamente significativo en las variables *sexo*, *adherencia al TAR* o padecer el resto de comorbilidades diferentes a las anteriormente mencionadas.

Tabla 41. Prescripción de fármaco susceptible a desprescripción/optimización (factores asociados)

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig
Sexo			
Hombre	Ref.		
Mujer	1,663	0,874 – 3,166	0,121
Edad			
< 50 años	Ref.		
50 – 65 años	2,560	1,400 – 4,681	0,002
> 65 años	3,520	1,268 – 9,775	0,016
Estadio CDC de la infección VIH			
A	Ref.		
B	2,706	1,268 – 5,774	0,010
C	2,861	1,388 – 5,896	0,004
Adherencia al TAR			
Sí	Ref.		
No	1,352	0,756 – 2,419	0,309
Pluripatología			
No	Ref.		
Sí	11,629	5,486 – 24,648	0,001
Polifarmacia			
No	Ref.		
Sí	12,143	6,273 – 23,506	0,001
Comorbilidades			
Déficit vitamina D	0,818	0,440 – 1,521	0,525
Dislipemia	3,116	1,648 – 5,893	0,001
Trastornos del estado de ánimo	10,631	4,310 – 26,222	0,001
Hipertensión arterial	4,056	1,516 – 10,853	0,005
Enfermedad psiquiátrica	3,001	1,098 – 8,200	0,032
Enfermedad musculoesquelética	6,233	1,955 – 19,877	0,002
Patología de origen infeccioso	0,601	0,179 – 2,012	0,409
Enfermedad respiratoria crónica	0,861	0,276 – 2,688	0,797
Diabetes mellitus	2,289	0,644 – 8,131	0,200
Enfermedad cardíaca	2,909	0,634 – 13,347	0,170
Enfermedad gastrointestinal	2,422	0,586 – 10,007	0,222

4.6.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para la predicción del riesgo de presentar fármacos susceptibles de intervención en la terapia no antirretroviral se realizó una regresión logística multivariante en la que se incluyeron aquellas variables que tuvieron significación estadística en la regresión univariante.

El modelo final incluía tres variables predictoras asociadas a presentar algún fármaco candidato a desprescripción: polifarmacia, presentar trastornos relacionados con el estado de ánimo y enfermedad musculoesquelética, como puede apreciarse en la Tabla 42.

Tabla 42. Prescripción de fármaco susceptible a desprescripción/optimización (factores asociados)

	Valores de las variables	OR ajustada	IC 95%		Sig.
			Inferior	Superior	
Polifarmacia	<6 fármacos concomitantes	1			
	≥6 fármacos concomitantes	7,258	3,582	14,706	0,001
Ansiedad/depresión	No	1			
	Sí	5,661	2,319	13,816	0,001
Enfermedad musculoesquelética	No	1			
	Sí	3,401	1,047	11,050	0,042
Constante		0,153			0,001

Regresión logística multivariable mediante el método Backward Stepwise (variables iniciales introducidas en el modelo: edad, presencia de polifarmacia, estadio VIH, trastornos del estado de ánimo, enfermedad musculoesquelética, dislipemia, hipertensión, enfermedad psiquiátrica y pluripatología).

4.6.2.1. Predicción del riesgo de presentar fármacos susceptibles de desprescripción/optimización en la terapia no antirretroviral

A partir de los coeficientes obtenidos en el modelo de regresión logística puede construirse una ecuación predictiva para calcular la probabilidad de que un paciente presente en su terapia no antirretroviral algún fármaco candidato a desprescripción/optimización. En nuestro caso la ecuación predictiva sería la siguiente:

Probabilidad de presentar fármacos candidatos a desprescripción

$$= \frac{1}{1 + e^{-(-1,880 + 1,982 * (\text{Polifarmacia}) + 1,734 * (\text{Trast. estado de ánimo}) + 1,224 * (\text{Enf. musculoesq.}))}}$$

Se considera "polifarmacia" la presencia de 6 o más fármacos concomitantes en el tratamiento del paciente.

Para comprobar la adecuación del modelo para la predicción de la probabilidad de presencia de fármacos candidatos a desprescripción (bondad de ajuste del modelo) empleamos, la Prueba χ^2 de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow. Como se aprecia en la Tabla 43, en el paso 3, el estadístico Ji cuadrado toma el valor 8,323, no mostrando significación estadística ($p=0,080$). Por tanto, se puede asumir que el modelo tiene un buen ajuste a los datos del estudio.

Tabla 43. Prueba de Hosmer y Lemeshow

Paso	Chi cuadrado	gl	Sig.
3	8,323	4	0,080

Otros dos estadísticos que se han utilizado para valorar la capacidad predictiva de las variables independientes son la *R cuadrado de Cox y Snell* y la *R cuadrado de Nagelkerke*.

Tabla 44. Resumen de los modelos

Paso	<i>R cuadrado de Cox y Snell</i>	<i>R cuadrado de Nagelkerke</i>
4	0,343	0,463

La Tabla 44 contiene los resultados de estos estadísticos para la última de las iteraciones del proceso de estimación. En este caso, el valor obtenido en el paso 3 para la *R cuadrado de Nagelkerke* es de 0,463, por lo que podría interpretarse que este modelo de regresión logística explica el comportamiento de la variable dependiente “Presencia de fármacos candidatos a desprescripción” en el 46,3%.

En resumen, la proporción de la variabilidad de la variable “Presentar fármacos candidatos a desprescripción” que es explicada por este modelo es buena, explicando las variables incluidas en el modelo entre un 34,3% (según el *R cuadrado de Cox y Snell*) y un 46,3% (según el *R cuadrado de Nagelkerke*) de las causas de *tener algún fármaco candidato a desprescripción/optimización* en la terapia no antirretroviral.

Tras seleccionar las variables del modelo, el programa SPSS®, analiza automáticamente cuál sería la clasificación de los individuos del estudio tras aplicar la ecuación obtenida, y crea una Tabla 2x2 con los valores pronosticados y los realmente observados. La Tabla 45, también denominada *matriz de clasificación correcta*, ofrece una clasificación de los casos basada en el modelo de regresión logística. Las filas de esta tabla contienen las categorías de la variable dependiente a las que realmente pertenecen los casos, mientras que las columnas contienen las categorías pronosticadas por el modelo.

Tabla 45. Matriz de clasificación correcta

Observado		Pronosticado			
		Al menos 1 fármaco candidato		Porcentaje correcto	
		No	Sí		
Paso 3	Al menos 1 fármaco candidato	No	95	28	77,2
		Sí	19	68	78,2
	Porcentaje global				77,6

Con estas cuatro variables, el modelo tiene una capacidad de clasificar de forma global, correctamente, al 77,6% de los casos analizados, clasifica de forma similar la presencia de *Al menos un fármaco candidato a desprescripción "Sí"* (78,2% [IC95%: 69,5%-86,9%]) que la presencia de *Al menos un fármaco candidato a desprescripción "No"* (77,2% [IC95%: 69,5%-84,5%]). Es decir, el modelo obtenido clasificaría correctamente a 68 de los 87 pacientes con algún fármaco susceptible de intervención, por lo que su sensibilidad sería del 78,2%, y una especificidad del 77,2%, ya que esa es la proporción de pacientes sin ningún fármaco candidato clasificado correctamente como tal según el modelo.

5. DISCUSIÓN

Este estudio se ha planteado en un contexto de radical evolución de la enfermedad del VIH. Como se ha explicado en la introducción, los avances en el tratamiento antirretroviral y en las técnicas de diagnóstico, han convertido lo que empezó siendo una enfermedad letal en una enfermedad crónica cuya esperanza de vida está alcanzando a la de la población general^(7,10,23). Esto ha llevado a un cambio en el perfil de la población a la que prestamos atención farmacéutica en los hospitales, encontrándonos un envejecimiento evidente que suele estar asociado a un incremento de la complejidad farmacoterapéutica, y, por tanto, a un aumento de la aparición de problemas relacionados con la medicación que se deben afrontar, y que previamente hay que identificar.

El objetivo principal de este estudio ha sido, precisamente, evaluar la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+ del Área de Salud VII de Murcia, desde la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia del Hospital de Referencia, con el objeto de identificar oportunidades de optimización de la terapia no antirretroviral, incluyendo la desprescripción de fármacos que el paciente no necesita o que puedan resultar inadecuados. Este escenario ha permitido obtener la historia farmacoterapéutica mediante una entrevista personal estructurada, como fuente principal de información, y, además, conocer cuáles son las sensaciones de nuestros pacientes con respecto a su medicación crónica y cuál es su predisposición ante una posible intervención de la misma.

Hasta la fecha solo se disponía de estudios de adecuación de los tratamientos pero no se había abordado la desprescripción en paciente VIH. Nuestra expectativa es que nuestros resultados ayuden a la adaptación de la atención farmacéutica al paciente VIH en el escenario actual, considerando a los pacientes como eje central del proceso, y prestando un verdadero soporte farmacoterapéutico a los responsables clínicos de los pacientes en cualquier nivel asistencial.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Nuestra población de estudio estaba compuesta, predominantemente, por hombres (76,7%); una distribución que coincide con la mayoría de estudios publicados en población con infección por el VIH, donde el sexo masculino representa más del 75% de los pacientes^(14,79,115,116,118).

Los datos referentes a la edad, a pesar de no ser criterio de inclusión, confirman que nuestra población VIH está envejecida, ya que la mediana de edad fue de 51 años y el 57,6% eran mayores de 50 años, concentrándose casi la mitad de los pacientes entre los 50 y los 65 años. Es importante destacar que es justamente esa edad (50 años) la establecida por Blanco et al.⁽⁴⁸⁾ en 2012 como punto de corte para considerar que un paciente VIH es mayor. Estos datos son acordes al piloto realizado de forma previa a esta investigación, e incluso mayores a los resultados del estudio POINT⁽¹¹⁵⁾ en el que se analizaron las características de los pacientes VIH+ a nivel nacional y donde los pacientes con más de 50 años representaban el 47% del total.

En cuanto al género destaca el que las mujeres estuvieron en mayor proporción en el grupo de 50 a 65 años (65%), mientras que en los hombres se observó una distribución equitativa entre mayores y menores de 50 años. Este dato podría explicarse con el aumento de nuevos diagnósticos por transmisión homosexual en hombres (HSH) en las edades comprendidas entre los 25 y los 35 años en la última década y la tendencia descendente en términos generales en el caso de las mujeres en nuestro país, según datos de la actualización publicada en noviembre de 2018 del Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH⁽¹³⁾.

En cuanto a los hábitos tóxicos, la prevalencia es similar a otros estudios, siendo fumadores más de la mitad de los pacientes^(121,133,134) y las drogas no parenterales las de mayor consumo^(111,112). Los pacientes mayores de 65 años fueron los que, en mayor proporción, afirmaban no consumir ningún tipo de sustancia. En el *Swiss HIV Cohort Study*⁽¹¹¹⁾, también se observó un menor porcentaje de fumadores y de usuarios de drogas en este grupo de edad, de hecho la mitad de ellos nunca había fumado y, únicamente el 1% eran consumidores de drogas. Al contrario que en nuestro estudio, el consumo de alcohol fue significativamente mayor en estos pacientes.

En líneas generales, por tanto, podemos afirmar que nuestra población de estudio no presenta diferencias demográficas significativas con la población VIH general a tenor de la comparación con otros estudios realizados.

5.1.2. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON EL VIH

5.1.1.1. Características clínicas

Las vías de transmisión de la infección por el VIH en nuestros pacientes siguen un patrón de distribución acorde al de la literatura. Por norma general, la vía de transmisión predominante es la sexual, donde la mayoría de estudios coinciden en que representa entre el 75 y el 90%, seguida del grupo de riesgo de personas que se inyectan drogas (PID)^(52,116,120), mientras que la transmisión vertical es prácticamente despreciable. En nuestro caso, la vía sexual representa un porcentaje algo más bajo (64%) en detrimento de la transmisión por drogas parenterales, que supone casi el 24% de los casos, datos comparables a los obtenidos en estudios más recientes como los publicados el pasado año de la cohorte de 2014 de EuroSIDA (69%)⁽¹¹⁴⁾, el estudio POINT, anteriormente mencionado (56,2%), y a los resultados de 2017 de la Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH (61,3%)⁽¹³⁵⁾, así como a otros estudios previos realizados en la población VIH de nuestra Área de Salud⁽¹³⁴⁾.

En el año 2014, con el objetivo de poner fin a la epidemia de SIDA en 2030, ONUSIDA lanzó una serie de objetivos a alcanzar en 2020; es el conocido 90-90-90: que en 2020 el 90% de las personas que viven con el VIH conozcan su estado serológico respecto al VIH; que el 90% de ellas reciban terapia antirretroviral, y que el 90% de las personas que reciben TAR tengan supresión viral⁽¹³⁶⁾. Los resultados de nuestro estudio, en el que 93,8% de los pacientes presentaban carga viral indetectable (<50 copias/mL) confirman que en nuestra Área de Salud se ha alcanzado el tercer objetivo 90%, que hace referencia al control virológico. Muy similar es la proporción de pacientes con un buen estado inmunológico, ya que el 92,8% presentaban recuentos de linfocitos-T CD4+ en la última analítica previa a la entrevista superiores a 200 células/ μ L, resultados comparables a la tendencia a nivel nacional^(115,118,135).

5.1.1.2. Adherencia al tratamiento antirretroviral

El grado de adherencia obtenido en nuestros pacientes casi alcanzó el 70%, con un nivel de concordancia moderado entre las dos herramientas empleadas para su medida (el 71,9% según el cuestionario SMAQ y el 78,6% según el registro de dispensaciones), resultados quedifieren a los obtenidos en otros estudios en los que se ha utilizado una metodología

similar⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾. Como vamos a ver a continuación, en la mayoría de ellos la adherencia ha sido inferior a la evidenciada en nuestro estudio y la correlación entre los dos métodos en general se presenta como débil, con grandes discrepancias según el método utilizado, no siendo así en nuestro caso.

Arrondo et al.⁽¹⁴⁰⁾ llevaron a cabo un estudio observacional para calcular el porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento prescrito utilizando nuestras mismas herramientas. El 41,6% de los pacientes resultó adherente definido por el cuestionario SMAQ, sin embargo, de acuerdo con las dispensaciones registradas, el porcentaje ascendía al 86,6%. Ibarra-Barrueta⁽¹³⁷⁾ en una cohorte de pacientes del Hospital Galdakao, obtuvo que según los resultados del cuestionario SMAQ, eran adherentes el 50,8% de los pacientes, mientras que el 82,7% lo era según los registros de dispensación. Rodríguez⁽¹³⁸⁾ por su parte, obtuvo una adherencia del 65,88% con las dispensaciones y del 53,08% con el cuestionario, con un global de sólo el 38,86% de pacientes adherentes. Resultados similares obtuvieron Mendoza-Aguilera et al.⁽¹³⁹⁾, con un 45% de adherentes según el SMAQ y un 83,3% con el registro de dispensaciones. En el estudio ARPAS publicado por Ventura et al.⁽¹⁴¹⁾, la adherencia global fue del 49%. En todos los casos la concordancia entre las dos herramientas utilizadas fue débil, con un índice *kappa* <0,2.

En el estudio POINT⁽¹¹⁵⁾ el grado de concordancia entre ambos métodos fue algo mejor, sin embargo, el porcentaje de pacientes resultó también menor al de nuestro estudio (50,5% SMAQ, 66,6% registro de dispensaciones y 51,8% de adherencia global). Nuestros resultados guardan más parecido con los obtenidos por Real et al.⁽¹⁴²⁾, donde el 71% de los pacientes eran adherentes según el cuestionario SMAQ y el 80% según los registros de dispensación, con un nivel de concordancia moderado entre las dos herramientas; así como con los de Manzano-García et al.⁽⁷⁰⁾, que obtuvieron un grado de adherencia global según ambos métodos del 67,9%.

Es conocido el hecho de que los registros de dispensación sobredimensionan la adherencia, ya que parte de la asunción de que un paciente toma de forma adecuada aquella medicación que se le dispensa; el cuestionario SMAQ, a pesar de considerarse un método más estricto, limita sus resultados a un periodo relativamente corto (normalmente de últimos 3 meses). En este sentido coincidimos todos los estudios. Así como en la necesidad de utilizar al menos dos métodos y considerar adherentes los pacientes que los son en los dos, tal como recomiendan las guías⁽¹⁴³⁾.

Para explicar nuestros resultados hay que tener en cuenta que en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro centro se lleva a cabo una labor de seguimiento y entrenamiento de los pacientes por parte del personal de enfermería, un trabajo que queda

reflejado en el alto grado de adherencia de los pacientes del Área de Salud y que, además, está relacionado con un mejor control tanto inmunológico como virológico, en consonancia con la literatura^(137,142). Por otra parte el propio aumento de la adherencia conlleva un mayor grado de concordancia con el método más benévolo de medida.

Los pacientes más adherentes fueron los mayores de 65 años, un dato que guarda relación con los obtenidos en trabajos previos^(141,144,145) en los que la edad se asoció con una mayor adherencia, y que refuerza la idea de la mayor concienciación de la población de más edad con la toma de tratamientos crónicos.

5.1.3. PERFIL DE COMORBILIDADES

Como se ha comentado en la introducción, a pesar de la efectividad de las terapias antirretrovirales, el restablecimiento del sistema inmunitario no es completo, por lo que los pacientes experimentan un estado inflamatorio crónico conocido como “*inflamm-AIDS*”, en el que participan factores relacionados con la infección pero también con el propio TAR. Como consecuencia de ello las comorbilidades no SIDA, entre las que destacan las enfermedades cardiovasculares, neurocognitivas, la osteoporosis y la osteopenia, las neoplasias no definitivas de SIDA, y el síndrome de fragilidad, aparecen en estos pacientes entre 10 y 20 años antes que en la población general⁽³²⁾.

El 60% de nuestros pacientes presentaba más de dos comorbilidades distintas a la infección por el VIH, es decir, eran pluripatológicos, siendo esta condición más prevalente en las mujeres y en los mayores de 50 años, alcanzando casi el 85% en los pacientes con más de 65 años. Estas cifras son superiores a las publicadas por otros autores. Kendall et al.⁽¹¹³⁾ obtuvieron en su estudio de una cohorte de pacientes de Ontario (Canadá) un 14,5% de pacientes con multimorbilidad; esta diferencia podría explicarse por el hecho de que la edad media de los participantes fue 5 años menor que la obtenida en nuestro estudio y que los pacientes mayores de 50 años únicamente representaban el 27,5% del total. Sin embargo, sí es coincidente el dato de mayor prevalencia de pluripatología en mujeres y en los grupos de mayor edad. Cuzin et al.⁽⁵²⁾ también obtuvieron alrededor del 30% de multimorbilidad en los grupos de más de 50 años. Algo más similares fueron los resultados del *AGEHIVCohortStudy*⁽¹¹²⁾, con un 70% de pacientes con más de 1 patología además del VIH, y del estudio *POINT*⁽¹¹⁵⁾, con una población mucho más acorde a la de nuestro estudio (edad media de 47 años y un 47% de participantes mayores de 50 años), donde los pacientes pluripatológicos representaron el 46,6% del total.

El perfil de comorbilidades de nuestra población, donde las enfermedades más prevalentes fueron las osteomusculares (el déficit de vitamina D estaba presente en el 27,6% de los pacientes), las cardiometabólicas (dislipemia, hipertensión, diabetes) y las neuropsiquiátricas, confirma lo expuesto en la introducción y, además, los datos son comparables a los publicados en la literatura^(20,75,111,121). La gran mayoría tuvieron una presencia significativamente mayor en los pacientes de más edad, sobre todo en los mayores de 65 años, a excepción de los trastornos psiquiátricos y los relacionados con el estado anímico, siguiendo un patrón similar al obtenido en el *Swiss HIV Cohort*⁽¹¹¹⁾, donde la depresión fue mayor en los grupos de pacientes más jóvenes (14,8% y 17,1% frente al 10,7% en los mayores de 65 años).

Debemos destacar el elevado porcentaje encontrado de pacientes con déficit de vitamina D. En los últimos años, se han llevado a cabo diversos estudios al respecto, y todos ellos han demostrado que la deficiencia de vitamina D (<30 ng/mL) es alta entre los sujetos VIH positivos⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾, ya que, además de los factores de riesgo "clásicos", como el sexo femenino, la ingesta dietética baja, la pigmentación oscura de la piel y la exposición al sol baja, los factores relacionados con el VIH, incluido el estado de activación inmunitaria y los efectos adversos del TAR, pueden afectar a los niveles de esta vitamina. De manera similar a la población general, varios estudios realizados en pacientes VIH+ han asociado la hipovitaminosis D con un mayor riesgo de desarrollar osteopenia/osteoporosis y fracturas por aumento de la fragilidad, motivando la importancia de la corrección de este déficit, y señalando claramente una de las necesidades terapéuticas de estos pacientes. De manera análoga, la deficiencia de vitamina D se ha postulado como un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos, como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2⁽¹⁴⁶⁾, facilitando otras comorbilidades de elevada prevalencia.

Rodríguez et al⁽¹⁴⁷⁾ obtuvieron en una muestra de 57 pacientes una prevalencia de este déficit del 36,8%, el cual se asoció a una menor ingesta de vitamina D y al TAR. Por su parte, Allavena et al.⁽¹⁴⁸⁾, en una cohorte de 2.994 pacientes observaron prevalencias mucho más elevadas, el 55,6% de los pacientes presentaba una deficiencia vitamínica severa (<10 ng/mL) y el 31,1% moderada (<30 ng/mL); entre los factores de riesgo asociados con la deficiencia de vitamina D se identificaron ser fumador, una tasa de filtración glomerular estimada ≥ 90 mL/min/1.73 m², recuentos de CD4<350 células/mm³ y la terapia antirretroviral.

Por otra parte, los trastornos relacionados con el estado de ánimo y de las enfermedades musculoesqueléticas presentan mayor prevalencia en mujeres (46,9% y el 22,4% respectivamente), mientras que en los hombres esta prevalencia era casi la tercera parte en

ambos casos. Este dato de nuestro estudio es coherente con el hecho, que se ha explicado anteriormente, de que el sexo femenino es uno de los factores de riesgo clásicos para presentar déficit de vitamina D y con él, la osteoporosis, una de las patologías óseas más frecuentes. Así lo determinaron Cournil et al.⁽¹⁴⁹⁾ en un estudio en el que se incluyeron 193 pacientes con una edad media de 55 años. En dicho estudio, la prevalencia de osteoporosis fue del 26% en mujeres y del 6% en hombres, y encontraron como factores asociados el sexo femenino (OR: 10,3 [IC95%: 3,3-32,6]), el índice de masa corporal (OR: 0,8 [IC95%: 0,7-1,0]) y recuento de CD4 por debajo de 350 células/ μ l (OR: 2.7 [IC95%: 1.0-7.5]). Es importante mencionar que en este estudio el 99% de las mujeres eran postmenopáusicas y que en nuestro caso, a pesar no haber recogido este dato, casi un 70% eran mayores de 50 años, por lo que podemos considerar que los datos son comparables.

De igual forma, y como en nuestro caso, se ha asociado ser mujer a presentar mayor probabilidad de sufrir trastornos relacionados con el estado de ánimo, como son la ansiedad y la depresión. En 2017, Moreno Díaz et al.⁽¹⁵⁰⁾ publicaron un trabajo cuyo objetivo era evaluar la relación entre padecer ansiedad y depresión en población VIH respecto a esquemas de tratamiento y variables sociales. Las mujeres presentaron porcentajes más altos de síntomas tanto de ansiedad como de depresión que los hombres (aunque con una diferencia no tan marcada como en la obtenida en nuestro estudio), y en el análisis multivariante ser mujer suponía un riesgo 1,93 veces mayor [IC95%: 1,089-3,427] de padecer ansiedad.

Por otro lado, casi un tercio de los pacientes presentaban coinfección con el virus de la hepatitis C, aunque la gran mayoría de ellos habían alcanzado el estado de respuesta viral sostenida tras finalizar el tratamiento. Alrededor del 70% de ellos tenía entre 50 y 65 años, dato que coincide con el grupo de edad con mayor prevalencia de transmisión del VIH por drogas parenterales, hecho que guarda una estrecha relación con el virus de la hepatitis C, cuya principal vía de transmisión es la parenteral.

5.2. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

5.2.1. MEDICACIÓN CONCOMITANTE AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La elevada multimorbilidad de nuestra población de estudio justifica la también elevada carga de tratamientos concomitantes al TAR, ya que el 75% de los pacientes tomaba algún medicamento de forma concomitante al TAR (el 40% con más de 4 fármacos diferentes). La mayoría de estudios establecen el punto de corte en 5 medicaciones concomitantes, por lo que, si expresamos nuestros datos siguiendo esta referencia, el 30% de nuestros pacientes tomaba más de 5 fármacos además del TAR.

En la literatura relacionada con este aspecto, los resultados son dispares; en el *Swiss HIV Cohort Study*⁽¹¹¹⁾, el 5,2% de los pacientes entre 50 y 65 años y el 14,2% de los mayores de 65 años tomaban más de 4 fármacos concomitantes, mientras que en nuestro estudio ascendía 52,0% y al 78,9% respectivamente. Las prevalencias obtenidas por Cuzin et al.⁽⁵²⁾ fueron similares, con un porcentaje de pacientes con más de 4 comedificaciones de alrededor del 16% tanto a nivel de la población total como en los grupos de más de 50 años; además, obtuvieron significación estadística para los pacientes jóvenes sin ninguna comedificación (47,2% frente al 30% en el resto), un resultado muy parecido al 41,6% de los pacientes menores de 50 años de nuestra población sin tratamientos crónicos concomitantes. Es importante destacar que la prevalencia de multimorbilidad en estos estudios fue también más baja que la de nuestro estudio, como se ha comentado en el apartado anterior, hecho que podría explicar las diferencias observadas.

Moore et al.⁽⁵³⁾ en su cohorte obtuvieron un 35% de pacientes con más de 5 fármacos prescritos, alrededor del 50% si se referían a los mayores de 50 años, unos resultados que ya se asemejan más a los nuestros, y asociaron tener más de 50 años con un riesgo 2,703 (IC95%:1,678-4,354) veces mayor de tomar más 5 fármacos concomitantes al TAR.

En el estudio de Gimeno-García et al.⁽¹¹⁹⁾, donde el principal criterio de inclusión era tener una edad entre 50 y 64 años, y en el que la mediana de edad fue muy parecida a la de nuestra población: 52 [RIQ: 51-56] años, el 82% de los pacientes tomaba algún medicamento concomitante (aproximadamente el 45% al menos 5). El consumo de fármacos se estratificó por sexo y los resultados obtenidos (el 43% de hombres y el 47% de mujeres tomaba más de 4 fármacos) siguen la misma dinámica a los de nuestro estudio, con un 37% de hombres y un 53% de mujeres con algún fármaco concomitante.

En cuanto al tipo de fármacos, y como era lógico esperar según el perfil de comorbilidades, los fármacos que actúan sobre el SNC (benzodiazepinas, antidepresivos, antipsicóticos) y la vitamina D y sus análogos fueron los más prevalentes, seguidos de los fármacos antiúlceras péptica, los del sistema cardiovascular (estatinas, beta-bloqueantes, ARA-II, IECA) y los analgésicos y antiinflamatorios. La distribución de fármacos concomitantes obtenida por Cuzin et al.⁽⁵²⁾ fue muy similar, siendo los más prescritos los fármacos que actúan a nivel del SNC (39,5%), fármacos para el sistema cardiovascular (30,2%), estatinas (25,2%) e inhibidores de la bomba de protones (21,0%). Green⁽⁷⁴⁾, Rasmussen⁽¹¹⁷⁾, Metz⁽⁵⁹⁾ y Gimeno-García et al.⁽¹¹⁹⁾ obtuvieron resultados parecidos y, además, los últimos demostraron que los agentes del SNC y los analgésicos tenían un consumo superior en las mujeres. En nuestro estudio no hemos estratificado el consumo de fármacos por sexo, sin embargo, la mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo y de las patologías osteomusculares en el sexo femenino, permite suponer que en nuestro caso también fuese así.

5.2.2. PERFIL DE POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Atendiendo a la definición de polifarmacia del *Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus VIH* del Plan Nacional del SIDA y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología publicado en 2015⁽⁴⁹⁾ que considera la polifarmacia el uso de ≥ 6 fármacos simultáneamente y la polifarmacia mayor si son 11 o más los fármacos concomitantes, el 45,7% de nuestra población estaba polimeditada, con un 12,4% de polifarmacia mayor; unos datos superiores a los obtenidos en el estudio POINT⁽¹¹⁵⁾, donde la polifarmacia representaba el 32% de los participantes. Hay que recordar que la prevalencia de pluripatología también fue superior en nuestro caso.

La aportación del TAR a esta polifarmacia era de aproximadamente el 50%, un porcentaje comparable al 51% obtenido en el análisis realizado por Krentz et al.⁽¹¹⁶⁾. Esta aportación desciende al 40% si nos referimos al índice de complejidad (IC) total de los tratamientos, donde se tienen en cuenta además aspectos relacionados con la sencillez del mismo (número de tomas, comprimidos, instrucciones adicionales...). Este descenso es debido a la simplificación del tratamiento VIH tras la aparición de “combos” que reducen tanto el número de tomas como de comprimidos a pesar de aportar mayor número de fármacos. En el estudio de Metz et al.⁽⁵⁹⁾ este porcentaje de contribución a la complejidad por parte del TAR fue todavía inferior, suponiendo el TAR únicamente el 24% de la puntuación total. Este hecho podría explicarse por la diferencia en el perfil de comorbilidades de los pacientes incluidos en dicho

estudio, donde las patologías concomitantes más prevalentes fueron las neoplasias y la EPOC, enfermedades cuyo tratamiento presenta una gran complejidad.

Por otra parte, la mediana de nuestro índice de complejidad fue de 9 (RIQ: 5,5 – 16,7), con un rango de puntuaciones entre 0 y 44,5 puntos, un resultado superior al obtenido en el estudio POINT⁽¹¹⁵⁾, al igual que en el porcentaje de población polimedicada.

5.2.3. CONSECUENCIAS DE LA POLIFARMACIA Y LA COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

Está demostrado que la polifarmacia puede traer consigo problemas relacionados con la medicación (PRM)⁽¹²¹⁾ como son la no adherencia^(69,70,115), la aparición de reacciones adversas a medicamentos, interacciones farmacológicas^(79,115,120), síndromes geriátricos (caídas, fracturas y demencia) y un aumento de los errores de prescripción⁽¹²²⁾, morbilidad y mortalidad⁽⁸¹⁾.

En nuestros pacientes, la presencia de polifarmacia (>6 fármacos concomitantes) estuvo relacionada con la no adherencia; así, la proporción de pacientes adherentes y polimedicados (28,4%) fue significativamente menor que los pacientes adherentes y no polimedicados (43,5%). Datos que corroboran lo anteriormente comentado y son similares a los obtenidos por Cantudo-Cuenca et al.⁽⁶⁹⁾, en cuyo estudio presentar polifarmacia fue un factor predictor de riesgo para no ser adherente al TAR.

Pero la polimedicación no está implicada únicamente en la aparición de problemas relacionados con la medicación; la mayor posibilidad de interacciones o la necesidad de ajustes de dosis, hace que los tratamientos y estrategias TAR también se vean afectadas. Guaraldi et al.⁽⁸²⁾ analizaron la relación entre polifarmacia y las estrategias TAR utilizadas por los pacientes del *Modena HIV Metabolic Clinic Cohort Study*, asociándose la polifarmacia negativamente con la prescripción de regímenes de comprimido único (STR) (OR: 0.48 [IC95%: 0.28–0.81]). En nuestro caso se confirmó este hecho, ya que sólo el 46,9% de los pacientes polimedicados tomaban un TAR basado en una estrategia STR frente al 60,5% en el resto de pacientes.

5.3. DESPRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS

5.3.1. FÁRMACOS CANDIDATOS A OPTIMIZACIÓN/DESPRESCRIPCIÓN

Scott et al.⁽⁸⁸⁾ afirmaban en una de sus publicaciones que aproximadamente el 50% de los pacientes, ya sean hospitalizados o ambulatorios, toman, al menos, un fármaco innecesario y que uno de cada cinco medicamentos es inapropiado. Al aplicar la herramienta elaborada para identificar fármacos susceptibles de optimización, observamos que, efectivamente, se cumplen esas dos premisas, ya que alrededor del 40% de nuestros pacientes tenía prescrito algún fármaco candidato a intervención y si nos referimos a fármacos, estarían afectados aproximadamente un 20%. Como era de esperar, y debido a la mayor carga posológica, la población de mayor edad era la más afectada, con más de un 50% de pacientes con tratamiento a optimizar.

Las prescripciones identificadas como potencialmente “desprescribibles” o inadecuadas, implicaban casi en su mayoría a las benzodiazepinas y sus derivados (generalmente por duración inapropiada), y a los fármacos antiúlceras péptica, tanto inhibidores de la bomba de protones como antihistamínicos anti-H2 (por ausencia de indicación en su mayor parte), seguidos por los fármacos de la familia de los AINE, entre los que se encontraban algunos considerados de utilidad terapéutica baja.

Como hemos comentado ya al inicio de este trabajo, no hay evidencia de desprescripción en población VIH en la literatura. Teniendo presente las diferencias en cuanto a la población de estudio (población VIH anciana y con una media de tratamientos concomitantes mayor a la de nuestros pacientes) y a la herramienta utilizada para evaluar la medicación potencialmente inapropiada (MPI), nuestros resultados podrían compararse con los obtenidos por McNicholl et al.⁽¹²²⁾ tras aplicar los criterios de Beers. Los fármacos antiúlceras péptica no se identificaron como inadecuados, sin embargo, las benzodiazepinas y los AINE representaron el 60% de las MPI.

Dejando a un lado la población VIH, no es en vano que la mayor parte de las estrategias de desprescripción en población general tengan como objetivo principal los inhibidores de la bomba de protones y las benzodiazepinas.

Un estudio observacional realizado por Pfeiffer et al.⁽¹⁵¹⁾ en Estados Unidos demostró que el 14,1% de los pacientes que iniciaban tratamiento para la depresión, seguían tomando la benzodiazepina al menos 1 año después y que el 0,7% sufría abuso de ansiolíticos o dependencia.

Por otro lado, una revisión sistemática publicada por Gwee et al.⁽¹⁵²⁾ concluye que prescribir un IBP junto con un AINE como profilaxis de úlceras es un ejemplo de cascada terapéutica que, además de fomentar la polifarmacia inadecuada, puede resultar en un daño adicional para el paciente, ya que los efectos de los IBP sobre la microbiota intestinal pueden exacerbar, paradójicamente, los eventos adversos de los AINE. Consideramos, por tanto, adecuada la identificación de la posible prescripción inadecuada de IBPs como hemos hecho en nuestro estudio, a diferencia de otros estudios como el de McNicholl et al.⁽¹²²⁾ mencionado anteriormente.

De hecho, siguiendo estas premisas, diferentes Servicios de Salud autonómicos de nuestro país han publicado guías con recomendaciones para la desprescripción de estas familias de fármacos. Ejemplos de ello son las estrategias para la desprescripción de benzodiazepinas publicadas en los boletines farmacoterapéuticos de Castilla la Mancha⁽¹⁵³⁾ y Navarra⁽¹⁵⁴⁾, o las recomendaciones de uso de los inhibidores de la bomba de protones del Servicio de Salud Vasco (Osakidetza)⁽¹⁵⁵⁾.

5.3.2. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PRESENTAR FÁRMACOS CANDIDATOS A DESPRESCRIPCIÓN

Al realizar el análisis univariante para determinar la posible asociación de determinados factores a la presencia de fármacos candidatos a desprescripción, hallamos que los factores de riesgo más importantes fueron presentar polifarmacia, pluripatología, edad >50 años, trastornos relacionados con el estado de ánimo o enfermedades musculoesqueléticas. En general nuestros resultados son coincidentes con los estudios que más se asemejan al nuestro encontrados en la bibliografía revisada.

En cuanto a la polifarmacia los pacientes con 6 o más medicamentos prescritos tenían un riesgo 12 veces mayor que aquellos que no estaban polimedcados (IC95%: 6,273-23,506). Datos que coinciden con los aportados por McNicholl et al.⁽¹²²⁾ en el estudio anteriormente citado, donde el número total de medicamentos se asoció significativamente ($p < 0,001$) con la identificación de, al menos, un criterio de Beers o un criterio STOPP, y por otros autores que han analizado la prescripción potencialmente inadecuada en población general anciana^(64,156-159).

Maio et al.⁽¹⁵⁶⁾ analizaron la prevalencia de medicamentos potencialmente inadecuados en una cohorte de pacientes ancianos utilizando una versión modificada de los criterios de Beers. Un mayor número de medicamentos recetados se asoció fuertemente con la probabilidad de MPI. Las probabilidades de recibir algún fármaco inadecuado fueron más del doble en pacientes tomaban entre cuatro y seis medicamentos (OR: 2,5 [IC95% 2,37-2,64], y más del

cuádruple en los que tomaban de siete a nueve (OR: 4,42 [IC95%: 4,17–4,69] en comparación con pacientes que tomaban menos de tres medicamentos. Encontraron, además, asociación significativa entre ser mujer y tener más riesgo de presentar algún fármaco inapropiado (OR: 1,19 [IC95%: 1,15–1,27]), no habiendo resultado el género una variable influyente en nuestro caso.

Kaufmann et al.⁽¹⁵⁷⁾ en 2015 utilizaron el método del grupo nominal para determinar, mediante la metodología Delphi, cuáles eran los factores de riesgo más importantes para presentar PRM potenciales y así poder llevar a cabo una estrategia de identificación de los pacientes más susceptibles. Entre los factores considerados como “importantes” o “muy importantes” por el panel de expertos se encontraba la polifarmacia (definida en este caso como el consumo de 5 o más fármacos) y la pluripatología, que en nuestro estudio fue el segundo factor de riesgo más importante, con 11,629 [IC95%: 5,486 – 24,648] más riesgo cuando el paciente tenía 2 o más patologías crónicas además del VIH.

La edad resultó también influyente en nuestros pacientes, de manera que ser mayor de 50 años suponía 2,5 o 3,5 veces más riesgo, según si tenían entre 50 y 65 o más de 65 años, respectivamente. Lin et al.⁽¹⁵⁸⁾ encontraron también esta asociación, siendo los pacientes con algún fármaco inapropiado mayores que aquellos que no presentaban ninguno.

Entre las comorbilidades analizadas en nuestro estudio, presentar algún trastorno relacionado con el estado de ánimo, como ansiedad y/o depresión fue la que se relacionó con más fuerza con tener prescrito algún fármaco susceptible de intervención, con una OR de 10,631 [IC95%: 4,310 – 26,222]; resultado acorde a los obtenidos en la revisión sistemática llevada a cabo por Tommelein et al.⁽¹⁵⁹⁾. En ella se incluyeron 52 trabajos cuyo objetivo era identificar medicamentos potencialmente inapropiados utilizando los criterios STOPP, Beers y PRISCUS, y se llegó a la conclusión de que los factores de riesgo más frecuentemente asociados con la prevalencia de MPI eran la polifarmacia, el mal estado funcional y la depresión.

En el análisis multivariante final, las variables que finalmente se identificaron como factores de riesgo para presentar algún fármaco candidato a desprescripción, fueron la polifarmacia, los trastornos relacionados con el estado anímico y las enfermedades musculoesqueléticas. No se han encontrado estudios que relacionen estas últimas con la prescripción inadecuada de fármacos, sin embargo, en el trabajo de Kaufmann et al.⁽¹⁵⁷⁾ en el que también se incluyeron familias de fármacos en el cuestionario utilizado para la metodología Delphi, se identificó a la familia de los AINE como factor de riesgo. Este hecho podría relacionarse

de manera indirecta con las enfermedades musculoesqueléticas, puesto que analgésicos y antiinflamatorios son los fármacos de elección para el tratamiento de estas afecciones.

Utilizando los resultados obtenidos, podemos estar en pre-alerta a la hora de identificar a los pacientes más susceptibles de sufrir una polimedicación inadecuada, o lo que al principio de este trabajo llamábamos “demasiada medicación”, haciendo que focalicemos nuestros esfuerzos ante pacientes polimedcados, de mayor edad y que presenten algún tipo de enfermedad osteomuscular o cualquier trastorno ansioso-depresivo.

5.3.3. PREDISPOSICIÓN DE LOS PACIENTES ANTE UNA POSIBLE DESPRESCRIPCIÓN

La identificación de aquellos pacientes más susceptibles a presentar cualquier problema relacionado con la medicación es fundamental para iniciar cualquier estrategia de optimización de las terapias, sin embargo el éxito de la intervención llevada a cabo dependerá en gran parte de si el paciente está dispuesto o no a seguir las recomendaciones aportadas.

Con objetivo de conocer esta predisposición, se administró a los pacientes el cuestionario PATD⁽¹⁰⁴⁾ (Anexo 2), desarrollado para tal fin. Los resultados obtenidos fueron acordes a los publicados por otros autores en población general anciana tanto hospitalizada como ambulatoria, ya que no hay evidencia de la administración de dicho cuestionario en pacientes VIH⁺^(103,105-107). Así, a más del 70% de nuestros pacientes le gustaría reducir la cantidad de medicamentos que toman, el 82% estaría dispuesto a suspender alguno de sus fármacos y 63% vería bien que fuese el farmacéutico el que tomase la iniciativa de la desprescripción. A pesar de estas respuestas, casi el 61% se sentía cómodo con sus medicamentos según la pregunta 2 del cuestionario, datos que, aunque paradójicos, coinciden con entre el 62 y el 87% de los pacientes que opinaban lo mismo en los estudios de Reeve⁽¹⁰⁵⁾, Galazzi⁽¹⁰³⁾ y Schiotz et al.⁽¹⁰⁶⁾. Sin embargo, esta percepción cambiaba cuando indicaban el número máximo de comprimidos con los que se sentían cómodos a partir de las fotografías de la pregunta 13, donde el 77% indicaron que eran 4 los comprimidos con los que se sentirían cómodos, teniendo en cuenta que la mediana de comprimidos diarios que tomaban era de 4, pero ascendía a 7 y 12 en pacientes con polifarmacia y polifarmacia mayor respectivamente.

Hemos obtenido, por tanto, una buena predisposición de los pacientes ante una posible desprescripción y un elevado nivel de confianza con el farmacéutico, lo cual refuerza la idea de llevar a cabo una futura intervención desde la Consulta de Pacientes Externos de nuestro servicio, coordinada con la Unidad de Enfermedades Infecciosas, responsables del tratamiento VIH, y con los médicos de Atención Primaria, en los que recae con frecuencia la prescripción de fármacos concomitantes al TAR. Será necesario, por tanto, adaptar una plataforma telemática

transparente, en la que todos los responsables del paciente podamos llevar a cabo una estrategia de optimización del tratamiento que, además, sea eficaz.

5.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio podría considerarse el carácter local del mismo; la idiosincrasia de los pacientes del Área VII podría no ser la misma que los de otras Áreas de Salud de la Región o de la población VIH+ en general, por lo que los resultados no serían totalmente extrapolables. Sin embargo, la coincidencia de características demográficas y clínicas con la población incluida en otros estudios de carácter nacional^(115,119) e internacional^(52,111,114,148) minimiza esta limitación permitiéndonos estimar que a nivel general los resultados serán similares.

Otra limitación sería la baja representación de mujeres, sin embargo, éste es un problema común en los estudios llevados a cabo en pacientes con infección por VIH, debido a la baja prevalencia de la enfermedad en el sexo femenino. Consideraríamos muy interesante llevar a cabo este mismo estudio pero de forma multicéntrica con otros hospitales de la Región de Murcia para aumentar la representatividad de la muestra

Por otro lado, queremos destacar como fortaleza la elaboración multidisciplinar de la herramienta para identificar los fármacos susceptibles de intervención y la puesta en común con los coordinadores médicos de Atención Primaria, ya que serán ellos los que, en última instancia si se llevase a cabo una intervención futura, tendrían que llevar a cabo el acto de desprescripción como tal, junto con los médicos de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Consideramos también que la metodología utilizada para la elaboración de la historia farmacoterapéutica mediante entrevista clínica, es la más adecuada, ya que así se incluyen datos de medicamentos prescritos en consultas privadas o aquellos de no requieren de receta médica para su dispensación. Esta es una de las limitaciones más comunes de los estudios basados en el análisis del consumo de medicamentos que únicamente consideran los tratamientos incluidos en los registros de prescripción y/o dispensación^(59,69,116).

Otra de las fortalezas de nuestro estudio es la utilización de dos métodos indirectos para el cálculo de la adherencia al tratamiento antirretroviral: el cuestionario SMAQ y el registro de dispensaciones de farmacia, siguiendo las recomendaciones de GESIDA/SEFH/Plan Nacional de Salud para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral⁽¹⁴³⁾, que consideran aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral.

Por último, como valor añadido por nuestro estudio, se podría considerar la valoración de la predisposición de los pacientes ante una posible desprescripción de alguno de sus fármacos, un dato que puede llevar a que una estrategia de este tipo tenga éxito o quede en una mera recomendación y que no ha sido abordada en otros estudios similares.

5.5. CONSIDERACIONES FINALES

Nuestros resultados ratifican dos hechos ya identificados en otros estudios: que la población infectada por el VIH está envejeciendo y que ello trae consigo una elevada carga de morbilidad y de polifarmacia. Además, el elevado número de medicamentos identificados como candidatos a desprescripción u optimización refuerza la hipótesis de que la edad y la polifarmacia están directamente relacionadas con la prescripción inadecuada de medicamentos, señalando un aspecto en el que se debe intervenir en el momento actual.

Gavilán-Moral et al.⁽⁶⁴⁾, en una publicación donde se describe el proceso de desprescripción, identifican como factores determinantes de la polimedicación inadecuada: la edad, el sexo femenino, el consumo de ciertos fármacos (ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, analgésicos, inhibidores de plaquetas o espasmolíticos), presentar 3 o más enfermedades crónicas y sufrir ansiedad o depresión, entre otros. Gran parte de estas características están presentes en nuestra población de estudio, por lo que estamos ante un grupo de pacientes a los que deberíamos prestar una mayor atención en lo que a la farmacoterapia se refiere.

La Consulta de Atención Farmacoterapéutica es, para nosotros, el escenario perfecto para poder implantar una estrategia de intervención liderada por el farmacéutico, semejante a la llevada a cabo por Kara et al.⁽¹²¹⁾, puesto que dispone de una visión integral del tratamiento del paciente, actuando de nexo entre el paciente y el médico responsable, tanto de Consultas Externas como de Atención Primaria.

Teniendo en cuenta la buena predisposición de los pacientes, el siguiente paso que nos proponemos tras analizar los resultados obtenidos en el estudio, es iniciar un proceso de intervención sobre los pacientes ya identificados como candidatos a optimización de la terapia no antirretroviral y utilizar los factores de riesgo obtenidos en el análisis de regresión para llevar a cabo estrategias de cribado que permitan identificar a aquellos pacientes más susceptibles a presentar cualquier tipo de problema relacionado con la medicación.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES DE NUESTRO ESTUDIO

1. La población infectada por el VIH de nuestra Área de Salud está envejecida, siendo los pacientes mayores de 50 años casi el 60% del total.

2. Existe una elevada carga de morbilidad en los pacientes VIH+ atendidos en nuestra consulta, con una prevalencia de pluripatología del 60%, concentrada fundamentalmente en los pacientes de más edad, en los que llega a alcanzar el 82%.

3. Los pacientes polimedcados representan el 45% del total de la población VIH del Área, y la complejidad de los tratamientos crónicos es elevada en la misma proporción debido, fundamentalmente, a la aportación de la terapia no antirretroviral, que supone el 60% de la puntuación total según el índice MRCI.

4. El grado de adherencia de nuestros pacientes es alto y superior a la media nacional según la evidencia actual. Alrededor de un 30% de los pacientes no son adherentes al TAR, un hecho que se ha relacionado con la presencia de polifarmacia.

5. El análisis de los tratamientos crónicos desveló una elevada frecuencia de medicamentos susceptibles de desprescripción u optimización, afectando al 41% de los pacientes, y a uno de cada cinco fármacos prescritos.

6. Las benzodiacepinas, los inhibidores de la bomba de protones y los antiinflamatorios no esteroideos representan el 50% del total de las prescripciones identificadas como potencialmente inapropiadas.

7. Los principales factores de riesgo asociados a presentar al menos un fármaco susceptible de desprescripción en los pacientes VIH+ son la polifarmacia, la pluripatología y la presencia de patologías relacionadas con el estado anímico, como son la ansiedad y la depresión.

8. Se puede predecir el riesgo de presentar algún fármaco susceptible de desprescripción mediante la ecuación predictiva desarrollada en el presente estudio, que permite seleccionar a los pacientes que más beneficio obtendrían de un proceso de optimización de la farmacoterapia. La polifarmacia, la presencia de trastornos relacionados con el estado de ánimo y las enfermedades musculoesqueléticas explican alrededor del 46% del comportamiento de la variable *presencia de fármaco candidato a desprescripción*.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men. *N Engl J Med*. 10 de diciembre de 1981;305(24):1425-31.
2. Carrillo Maravilla E, Villegas Jiménez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Rev Investig clínica*. 2004;56(2).
3. FDA. HIV/AIDS Historical Time Line 1981-1990 [Internet]. [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/hiv-timeline-and-history-approvals/hivaids-historical-time-line-1981-1990#1981>
4. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu rev med*. 2011;62:141-55.
5. Manzano-García M, Robustillo-Cortés A, Almeida-Gonzalez C V, Morillo-Verdugo R. Evolución del índice de complejidad de la terapia antirretroviral en paciente VIH en una cohorte de práctica clínica real. *Rev Española Quimioter*. 2017;30(6):429-35.
6. Vitoria M, Rangaraj A, Ford N, Doherty M. Current and future priorities for the development of optimal HIV drugs. *Curr Opin HIV AIDS*. 2019;14(2):143-9.
7. Manfredi R. HIV disease and advanced age: An increasing therapeutic challenge. *Drugs and Aging*. 2002;19(9):647-69.
8. INSIGHT START Study Group, Lundgren J, Babiker A, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2016;25(3):289-313.
9. El-Sadr W, Lundgren J, Neaton J, Gordin F, Abrams D, Arduino R, et al. CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283-96.
10. Marcus J, Chao C, Leyden W, Xu L, Quesenberry CJ, Klein D, et al. Narrowing the Gap in Life Expectancy Between HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals With Access to Care. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(1):39-46.
11. Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y sida en España, año 2016. Evolución 1981-2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública - Plan Nacional sobre el Sida; 2018.
12. Dirección General de Salud Pública. Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
13. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia epidemiológica del VIH y Sida en España 2017: Sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH y Registro Nacional de casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación/Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII; 2018.
14. Morano A, Alejos B, Riera M, Gutiérrez F, Asensi V, Saumoy M, et al. P054. Envejecimiento de las personas que viven con el VIH en España: Diferencias por sexo. En Vigo: IX Congreso Nacional de GESIDA y 11ª Reunión Docente de la RIS; 2017.
15. Gol-Montserrat J, del Llano JE, del Amo J, Campbell C, Navarro G, Segura F, et al. VIH en España 2017: Políticas para una nueva gestión de la cronicidad más allá del control virológico. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92:1-9.
16. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A Van, et al. Future

- challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(7):810-8.
17. Blaylock JM, Wortmann GW. Care of the aging HIV patient. *Cleve Clin J Med.* 2015;82(7):445-55.
 18. Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos J, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor M. El reto del envejecimiento y la complejidad farmacoterapéutica en el paciente VIH+. *Farm Hosp.* 2018;42(3):120-7.
 19. Rojo A, Arratibel P, Bengoa R. Descripción del modelo óptimo de atención al paciente con infección por el VIH. *The Institute for Health and Strategy (SI-Health)*; 2018.
 20. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
 21. Lozano de León-Naranjo F. Envejecimiento prematuro y comorbilidades relacionadas con la edad en los pacientes con infección por el VIH. *Rev Española Multidiscip del Sida.* 2014;1(3):18-32.
 22. Aberg J. Aging , Inflammation , and HIV Infection. *Top Antivir Med.* 2012;20(3):101-5.
 23. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(2):105-10.
 24. Saavedra D, García B. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. *Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter.* 2014;30(4):332-45.
 25. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 1 de junio de 2000;908(1):244-54.
 26. Sokoya T, Steel HC, Nieuwoudt M, Rossouw TM. HIV as a Cause of Immune Activation and Immunosenescence. *Mediators Inflamm.* 2017;2017(II):1-16.
 27. García B, Lage A. Inmunosenescencia: implicaciones para la inmunoterapia de cáncer en los adultos mayores. *Biotecnol Apl.* 2006;23:186-93.
 28. Massanella M, Negro E, Clotet B, Blanco J. Immunodiscordant responses to HAART – mechanisms and consequences. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;9(11):1135-49.
 29. Smith RL, de Boer R, Brul S, Budovskaya Y, van der Spek H. Premature and accelerated aging: HIV or HAART? *Front Genet.* 2013;3(JAN):1-10.
 30. Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014;9(4):398-404.
 31. Nasi M, De Biasi S, Gibellini L, Bianchini E, Pecorini S, Bacca V, et al. Ageing and inflammation in patients with HIV infection. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):44-52.
 32. Nasi M, Pinti M, Mussini C, Cossarizza A. Persistent inflammation in HIV infection: Established concepts, new perspectives. *Immunol Lett.* 2014;161(2):184-8.
 33. Martins Pinto DS, Lopes Vaz da Silva MJ. Cardiovascular Disease in the Setting of Human Immunodeficiency Virus Infection. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(1):25-41.
 34. Paula A, Falcão M, Pacheco AG. Metabolic syndrome in HIV-infected individuals: Underlying mechanisms and epidemiological aspects. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1).

35. Nguyen KA, Peer N, Mills EJ, Kengne AP. A meta-analysis of the metabolic syndrome prevalence in the global HIV-infected population. *PLoS One*. 2016;11(3):1-27.
36. Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH [Internet]. 2018. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf
37. Gongvatana A, Harezlak J, Buchthal S, Daar E, Schifitto G, Campbell T, et al. Progressive cerebral injury in the setting of chronic HIV infection and antiretroviral therapy. *J Neurovirol*. 2013;19(3):209-18.
38. Cohen RA, Seider TR, Navia B. HIV effects on age-associated neurocognitive dysfunction: Premature cognitive aging or neurodegenerative disease? *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7(1):1-10.
39. Plan Nacional sobre el Sida, Sociedad Española de Psiquiatría, Grupo de estudio del Sida, Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(1):1-78.
40. Santos J, Valencia E, Panel de Expertos de GeSIDA. Guía de práctica clínica sobre los tumores no defintorios de sida e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(8):515-22.
41. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;52(5):611-22.
42. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *HIV Med*. 2012;13(8):453-68.
43. Górriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Rev Nefrol*. 2014;34((Suppl. 2)):1-81.
44. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: A contemporary review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):446-51.
45. Mallon P. Aging with HIV: Osteoporosis and fractures. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):428-35.
46. Plan Nacional sobre el Sida, Panel de Expertos de GeSIDA. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. 2016.
47. Brothers TD, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2014;9(4):412-8.
48. Blanco J-R, Jarrin I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of Advanced Age in HIV-Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(9):120520101914008.
49. Plan Nacional sobre el Sida, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Documento de Consenso sobre edad avanzada e Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Madrid: Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad; 2015.
50. Abrass CK, Appelbaum S, Broudy C, Gebo K, Justice A, Hansen JC, et al. The HIV and Aging

- Consensus Project. Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV. *Am Acad HIV Med.* 2011;
51. World Health Organization. World Report on Ageing and Health [Internet]. Geneva: World Health Organization. 2015 [citado 10 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>
 52. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and poly medication drive treatment optimization? *HIV Med.* 2017;18(6):395-401.
 53. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *AIDS Care - Psychol Socio-Medical Asp AIDS/HIV.* 2015;27(12):1443-8.
 54. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs and Aging.* 2011;28(7):547-60.
 55. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: Polypharmacy. *Drugs and Aging.* 2013;30(8):613-28.
 56. Manzano-García M, Serrano-Giménez R, Robustillo-Cortés M de las A, Morillo-Verdugo R. Concordance between pharmacotherapeutic complexity calculated and perceived by HIV+ patients with antiretroviral treatment. *Farm Hosp.* 2019;43(1):31-5.
 57. Martin SC, Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-tamula MA, Wood L V, et al. A Novel Method of Quantifying Regimen Complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(January 2016):535-44.
 58. George J, Phun Y-T, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother.* 1 de septiembre de 2004;38(9):1369-76.
 59. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother.* 17 de junio de 2014;48(9):1129-37.
 60. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair K V., et al. Patient-Level Medication Regimen Complexity Across Populations With Chronic Disease. *Clin Ther.* 2013;35(4).
 61. Reeve J, Bancroft R. Generalist solutions to overprescribing : a joint challenge for clinical and academic primary care. *Prim Heal Care Res Dev.* 2014;15:72-9.
 62. Aronson JK. In defence of polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):119-20.
 63. Desnoyer A, Blanc A-L, Pourcher V, Besson M, Fonzo-Christe C, Desmeules J, et al. PIM-Check: development of an international prescription-screening checklist designed by a Delphi method for internal medicine patients. *BMJ Open.* 2017;7(7):e016070.
 64. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana M del C. Ancianos frágiles polimedcados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(4):162-7.
 65. Patton DE, Hughes CM, Cadogan CA, Ryan CA. Theory-Based Interventions to Improve Medication Adherence in Older Adults Prescribed Polypharmacy: A Systematic Review. *Drugs and Aging.* 2017;34(2):97-113.

66. Usherwood T. Encouraging adherence to long-term medication. *Aust Prescr.* 2017;40(4):147-50.
67. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: A review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013;4 JUL(July):1-16.
68. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-53.
69. Cantudo-Cuenca MR, Jimenez-Galan R, Almeida-Gonzalez C V, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(8):844-50.
70. Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés M de las A, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV Positive Patients. *Ann Pharmacother.* 28 de marzo de 2018;52(9):862-7.
71. 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 Coinfected Patients. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;21(2):153-7.
72. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. *AIDS Patient Care STDS.* 2016;30(1):11-7.
73. Plan Nacional sobre el Sida, Panel de Expertos de GeSIDA. 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 2019. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Madrid: Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social; 2019.
74. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(3):447-53.
75. Álvarez Martín T, Ferrando Piqueres R, Mendoza Aguilera M, Borrego Izquierdo Y, Pascual Marmaneu O, Bellés Medall M. Polifarmacia y riesgo de interacciones farmacológicas en pacientes adultos con infección VIH. *Rev la OFIL.* 2017;27(1):11-7.
76. Tuset M. Interacciones clínicamente relevantes de los antirretrovirales. En: [2º Seminario de Atención Farmacéutica] Jornadas de Actualización Terapéutica en el Tratamiento Antirretroviral. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 97-125.
77. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(7):e15-30.
78. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging hiv-infected population. *J Gen Intern Med.* 2013;28(10):1302-10.
79. Iniesta-Navalon C, Franco-Miguel J, Gascon-Canovas J, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: A comprehensive therapeutic approach. *HIV Med.* 2015;16(5):273-9.

80. Kim TW, Walley AY, Ventura AS, Patts GJ, Heeren TC, Lerner GB, et al. Polypharmacy and risk of falls and fractures for patients with HIV infection and substance dependence. *AIDS Care*. 2018;30(2):150-9.
81. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelman EJ, Akgün KM, Gibert CL, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *Aids*. 2018;32(6):739-49.
82. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):511-4.
83. Bain KT, Holmes HM, Beers MH, Maio V, Handler SM, Pauker SG. Discontinuing medications: A novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10)(1):1946-52.
84. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. *J Pharm Pract Res*. 1 de diciembre de 2003;33(4):323-8.
85. Le Couteur D, Banks E, Gnjidic D, McLachlan A. Deprescribing. *Aust Prescr*. 2011;34(6):182-5.
86. Gómez Santana MDC, Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L. Prescripción prudente y deprescripción de fármacos como herramientas para la prevención cuaternaria. *Rev Bras Med Família e Comunidade*. 2015;10(35):1.
87. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Pillans PI, Mitchell CA. Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med*. 2013;18(4):121-4.
88. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing Inappropriate Polypharmacy. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827.
89. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Perez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2200-7.
90. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
91. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44(5):273-9.
92. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): Consensus validation. *Age Ageing*. 2017;46(4):600-7.
93. Villafaina A, Gavilán E, Vicens Caldentey C, Sempere Verdú E, Arroyo Aniés MP, Hernández Rodríguez MA, et al. Índice de adecuación de los medicamentos. Versión española modificada. Manual de usuario. Vol. 44, Atención primaria/Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. 2012. 273-9 p.
94. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Isral J. The war against polypharmacy. *Imaj*. 2007;9(June):430-

- 4.
95. Rodríguez-Perez A, González-Bueno J, Alfaro-Lara E, Toscano-Guzmán M, Sierra-Torres M, Villalba-Moreno A. DI-083 Deprescribing strategies in elderly patients or patients with several chronic conditions. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2014. 2014;21:A103-4.
 96. Beer C, Loh P, Peng YG, Potter K, Millar A. A pilot randomized controlled trial of deprescribing. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(2):37-43.
 97. Lindsay J, Dooley M, Martin J, Fay M, Kearney A, Khatun M, et al. The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the 'OncPal deprescribing guideline'. *Support Care Cancer*. 2015;23(1):71-8.
 98. Farrell Pharmd B, Fcshp A, Pottie K, Fcfp M, Thompson Taline W, Acpr B, et al. Clinical Practice Guidelines Deprescribing PPI Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63.
 99. Farrell B, Black C, Thompson W, McCarthy L, Rojas-Fernandez C, Lochnan H, et al. Deprescribing antihyperglycemic agents in older persons: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician*. 2017;63(11):832-43.
 100. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V, et al. Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. *Can Fam Physician*. 2018;64(5):339 LP - 351.
 101. Bjerre LM, Farrel B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for symptoms of dementia and insomnia. 2018;64:17-27.
 102. Reeve E, Farrell B, Thompson W, Herrmann N, Sketris I, Magin PJ, et al. Deprescribing cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: guideline summary. Vol. 210, *Medical Journal of Australia*. 2019. 174-179 p.
 103. Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, Mannucci PM, Franchi C, Tettamanti M, et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):454-61.
 104. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Development and validation of the patients' attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(1):51-6.
 105. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to deprescribe. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1508-14.
 106. Schiøtz ML, Frølich A, Jensen AK, Reuther L, Perrild H, Petersen TS, et al. Polypharmacy and medication deprescribing: A survey among multimorbid older adults in Denmark. *Pharmacol Res Perspect*. 2018;6(6):1-6.
 107. Kua KP, Saw PS, Lee SWH. Attitudes towards deprescribing among multi-ethnic community-dwelling older patients and caregivers in Malaysia: a cross-sectional questionnaire study. *Int J Clin Pharm*. 2019;
 108. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(6):890-8.
 109. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). AIDS among persons aged > or = 50 years--United States, 1991-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1998;47(2):21-7.

110. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Bryant K, et al. Do Patterns of Comorbidity Vary by HIV Status, Age, and HIV Severity? *Clin Infect Dis*. 2007;45(12):1593-601.
111. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons : The Swiss HIV Cohort Study. *HIV/AIDS*. 2011;53:1130-9.
112. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van Der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between hiv-infected and uninfected individuals: The age H IV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1787-97.
113. Kendall C, Wong J, Taljaard M, Glazier R, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014;14:161.
114. Pelchen-Matthews A, Ryom L, Borges ÁH, Edwards S, Duvivier C, Stephan C, et al. Aging and the evolution of comorbidities among HIV-positive individuals in a European cohort. *AIDS*. 2018;32(16):2405-16.
115. Morillo Verdugo R, Robustillo Cortés M, Gimeno Gracia M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Guzmán Ramos M. Prevalencia, factores asociados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ en España. Estudio POINT. En Libro de comunicaciones: 62 Congreso SEFH. Madrid; 2017. p. 74.
116. Krentz HB, Cosman I, Lee K, Ming JM, Gill MJ. Pill burden in HIV infection: 20 Years of experience. *Antivir Ther*. 2012;17(5):833-40.
117. Rasmussen LD, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N, et al. Use of non-antiretroviral drugs among individuals with and without HIV-infection: a Danish nationwide study. *Infect Dis (Auckl)*. 2017;49(1):42-54.
118. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Javier Armesto-Gómez F, Rabanaque-Hernández MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials*. 2015;16(3):117-24.
119. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernandez MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1149-57.
120. 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.
121. Kara E, İnkaya AÇ, Hakli DAYDIN, Demirkan K, Ünal S. Polypharmacy and drug-related problems among people living with hiv/aids: A single-center experience. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(1):222-9.
122. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy*. 2017;37(12):1498-506.
123. Ministerio de Sanidad - Servicios Sociales e igualdad. Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. 2012;80.
124. Fernández-liz E. ¿Cómo revisar la medicación en los pacientes pluripatológicos? *Aten*

- Primaria. 2013;45(5):233-4.
125. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports*. diciembre de 1992;41(RR-17):1-19.
 126. Sociedad Española de Medicina Interna, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria. *Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología*. Multimédica Proyectos S.L; 2013.
 127. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA study. *Aids*. 2002;16(4):605-13.
 128. ISMP-España. *Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos*. 2014;2014. Disponible en: [http://www.ismp-espana.org/ficheros/Relación medicamentos alto riesgo en cronicos.pdf](http://www.ismp-espana.org/ficheros/Relación%20medicamentos%20alto%20riesgo%20en%20cronicos.pdf)
 129. Rodríguez-Pérez A. *Estrategia de desprescripción en pacientes pluripatológicos* [Tesis Doctoral]. Departamento de Farmacología. Universidad de Sevilla; 2018.
 130. Ortega-Valín L, Rodríguez-Lage C, Ortiz de Urbina J, Martín V. Towards an update of the SMAQ questionnaire. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:393-4.
 131. Morillo Verdugo R, Martín Conde MT, Valverde Merino MP, Illaro Uranga A, Ventura Cerdá JM, Serrano López De Las Hazas J, et al. Desarrollo y validación de un modelo predictivo para la identificación de pacientes infectados por el VIH con problemas relacionados con los medicamentos. *Estudio predictor*. *Farm Hosp*. 2012;36(5):343-50.
 132. Abraira V. Índice De Kappa. *Semergen*. 2000;27:247-9.
 133. Bernal E, Torres M, Alcaraz A, Alcaraz MJ, Rosa V de la, Valero S, et al. Association Between Erectile Dysfunction and Carotid Subclinical Atherosclerosis in HIV-Infected Patients. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 6 de diciembre de 2018;80(4):429-35.
 134. Bernal Morell E, Serrano Cabeza J, Muñoz Á, Marín I, Masiá M, Gutiérrez F, et al. The CD4/CD8 Ratio is Inversely Associated with Carotid Intima-Media Thickness Progression in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients on Antiretroviral Treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 22 de marzo de 2016;32(7):648-53.
 135. *Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2016*. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII, Subdirección General de Promoción de la Salud y Vigilancia en Salud Pública - Plan Nacional sobre el Sida; 2018.
 136. ONUSIDA. 90-90-90: Un ambicioso objetivo de tratamiento para contribuir al fin de la epidemia de sida. 2016;12-20. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/90_90_90_es.pdf
 137. Ibarra Barrueta MO. *Adherencia longitudinal al tratamiento en una cohorte de pacientes con infección por VIH* [Tesis Doctoral]. Universidad del País Vasco; 2015.
 138. Rodríguez Quesada PP. *Estudio de factores de riesgo influyentes en la adherencia al tratamiento antirretroviral y desarrollo de un modelo predictivo en pacientes VIH positivos* [Tesis Doctoral]. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid; 2015.

139. Mendoza Aguilera M, Martín ÁT, Marmaneu PO, Granell LC, Jiménez RC, Gallego MC. Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH: todavía queda mucho por hacer. *Rev la OFIL*. 2018;28(3):203-10.
140. Arrondo A, Sainz ML, Andrés EM, Iruin AI, Napal V. Factores relacionados con la adherencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farm Hosp*. 2009;1(33):4-11.
141. 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.
142. Real J, Navarro H, Soler E, Serrano M, Lapresta C, Abad R. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral. En Zaragoza: 54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2009.
143. Knobel Freud H, Polo Rodriguez R, Escobar Rodriguez I. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. (Actualización Junio de 2008). 2008;1-37.
144. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, et al. The Eldest of Older Adults Living with HIV: Response and Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy. *Am J Med*. 2008;121(9):820-4.
145. Alvis O, De Coll L, Chumbimune L, Reyes M. Factores asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad en adultos infectados con el VIH-sida. *An Fac MEd*. 2009;70(4).
146. Pinzone M, Di Rosa M, Malaguarnera M, Madeddu G, Foca E, Ceccarelli G, et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: An underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(9):1218-32.
147. Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High Frequency of Vitamin D Deficiency in Ambulatory HIV-Positive Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 24 de diciembre de 2008;25(1):9-14.
148. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: Effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(9):2222-30.
149. Cournil A, Eymard-Duvernay S, Diouf A, Briot K, Li F, Tine J, et al. Prevalence of Osteoporosis among HIV-1-Infected Men and Women Aged 50 years and Older in Dakar, Senegal: A Cross-Sectional Study. *J AIDS Clin Res*. 2015;06(04).
150. Díaz JM, González AM, Crespo Redondo D, Arazo Garcés P. Factores asociados a ansiedad y depresión en pacientes VIH. *Rev Multidiscip del SIDA*. 2017;5(12):34-42.
151. Pfeiffer PN, Ganoczy D, Zivin K, Valenstein M. Benzodiazepines and adequacy of initial antidepressant treatment for depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31(3):360-4.
152. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Risks versus benefits. *J Pain Res*. 2018;11:361-74.
153. Martínez M, González M, Cano R, Caniego R, Lara R MR. Estrategias en la retirada de benzodiazepinas: otras alternativas. *Bol Farmacoter Castilla la Mancha*. 2012;XIII(Tabla 1):1-8.
154. A. Azparren Andía IGR. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín Inf*

- Farmacoter Navarra. 2014;22:1-13.
155. Aizpurua Imaz, I; Braceras Izaguirre, L; Elizondo López de Landache I& cols. Inhibidores de la Bomba de Protones: Recomendaciones de Uso. Infac. 2016;24:1-12.
 156. Maio V, Canale S Del, Abouzaid S. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: A cohort study. J Clin Pharm Ther. 2010;35(2):219-29.
 157. Kaufmann CP, Stämpfli D, Hersberger KE, Lampert ML. Determination of risk factors for drug-related problems: A multidisciplinary triangulation process. BMJ Open. 2015;5(3):1-7.
 158. Lin YJ, Peng LN, Chen LK, Lin MH, Hwang SJ. Risk factors of potentially inappropriate medications among older patients visiting the community health center in rural Taiwan. Arch Gerontol Geriatr. 2011;53(2):225-8.
 159. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: A systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(12):1415-27.

8. ANEXOS

Anexo 1. Listado de Criterios LESS-CHRON

Medicamento	Indicación para la que se encuentra prescrito	Condición que permite la desprescripción	Variable de salud a monitorizar	Seguimiento
TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO				
Antidiabéticos orales, EXCEPTO METFORMINA	Diabetes mellitus tipo 2	≥80 años (frágiles) DM de más de 10 años evolución, en tratamiento con insulina	HbA1c ≤8,5%	3 meses
Acarbosa	Diabetes mellitus tipo 2	Más de un fármaco para la diabetes. Enfermedad bien controlada	HbA1c ≤ 8,5%	3 meses
Metformina	Diabetes mellitus tipo 2	Bajo IMC En tratamiento con insulina	Cambios en el peso	3 meses
Suplementos de Ca ²⁺ /Vit D	Profilaxis de fracturas	Paciente no deambulador y Barthel <60	Nueva fractura	No procede
SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS				
Anticoagulantes orales	Fibrilación auricular	Pfeiffer ≥8 puntos y Profund ≥11 puntos	No procede	No procede
		Alto riesgo de caídas ⁴	No procede	No procede
Ácido acetilsalicílico (AAS)	Prevención primaria	Único factor de riesgo: edad	Episodio de SCA	No procede
Clopidogrel+AAS	Prevención post-SCA ⁵	>1 año doble antiagregación. Retirar uno de ellos	Episodio de SCA	3 meses
SISTEMA CARDIOVASCULAR				
Antihipertensivos	Hipertensión arterial	Mayores de 80 años con TAS <160 mmHg y más de dos antihipertensivos. Retirar uno de los antihipertensivos no considerados de 1ª línea	Valores de tensión arterial	3 meses
Estatinas	Prevención primaria	Pacientes de 80 años o mayores	Evento cardiovascular	No procede
	Prevención secundaria	Pfeiffer ≥ 8 puntos	Niveles HDL/LDL	No procede
Nimodipino	Profilaxis deterioro neurológico	Tratamiento de larga duración (≥1 año)	Deterioro cognitivo	3 meses

SISTEMA GENITOURINARIO				
Anticolinérgicos	Incontinencia urinaria	Pacientes que utilicen absorbentes Empeoramiento de síntomas de demencia en pacientes en tratamiento con anticolinesterásicos	Control de orina	1 mes
Bloqueantes alfa adrenérgicos	Hiperplasia benigna de próstata (HBP)	Paciente asintomático o con síntomas que no afectan a la calidad de vida para el paciente	Síntomas de HBP	2 meses
Alopurinol	Prevención secundaria	Más de 5 años sin episodios de gota	Nuevo episodio de gota	No procede
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO				
Bifosfonatos	Prevención primaria	>5 años de tratamiento	Fractura	1 año
	Prevención secundaria	Paciente no deambulador	Nueva fractura	6 meses
SISTEMA NERVIOSO				
Haloperidol Risperidona Quetiapina	Delirio durante un ingreso hospitalario	Tras un mes de estabilidad conductual	Cambios de comportamiento Agitación	1 mes
Benzodiazepinas ⁶	Ansiedad	Ausencia de ansiedad en el último mes	Monitorización componentes ansiedad	1 mes
Benzodiazepinas Fármacos Z (Zolpidem/Zopiclona /Zaleplón)	Insomnio	Ausencia de insomnio en el último mes	Monitorización del sueño	1 mes
Antidepresivos	Depresión reactiva	Recuperación del humor basal tras al menos 6 meses de tratamiento	Reparación de síntomas depresivos	2 meses
	Alteración conductual enfermedad Alzheimer	Alzheimer avanzado. GDS>6	Agitación Alteración conductual	2 meses
Anticolinesterásicos	Enfermedad de Alzheimer	En combinación con memantina: retirar uno de ellos Pacientes con alzheimer avanzado (GDS>6) o ausencia de respuesta en el último año	Agitación Alteración conductual	2 meses
Citicolina	Demencia vascular	Pfeiffer>8 puntos	Valoración cognitiva funcional y	3 meses
SISTEMA RESPIRATORIO				
Mucolíticos y expectorantes	Enfermedades broncopulmonares	Estabilidad de la enfermedad de base	Mucosidad, capacidad respiratoria	1 mes

Anexo 2. Cuestionario PATD

CUESTIONARIO PATD (Patients' attitudes towards deprescribing)

Pregunta	Muy de acuerdo	De acuerdo	Indiferente	En desacuerdo	Muy en desacuerdo	
1. Siento que estoy tomando un gran número de medicamentos						
2. Me siento cómodo con la cantidad de medicamentos que estoy tomando						
3. Creo que todos mis medicamentos son necesarios						
4. Si mi médico dijese que es posible, estaría dispuesto a suspender uno o más de mis medicamentos habituales						
5. Me gustaría reducir la cantidad de medicamentos que estoy tomando						
6. Siento que puedo estar tomando uno o más medicamentos que ya no necesito						
7. Aceptaría tomar más medicamentos para mis condiciones de salud						
8. Entiendo las razones por las que me recetaron cada uno de mis medicamentos						
9. Tener que pagar menos por mis medicinas jugaría un papel relevante en mi disposición a suspender uno o más de mis medicamentos						
10. Creo que uno o más de mis medicamentos me están provocando efectos secundarios						
11. ¿Alguna vez ha tratado de suspender un medicamento de los que toma habitualmente?	Sí		No			
12. ¿Cuántas pastillas al día le parecen muchas?	5-10	10-15	15-20	20-25	>25	
13. ¿Cuál es el número máximo de pastillas diarias con el que se sentiría cómodo? (Elija una fotografía)	 (4)	 (8)	 (12)	 (16)	 (20)	 (24)
14. ¿Le parecería bien si un farmacéutico suspendiese uno o más de sus medicamentos y le hiciese un seguimiento informando a su médico de la evolución?	Sí		No		No estoy seguro	
15. Si se retirase uno de sus fármacos habituales, ¿qué seguimiento le gustaría tener?	Cara a cara	Teléfono	Inf. Escrita (publicación)	Correo electrónico	No necesitaría	

Anexo 3. Cuestionario SMAQ

Cuestionario Adherencia SMAQ

- | | | | |
|----|---|----|----|
| 1. | ¿Alguna vez olvida tomar la medicación? | Sí | No |
| 2. | ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? | Sí | No |
| 3. | ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal? | Sí | No |
| 4. | ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? | Sí | No |
| 5. | En la última semana, ¿Cuántas veces no tomo alguna dosis?
A:Ninguna B: 1 – 2 C: 3 – 5 D: 6 – 10 E: Más de 10 | | |
| 6. | Desde la última visita, ¿Cuántos días completos no tomo la medicación?
Días: ____ | | |

Anexo 4. Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos

Medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos

Se denominan "medicamentos de alto riesgo" aquellos que cuando se utilizan incorrectamente presentan una mayor probabilidad de causar daños graves o incluso mortales a los pacientes. La tabla siguiente recoge la relación de medicamentos de alto riesgo establecida para pacientes crónicos. Las organizaciones dedicadas a la seguridad del paciente insisten en la necesidad de utilizar esta lista para conocer los medicamentos en los que interesa priorizar la implantación de prácticas seguras para mejorar su utilización. Estas prácticas deberán contemplar medidas de actuación en todos los procesos de la cadena de utilización de los medicamentos, desde la prescripción a la dispensación, administración, seguimiento del tratamiento y educación a pacientes y cuidadores.

Así, es recomendable:

- difundir esta relación para que los profesionales se sensibilicen de los riesgos que entraña su uso incorrecto;
- estandarizar su prescripción, almacenamiento, preparación y administración;
- incorporar alertas en los sistemas de ayuda a la prescripción electrónica (p. ej. interacciones, dosis máximas o duración aconsejada de tratamiento);
- proporcionar información específica de cada grupo o medicamento destinada a los pacientes o cuidadores, que incluya medidas o precauciones a tener en cuenta para evitar los errores más frecuentes;
- establecer protocolos de seguimiento específicos; etc.

Grupos terapéuticos

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

Medicamentos específicos

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



Esta lista es el resultado del Proyecto MARC financiado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y desarrollado por el ISMP-España en 2014.

Anexo 6. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según las características de los pacientes.

Tabla 6. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según las características de los pacientes. Basado en: Deprescribing Guidelines and Algorithms²²² y Desprescripción en el paciente polimedicado²⁴¹

Pacientes frágiles y/o con expectativas de vida limitadas:	Índice de VACS > 25
Pacientes polimedicados	Administración de > 5 medicamentos de manera crónica
Pacientes con mayor riesgo global de no conseguir los objetivos farmacoterapéuticos propuestos:	Pacientes de prioridad 1 según el modelo de estratificación de VIH de la SEFH
Pacientes de edad avanzada:	> 50 años

Anexo 7. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según los medicamentos prescritos

Tabla 7. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según los medicamentos prescritos. Basado en: Deprescribing Guidelines and Algorithms²²². Desprescripción en el paciente polimedicado²⁴¹

GRUPO DE FÁRMACOS	INDICACIÓN CLÍNICA	CONDICIÓN SUSCEPTIBLE A DESPRESCRIPCIÓN
Estatinas	Prevención secundaria	Demencia avanzada
	Hipercolesterolemia en prevención primaria	Mayores 80 años
Antiagregantes	Prevención primaria	Dosis AAS 300 mg no indicada
	Prevención secundaria	Terapia doble antiagregante >1 año tras evento
Antihipertensivos	HTA	>80 años con TA <160/90 y >2 antihipertensivos
	Cualquiera	≥2 antihipertensivos de la misma clase
Antipsicóticos	Demencia	Tratamientos >6-12 semanas
	Psicosis, agresión o agitación	Tratamientos ≥3 meses con síntomas controlados o sin respuesta al tratamiento
Antidepresivos	Insomnio	Cualquiera
	Depresión mayor	Tratamiento >6 meses tras remisión de primer episodio
Benzodiacepinas	Insomnio/ansiedad	- ≥65 años
		- 18-64 años: uso de BZD >4-12 semanas
Antidiabéticos v.o.	Diabetes	> 80 años con DM de 10 años de evolución y en tratamiento con insulina
	Esofagitis leve-moderada, reflujo gastroesofágico y úlcera péptica sin riesgo de sangrado	Tratamiento >8 semanas
IBP	Protección gástrica sin riesgo de sangrado	No riesgo teniendo en cuenta características del paciente y medicación concomitante (medicación gastrolesiva: corticoide, AINE, COXIBs, antiagregantes y anticoagulante)

Anexo 8. Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH**Tabla 8.** Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH

DECÁLOGO DE RECOMENDACIONES	
	Revisar la medicación periódicamente. Discutir y acordar los cambios conjuntamente con los pacientes. Informar a los pacientes de los objetivos con relación a su farmacoterapia.
	Suspender aquellos medicamentos no indicados
	Prescribir fármacos solo si hay una indicación clara
	Evitar fármacos potencialmente peligrosos en aquellos pacientes de edad más avanzada
	Revisar y ajustar las dosis recomendadas según función hepática y renal
	Simplificar el régimen terapéutico y disminuir la complejidad farmacoterapéutica
	Evitar o eliminar los tratamientos no farmacológicos innecesarios
	Limitar, en la medida de lo posible, el número de prescriptores
	Identificar, prevenir y manejar las reacciones adversas
	Evitar la prescripción “en cascada”

Anexo 9. Herramienta informática en formato Access® para el cálculo del índice de complejidad farmacoterapéutica según el MRCI desarrollada por la Universidad de Colorado

ID: ? **Med Count:**

ID (PDF): ? **Blank Freqs:** ?

Med Type: Disease Rx

Dosage Form:

Frequency:

Directions:

Total Score:

Prev ID Next ID

Prev Type Next Type

Delete Current Record

Report 1: Score Summary

Report 2: Special Notes

Report 3: Cohort Summary

Open Directions

Section A - Dosage Forms ?

ORAL	TOPICAL	EAR EYE NOSE	INHALATION	OTHER
<input type="checkbox"/> Capsule/Tab:	<input type="checkbox"/> Cream/Gel/Oint/Lotion:	<input type="checkbox"/> Ear Drop/Cream/Oint:	<input type="checkbox"/> Aerolizer:	<input type="checkbox"/> Enema:
<input type="checkbox"/> Gargle/Mouthwash:	<input type="checkbox"/> Paste:	<input type="checkbox"/> Eye Drop:	<input type="checkbox"/> Metered Dose:	<input type="checkbox"/> Inj. Prefilled:
<input type="checkbox"/> Gum/Lozenge:	<input type="checkbox"/> Patch/Tape:	<input type="checkbox"/> Eye Gel/Oint:	<input type="checkbox"/> Nebulizer:	<input type="checkbox"/> Inj. Amp/Vial:
<input type="checkbox"/> Liquid/Soln/Suspension:	<input type="checkbox"/> Spray:	<input type="checkbox"/> Nasal Drop/Cream/Oint:	<input type="checkbox"/> Other DPI:	<input type="checkbox"/> Suppository:
<input type="checkbox"/> Powder:	<input type="checkbox"/> Shampoo/Topical Soln:	<input type="checkbox"/> Nasal Spray:	<input type="checkbox"/> Oxygen:	<input type="checkbox"/> Vaginal:
<input type="checkbox"/> Sublingual:				

Section B - Dosing Frequency ?

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

Section C - Additional Directions ?

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

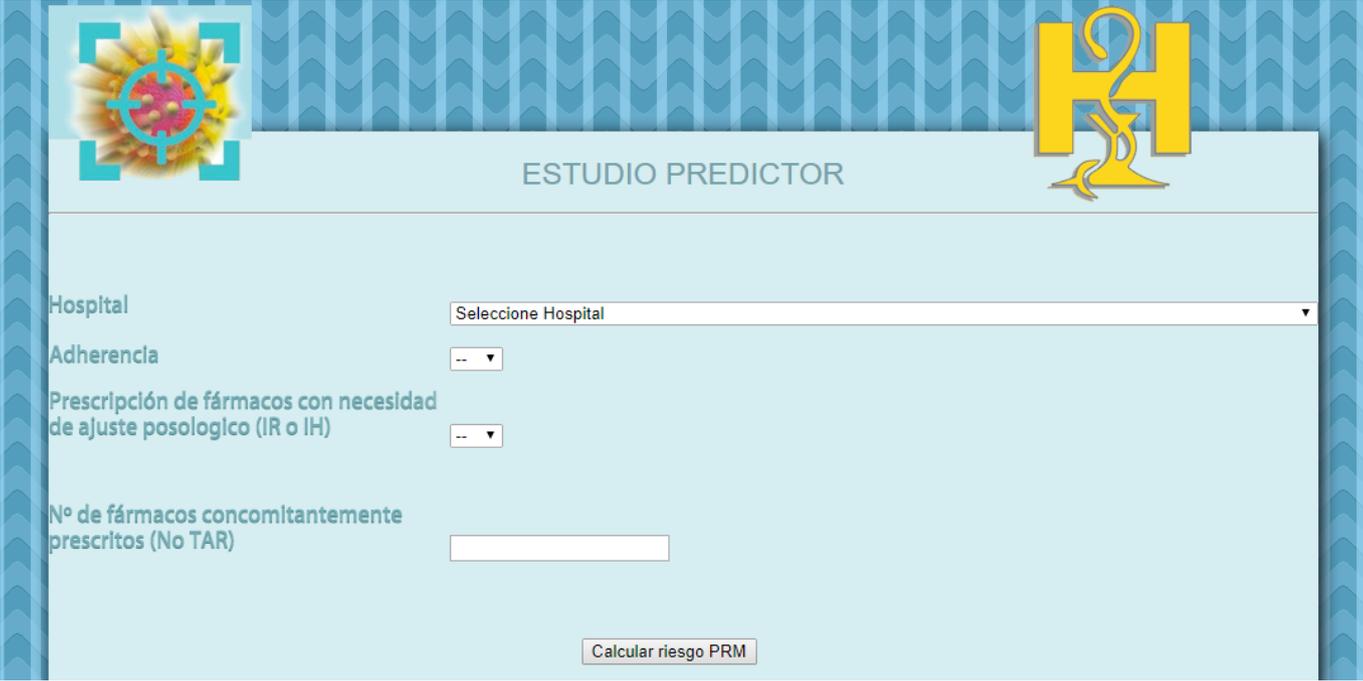
Special Notes

Registro: 1 de 1 Sin filtro

Registro: 385 de 385 Sin filtro Buscar

182

Anexo 10. Aplicación "PREDICTOR" para el cálculo del riesgo de presentar PRM



ESTUDIO PREDICTOR

Hospital

Adherencia

Prescripción de fármacos con necesidad de ajuste posológico (IR o IH)

Nº de fármacos concomitantemente prescritos (No TAR)

Anexo 11. Cuaderno de Recogida de Datos



Nº paciente:

NHC:

Fnac:

Mujer

MAP:

CS:

M.EEII:

ORIGEN:

DM IAM CV SADS DEMENCIA

HTA ERC HBP IN.URI ANS/DEPRE

DLP EPDC ASMA EST.HEPA T. PSIQ

IC GI OSTEOP GLAUC PARASI

ENF. NEUR OBESIDAD ENF. BILIAR ITU

HIPERURI ONCOL DERMATITIS ETS

TIROIDE ASCITI TBC VIT.D VHB VHC

Tabaco ADVP

Alcohol otras_drogas

IC to cronico

IC TAR

IC total

PA PRESC:

COMPR/DIA:

COMP_TAR:

COMORB:

PREDICTOR:

Via transmision:

Naive

Satisfaccion:

ADHERENCIA

ADHERENCIA SMAQ

ADHERENCIA TOTAL

CV basal:

CD4 basal:

FG basal:

Vit.D basal:

Col. total basa:

CDC:

ESQUEMA TAR:

TAR

Presenta	pauta	Forma_farm	n_comp_dia	Instr_admin	IR	IH
*					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Registro: Sin filtro

PERFIL_FARM_GENERAL

Pa	Dosis	Pauta	Forma_farm	comp_dia	dosis_di	Inst_admin	IR	IH	cand_despre	motivo_des	tipo_des
*							<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Registro: Sin filtro

QUESTIONARIO_PATD

IdPA	Idpac	Pregunta 1	Pregunta 2	Pregunta 3	Pregunta 4	Pregunta 5	Pregunta 6	Pregunta 7	Pregunta 8	Pregunta 9	Pregunta 10	Pregunta 11	Pregunta 12	Pregunta 1
*	Nuevo)											<input type="checkbox"/>		

Registro: Sin filtro

Anexo 12. Consentimiento informado**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:
DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE DESPRESCRIPCIÓN PARA
LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CRÓNICO DE PACIENTES CON
INFECCIÓN POR EL VIH****HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE****Título del estudio:**

DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE DESPRESCRIPCIÓN PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CRÓNICO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

Investigador principal:

D^a. María Onteniente Candela. Farmacéutica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

Centro: Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia

Introducción y objetivos del estudio:

El tratamiento antirretroviral ha logrado frenar de forma eficaz la progresión de la infección por el VIH y en los próximos años se espera que más de la mitad de los pacientes VIH tengan 50 años o más. Este envejecimiento implica la aparición de enfermedades como hipertensión, diabetes, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, etc., y que los pacientes tomen una gran cantidad de fármacos (lo que llamamos polifarmacia). Esta polifarmacia se asocia muchas veces con el “uso inadecuado de la medicación”, que abarca aquellos medicamentos cuya relación beneficio/riesgo es desfavorable. Entre sus consecuencias también está la mala adherencia terapéutica que, en el paciente VIH, es la primera causa de fracaso terapéutico.

Estamos, por tanto, ante un serio problema y, desde hace unos años se está fomentando la “desprescripción”, es decir, retirar, sustituir o reducir la dosis de fármacos que, en ciertas condiciones, podrían considerarse innecesarios o no beneficiosos.

Hasta la fecha, se han hecho varios estudios al respecto, pero todos en población general, y no tenemos experiencia de desprescripción en pacientes VIH. Por esta razón, el objetivo de nuestro estudio es realizar una optimización/desprescripción de su

tratamiento crónico con el fin de reducir la aparición de cualquier problema relacionado con la medicación.

Descripción del estudio:

Si acepta participar en el estudio, se le realizará una entrevista donde se recogerá información sobre el tratamiento que está tomando actualmente y se le pasarán dos cuestionarios para comprobar la adherencia y su predisposición ante la posible reducción de medicación. El farmacéutico accederá además a su historia clínica para recoger datos analíticos y clínicos (enfermedades, ingresos hospitalarios, etc.).

En caso de que cumpla los requisitos necesarios, será seleccionado para la optimización de su tratamiento crónico. Para ello, el farmacéutico realizará un informe que enviará a su médico de Enfermedades Infecciosas para que, junto con usted, valore retirar, sustituir o reducir la dosis de los fármacos propuestos por el farmacéutico o, en su caso, remitir a su Médico de Atención Primaria para que sea él quien lleva a cabo o no las recomendaciones.

El estudio se llevará a cabo bajo el cumplimiento de las normas éticas de investigación y de los requerimientos legales necesarios para poder llevar a cabo este tipo de estudios: Ley 14/2007, de Investigación Biomédica; Ley Orgánica 03/18, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, por la que se garantiza la confidencialidad de los datos de carácter personal facilitados por los pacientes, la Declaración de Helsinki (Seúl, octubre 2008) y a las normas de Buena Práctica Clínica (BPC).

Posibles beneficios:

Los beneficios que esperamos conseguir con este estudio son poder desprescribir/optimizar su tratamiento de forma segura, mejorando su calidad de vida, con la reducción de posibles problemas relacionados con la medicación, y simplificar el tratamiento para así mejorar la adherencia y la eficiencia.

Participación voluntaria:

Su participación en este estudio es voluntaria. Usted tiene derecho a no hacerlo y si participa, tiene derecho a retirarse en cualquier momento sin tener que ofrecer explicación alguna sobre sus razones para hacerlo, aunque se ruega encarecidamente que exponga cualquier problema que surja a lo largo del estudio. En ninguno de los dos casos, su decisión supondrá perjuicio alguno ni pérdida de beneficios a los que

legítimamente tiene derecho en el cuidado de su salud. El abandono del estudio no condicionará en absoluto los cuidados médicos que precise en el futuro.

Su decisión de retirarse del estudio no incluirá retirar la información ya utilizada o disponible, ni la información recogida antes de la solicitud de retirada, ni la necesaria para salvaguardar la integridad científica del estudio.

Confidencialidad:

Todos los datos referentes a su participación en el estudio, tanto datos de filiación como clínicos, serán tratados por los investigadores que participan en el estudio de acuerdo con la normativa vigente en materia de protección de datos de carácter personal, y a los soportes en los que estos se traten se les aplicarán las medidas de seguridad que la normativa vigente establece para los datos especialmente protegidos, como son los datos relativos a la salud.

En este estudio se recogerán datos relativos a su salud procedentes de su Historia Clínica. La información recogida será únicamente empleada para la investigación clínica y con los fines descritos en el estudio.

Los documentos e información que de usted pudieran recogerse durante la realización del estudio se manejarán de forma estrictamente confidencial y la publicación de los resultados del estudio en ningún caso podrá permitir su identificación.

En el caso de transmitir a terceros, datos recogidos en el estudio, en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre, apellidos, número de afiliación a la seguridad social, dirección, etc. De producirse esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

Conforme a las disposiciones legales, usted tiene derecho a conocer los datos del estudio que sobre usted se recojan, a obtener una copia, y a conocer el uso que puedan darse a los mismos. Dicha información le será suministrada por el investigador. Igualmente, si lo desea, tiene derecho a no ser informado de los resultados del estudio.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO:

Título del estudio: **Diseño e implantación de una estrategia de desprescripción para la optimización del tratamiento crónico de pacientes con infección por el VIH.**

Yo he leído y he comprendido la Hoja de información que se me ha entregado y se me ha explicado su contenido. He recibido suficiente información sobre el estudio, pudiendo hacer preguntas sobre el mismo y he recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Con la firma de este consentimiento, yo consiento en participar en este estudio de investigación voluntariamente y autorizo al acceso, recogida y tratamiento de mi información de salud según se describe en este documento y sin renunciar a ninguno de los derechos que me correspondan por ley.

Nombre del Sujeto:

Fecha:

.....

Firma del Sujeto

Nombre del Investigador que explica el Consentimiento:

Fecha:

.....

Firma del Investigador

REVOCACIÓN CONSENTIMIENTO INFORMADO

Mediante el presente documento declaro la revocación del consentimiento informado

firmado el día: en el que consentí la participación en el estudio denominado **DISEÑO E IMPLANTACIÓN DE UNA ESTRATEGIA DE DESPRESCRIPCIÓN PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CRÓNICO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

Nombre del Sujeto:

Fecha:

.....

Firma del Sujeto

Anexo 13. Aprobación del Comité de ética de la investigación del HGURS



2

**DICTAMEN
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

D.^a Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 29/05/2018, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: **“Diseño e implantación de una estrategia de desprescripción para la optimización del tratamiento crónico de pacientes con infección por VIH”**, que realizará, como investigadora principal la D.^a María Onteniente Candela, del Servicio de Farmacia,

Se considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité emite **dictamen favorable** para que dicho estudio sea realizado.

Murcia, a 29 de mayo de 2018



La Presidenta del CEIC

Inmaculada Sellés Navarro

Anexo 14. Aprobación de la Dirección Médica del HGURS



2

**AUTORIZACIÓN DE LA DIRECCIÓN MÉDICA
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

Con el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica, examinada la solicitud y la documentación aportada, para llevar a cabo el estudio titulado: **“Diseño e implantación de una estrategia de desprescripción para la optimización del tratamiento crónico de pacientes con infección por VIH”**, en el que la Investigadora principal sería D^a María Onteniente Candela, del servicio de Farmacia.

El doctor Amancio Marín Sánchez, Director Médico del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII de Murcia, **AUTORIZA** la realización del mismo.

En Murcia, a 29 de mayo de 2018

El Director Médico



