

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Polifarmacia, interacciones farmacológicas y medicamentos
potencialmente inapropiados en pacientes infectados por VIH
que reciben tratamiento antirretroviral en la Comunidad de
Madrid**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz López Centeno

Directores

María José Calvo Alcántara

Juan Berenguer Berenguer

Juana Benedí González

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA



TESIS DOCTORAL

**Polifarmacia, interacciones farmacológicas y
medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes
infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral en
la Comunidad de Madrid**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz López Centeno

Directores

María José Calvo Alcántara

Juan Berenguer Berenguer

Juana Benedí González

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**POLIFARMACIA, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
Y MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE
INAPROPIADOS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH
QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIAL EN LA
COMUNIDAD DE MADRID**

TESIS DOCTORAL

BEATRIZ LÓPEZ CENTENO

Madrid, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica



**UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID**

TESIS DOCTORAL

**POLIFARMACIA, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y
MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN
PACIENTES INFECTADOS POR VIH QUE RECIBEN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

BEATRIZ LÓPEZ CENTENO

Directores:

María José Calvo Alcántara

Juan Berenguer Berenguer

Juana Benedí González

Madrid, 2021

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica

Dra. Dña. María José Calvo Alcántara, Subdirectora General de Farmacia y Productos Sanitarios del Servicio Madrileño de Salud, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Dr. D. Juan Berenguer Berenguer, Jefe del Grupo de Investigación Clínica del VIH en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Dra. Dña. Juana Benedí González, Catedrática de Universidad y Directora del Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

CERTIFICAN

Que el presente trabajo de investigación titulado: ***“Polifarmacia, interacciones farmacológicas y medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Comunidad de Madrid”***, constituye la memoria de Tesis Doctoral que presenta **Dña. Beatriz López Centeno**, ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento y reúne todos los requisitos para optar al Grado de Doctor en Farmacia.

Concluido el trabajo de investigación, autorizamos su presentación y defensa en la Universidad Complutense de Madrid, para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, en junio de 2021.

Dra. Dña. M^a José Calvo Alcántara

Dr. D. Juan Berenguer Berenguer

Dra. Dña. Juana Benedí González

A Carlos, Martín y Alonso

A mis padres y hermano

AGRADECIMIENTOS

Después de todo este tiempo, no tengo más que palabras de agradecimiento hacia todos los que, de una u otra forma, me han acompañado en este gran proyecto personal y profesional.

En primer lugar, a la Dra. María José Calvo, por brindarme la magnífica oportunidad de formar parte de su gran equipo, por creer en mí y animarme a realizar este proyecto. Por su compromiso, su entusiasmo y su apoyo constante. Por su generosidad y dedicación en todo momento, incluso cuando era complicado. Por ser un referente, tanto personal como profesional, todos estos años. Gracias de todo corazón.

Al Dr. Juan Berenguer, por darme la oportunidad de hacer realidad este proyecto. Por apostar por mí desde el principio. Por su ayuda, consejos y dedicación incansable. Por su generosidad en enseñarme, haciendo fácil lo difícil, y por transmitirme su pasión por la investigación. Gracias de todo corazón.

A la Dra. Juana Benedí, por acceder a la dirección de esta tesis, por su disponibilidad y su colaboración en la consecución de este proyecto.

A Ainhoa Aranguren, a la que admiro profundamente, por ser un modelo a seguir y un impulso para desarrollar este trabajo. Por inculcarme y transmitirme su afán perfeccionista, por sus ideas siempre inspiradoras y por su apoyo incondicional. Gracias.

A Ángel Mataix, por su disponibilidad, su paciencia y su gran ayuda en la extracción de datos.

A José María Bellón, por sus consejos en el análisis estadístico.

A todos mis compañeros y amigos de la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por ser el mejor equipo dónde se pueda trabajar y por tener siempre una palabra de ánimo. Gracias porque de todos he aprendido algo. Y gracias especialmente a mis amigos más cercanos: Vanesa y Daniele, por acompañarme en este reto, y por toda su comprensión y afecto.

A mis queridos padres, por su dedicación, amor y apoyo incondicional. Por su esfuerzo para darme todas las oportunidades posibles y por haberme inculcado la constancia en el trabajo. Por enseñarme a perseguir las ilusiones y a ver siempre lo bueno de la vida. Gracias por ser siempre mí mejor ejemplo a seguir.

A mi hermano Javier, por estar siempre a mi lado. Por tu apoyo y confianza en mí.

A Carlos, mi compañero de vida, por tu amor incondicional. Por apoyarme y animarme siempre en todo lo que me propongo. Por tu paciencia y tu ayuda fundamental en este proyecto, por las horas compartidas y las confidencias. Por creer firmemente en que podía hacerlo. Gracias por estar a mi lado y por ser parte importante de este éxito.

A Martín y Alonso, nuestro mayor tesoro, y el mejor regalo que alguien pudiera desear. Gracias por ser la alegría, la ilusión, la energía y la felicidad necesaria para culminar este proyecto, pese a no entenderlo.

A TODOS, MUCHAS GRACIAS.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
A. ÍNDICE DE ABREVIATURAS	3
B. ÍNDICE DE TABLAS	7
C. ÍNDICE DE FIGURAS	9
D. ÍNDICE DE ANEXOS	11
E. RESUMEN	13
F. SUMMARY	17
1 INTRODUCCIÓN	21
1.1 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y SIDA	23
1.1.1 Etiopatogenia	23
1.1.2 Diagnóstico y seguimiento	31
1.1.3 Epidemiología	33
1.2 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH	35
1.2.1 Historia del tratamiento antirretroviral	35
1.2.2 Criterios de inicio del tratamiento antirretroviral	37
1.2.3 Composición del tratamiento antirretroviral	41
1.2.3.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido.....	42
1.2.3.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido	43
1.2.3.3 Inhibidores de la proteasa potenciados.....	46
1.2.3.4 Inhibidores de la integrasa	48
1.2.3.5 Inhibidores de la fusión	51
1.2.3.6 Antagonistas del correceptor CCR5	52
1.2.4 Cambios de tratamiento antirretroviral	52
1.2.5 Fracaso del tratamiento antirretroviral.....	53
1.3 POLIFARMACIA.....	55
1.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	57
1.5 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS	61
2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	63
2.1 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	65
2.2 HIPÓTESIS	66
2.3 OBJETIVOS.....	66
3 MATERIAL Y MÉTODOS	67
3.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO	69
3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	71
3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO	71
3.4 MEDICAMENTOS	72
3.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	72

3.6	MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS	73
3.7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	73
3.8	ASPECTOS ÉTICOS	74
4	RESULTADOS	75
4.1	PACIENTES Y POLIFARMACIA	77
4.2	PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PERSONAS CON VIH	82
4.2.1	Fármacos antirretrovirales	82
4.2.2	Co-medicamentos	85
4.3	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PERSONAS CON VIH	93
4.4	FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS INTERACCIONES.....	100
4.5	MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN PERSONAS CON VIH	103
4.6	FACTORES ASOCIADOS CON LOS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS	116
5	DISCUSIÓN	117
6	CONCLUSIONES	127
7	BIBLIOGRAFÍA	131
8	ANEXOS.....	157

A. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

3TC: Lamivudina

ABC: Abacavir

ADME: Absorción, distribución, metabolismo y excreción

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AH: Atención Hospitalaria

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

aOR: Razón de riesgo ajustada (Odds Ratio ajustada)

AP: Atención Primaria

API: Interfaz de programación de aplicaciones (Application Programming Interfaces)

APV (/r): Amprenavir (potenciado con ritonavir)

ARN: Ácido Ribonucleico

ART: Antiretroviral Therapy

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química

ATV (/r): Atazanavir (potenciado con ritonavir)

BHIVA: British HIV Association

BID: Fármaco o pauta de tratamiento administrados dos veces al día

CIPA: Código de Identificación Personal Autonómico

CM: Comunidad de Madrid

COBI: Cobicistat

Co-medicamento: Medicamento concomitante

CSUR: Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud

CVP: Carga Viral Plasmática

CYP: Citocromo P-450

ddI: Didanosina

DHHS: U.S. Department of Health and Human Services

d4T: Estavudine

DTG: Dolutegravir

DOR: Doravirina

DRV (/r): Darunavir (potenciado con ritonavir)

EACS: European AIDS Clinical Society

EE. UU.: Estados Unidos

EMA: European Medicines Agency

EFV: Efavirenz

ELISA: Enzimoimmunoanálisis

ENF: Enfuvirtida

ETR: Etravirine
EVG (/c): Elvitegravir (potenciado con cobicistat)
FAR: Fármacos Antirretrovirales
FDA: U.S. Food and Drug Administration
FGe: Filtrado glomerular estimado
FPV (/r): Fosamprenavir (potenciado con ritonavir)
FTC: Emtricitabina
GeSIDA: Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy
HDL: Lipoproteínas de alta densidad (high density lipoprotein)
HSH: Hombre que tienen sexo con hombres
IAS-USA: Internacional AIDS Society
IC95%: Intervalo de Confianza del 95%
INI: Inhibidor de la integrasa
IP: Inhibidor de la proteasa
IP/p: Inhibidor de la proteasa potenciado
IP/r/c: Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir o cobicistat
ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos/tidos
ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósidos
LDL: Lipoproteínas de baja densidad (low density lipoprotein)
LPV (/r): Lopinavir (potenciado con ritonavir)
MATE1: Proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas
MPI: Medicamentos potencialmente inapropiados
MR: Mutaciones de resistencia
MVC: Maraviroc
NVP: Nevirapina
OCT2: Transportador de cationes orgánicos
OF: Oficina de Farmacia
OMS: Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
OR: Razón de riesgo (Odds Ratio)
PC-VIH: Personas con VIH
PS-VIH: Personas sin VIH
P-gp: Glicoproteína-P
PID: Personas que se inyectan drogas
PPS: Pastillas de progestágeno sólo
QD: Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RAL: Raltegravir

RAM: Reacción adversa a medicamentos
RCV: Riesgo cardiovascular
RIC: Rango Intercuartílico
RPV: Rilpivirina
RTV: Ritonavir
SERMAS: Servicio Madrileño de Salud
SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SFH: Servicio de Farmacia Hospitalaria
SIP-CIBELES: Sistema de Información Poblacional de la Comunidad de Madrid
SNC: Sistema nervioso central
SNS: Sistema Nacional de Salud
SPSS: Statistical Package for the Social Science
SQV (/r): Saquinavir (potenciado con ritonavir)
TAF: Tenofovir alafenamida
TAR: Tratamiento antirretroviral
TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TDF: Tenofovir disoproxil fumarato
TFV: Tenofovir (en cualquiera de sus presentaciones)
TI: Transcriptasa inversa
TPV (/r): Tipranavir (potenciado con ritonavir)
TSI: Tarjeta Sanitaria Individual
UDPGT: Glucuronidación
UPE: Unidad de Pacientes Externos
VHB: Virus de la Hepatitis B
VHC: Virus de la Hepatitis C
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
VIH-1: Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1
VIH-2: Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 2
WB: Western Blot
ZDV: Zidovudina

B. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación del CDC de la infección VIH. Criterios SIDA.....	29
Tabla 2. Fármacos antirretrovirales disponibles	41
Tabla 3. Distribución del número de co-medicamentos por grupo de población.....	77
Tabla 4. Distribución del número de co-medicamentos por sexo	77
Tabla 5. Características y distribución del número de co-medicamentos en PC-VIH	81
Tabla 6. Descripción de las familias de fármacos antirretrovirales en PC-VIH por grupos de edad	83
Tabla 7. Co-medicamentos en PC-VIH en función del grupo anatómico ATC	85
Tabla 8. Co-medicamentos en PC-VIH clasificados por el grupo anatómico y subgrupo terapéutico ATC.....	87
Tabla 9. Prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en PC-VIH en función de los FAR y los co-medicamentos.....	94
Tabla 10. Descripción de las interacciones farmacológicas contraindicadas en PC-VIH.....	96
Tabla 11. Top-ten de las interacciones farmacológicas contraindicadas en PC-VIH	99
Tabla 12. Factores asociados con interacciones farmacológicas en PC-VIH por regresión logística multivariante	101
Tabla 13. Características y distribución del número de co-medicamentos en PC-VIH de edad avanzada.....	103
Tabla 14. Descripción de las familias de fármacos antirretrovirales en PC-VIH de edad avanzada.....	105
Tabla 15. Co-medicamentos en PC-VIH de edad avanzada clasificados por el grupo anatómico y subgrupo terapéutico ATC	107
Tabla 16. Prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados según criterios Beers de 2019 en PC-VIH de edad avanzada	114
Tabla 17. Factores asociados con medicamentos potencialmente inapropiados en PC-VIH de edad avanzada por regresión logística multivariante.....	116

C. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)	24
Figura 2. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana	26
Figura 3. Fases de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana	28
Figura 4. Categorías clínicas según el CDC.....	30
Figura 5. Población con derecho a la asistencia sanitaria pública de la CM. Evolución 2011-2017	69
Figura 6. Distribución del número de co-medicamentos por población y grupos de edad.....	78
Figura 7. Distribución de polifarmacia entre PC-VIH y PS-VIH en función de los grupos de edad (A) y del sexo (B)	79
Figura 8. Odds ratio de polifarmacia entre PC-VIH y PS-VIH en función de los grupos de edad	80
Figura 9. Co-medicamentos en PC-VIH clasificados por el grupo anatómico ATC y estratificado por grupos de edad	86
Figura 10. Prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en PC-VIH.....	93
Figura 11. Medicamentos potencialmente inapropiados en PC-VIH de edad avanzada clasificados por el grupo anatómico ATC.....	112
Figura 12. Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios Beers de 2019 en PC-VIH de edad avanzada	113

D. ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Documento de clasificación de estudio clínico por la AEMPS	159
ANEXO 2. Documento de aceptación del Comité Ético de Investigación Clínica.....	163
ANEXO 3. Documento de solicitud y aprobación de Cesión de Datos de Consumo Farmacéutico	165
ANEXO 4. Publicaciones del grupo de investigación	169

E. RESUMEN

POLIFARMACIA, INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS y MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIAL EN LA COMUNIDAD DE MADRID

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida de las personas con VIH (PC-VIH) ha aumentado drásticamente desde que se dispone de tratamiento antirretroviral eficaz, y sigue mejorando.

Como consecuencia de la mejora de la supervivencia, las PC-VIH en los países desarrollados están envejeciendo, lo que significa que pueden tener un mayor riesgo de padecer comorbilidades y de sufrir daños por la polifarmacia, riesgos que probablemente aumentan con la edad y la fragilidad fisiológica. Los principales problemas derivados de la polifarmacia incluyen el aumento del número de fármacos, la disminución de la adherencia a la medicación, el mayor riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, el uso de medicamentos potencialmente inapropiados y el aumento del riesgo de reacciones adversas a los medicamentos dando lugar a lesiones orgánicas, hospitalización, muerte y aumento de los costes sanitarios.

OBJETIVOS

- Evaluar la polifarmacia y sus factores asociados tanto en personas con VIH (PC-VIH) en tratamiento antirretroviral (TAR) como en personas sin VIH (PS-VIH), en la Comunidad de Madrid (CM).
- Evaluar las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre los fármacos antirretrovirales (FAR) y los medicamentos concomitantes (co-medicamentos), y sus factores asociados en personas con VIH (PC-VIH) que reciben TAR en la CM.
- Evaluar los medicamentos potencialmente inapropiados (MPI) y sus factores asociados en personas con VIH (PC-VIH) de edad avanzada que reciben TAR en la CM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal de base poblacional en el que se analizó el registro informático de dispensación de las farmacias comunitarias y hospitalarias del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2017.

En el registro del SERMAS, el código de identificación personal autonómico (CIPA) de la tarjeta sanitaria de la CM permite acceder a los datos demográficos y a todos los medicamentos prescritos: FAR y co-medicamentos.

Los FAR se clasificaron en función de su clase o familia farmacológica y los co-medicamentos se clasificaron de acuerdo con el Sistema de clasificación Anatómico Terapéutico Químico (ATC). Se consideró polifarmacia la dispensación de ≥ 5 co-medicamentos.

Las interacciones farmacológicas entre FAR y co-medicamentos se analizaron utilizando una interfaz de programación de aplicaciones (API) personalizada que conectaba la base de datos del SERMAS y la base de datos de interacciones de medicamentos de la Universidad de Liverpool. Las interacciones farmacológicas se clasificaron según los criterios de Liverpool y se resumieron con un código de colores o semáforo.

Los MPI se analizaron en las personas con VIH de edad avanzada (≥ 65 años) de acuerdo con los Criterios de Beers de 2019.

RESULTADOS

Un total de 22.945 PC-VIH y 6,6 millones de PS-VIH habían recibido medicamentos. Los regímenes de TAR se basaron predominantemente en inhibidores de la integrasa (51,96%). La polifarmacia fue significativamente mayor en PC-VIH (32,94%) que en PS-VIH (22,16%; $P < 0,001$), y esta diferencia se observó consistentemente en todos los estratos de edad, excepto en individuos de edad ≥ 75 años. La polifarmacia fue más común en mujeres que en hombres en ambos grupos de población. La prevalencia de combinaciones contraindicadas con FAR fue de 3,18%. Los co-medicamentos que contenían corticosteroides, quetiapina o agentes antitrombóticos se asociaron con el mayor riesgo de interacciones farmacológicas contraindicadas o rojas, y el uso de TAR basado en raltegravir o dolutegravir se asoció con una razón de riesgo ajustada (aOR) de 0,72 [intervalo de confianza del 95% (IC95%): 0,60-0,88; $p = 0,001$].

De las 22.945 PC-VIH con TAR, 1.292 (5,63%) eran personas de edad avanzada (≥ 65 años). En general, 1.135 (87,8%) PC-VIH de edad avanzada estaban tomando al menos un medicamento concomitante y se observó polifarmacia en 852 (65,9%). Se identificó un MPI en 482 (37,3%) de estos pacientes mayores. Los factores asociados de forma independiente con MPI fueron la polifarmacia (aOR 7,08; IC95%: 5,16-9,72) y el sexo femenino (aOR 1,75; IC95%: 1,30-2,35). La distribución de los MPI según la clasificación ATC fueron fármacos del sistema nervioso (28,6%), del sistema musculoesquelético (10,8%), gastrointestinales y del metabolismo (5,6%), cardiovasculares (4,7%), del sistema respiratorio (1,0%), antineoplásicos e inmunomoduladores (0,8%) y antiinfecciosos sistémicos (0,2 %). Cinco fármacos representaron el 84,8% de los 482 PC-VIH de edad avanzada con MPI: lorazepam (38,2%), ibuprofeno (18,0%), diazepam (10,2%), metoclopramida (9,9%) y zolpidem (8,5%).

CONCLUSIÓN

La polifarmacia fue significativamente más frecuente entre las PC-VIH con TAR que, entre las PS-VIH en todos los estratos de edad, excepto en los individuos de edad ≥ 75 años. Los fármacos con actividad en el sistema nervioso, seguidos de los gastrointestinales y los antiinfecciosos, fueron los co-medicamentos más prescritos en PC-VIH.

La prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas o rojas fue del 3,2%. Los medicamentos más frecuentemente implicados en las interacciones farmacológicas contraindicadas fueron los inhibidores de la proteasa e inhibidores de la integrasa potenciados entre los FAR, y los corticosteroides, estatinas y derivados de imidazol y triazol entre los co-medicamentos.

La prescripción de MPI es altamente prevalente en PC-VIH de edad avanzada, particularmente entre las mujeres y los pacientes con polifarmacia, e involucra principalmente las benzodiazepinas y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

F. SUMMARY

POLYPHARMACY, DRUG-DRUG INTERACTIONS AND POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATIONS IN HIV-INFECTED PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL TREATMENT IN THE REGION OF MADRID

INTRODUCTION

The life expectancy of HIV-infected individuals has dramatically increased since combination antiretroviral therapy has been available and continues to improve.

As a consequence of improved survival, HIV-infected individuals in developed countries are growing older, meaning that they may be at higher risk of both comorbid diseases and harm from polypharmacy, risks that likely increase with age and physiologic frailty.

Major concerns associated with polypharmacy include increased pill burden, decreased medication adherence, increased risk of clinically relevant drug-drug interactions, potentially inappropriate medications, and adverse drug reactions, including organ system injury, hospitalization, death, and rising treatment-related costs.

OBJECTIVES

- To assess polypharmacy and its associated factors in HIV-infected subjects who received antiretroviral therapy (ART) and HIV-uninfected subjects in the Region of Madrid.
- To assess potential drug-drug interactions between antiretroviral drugs (ARVs) and concomitant medications (co-medications), and their associated factors in HIV-infected subjects on ART in the Region of Madrid.
- To assess potentially inappropriate medications (PIM) among concomitant non-HIV medications, and their associated factors in older HIV-infected subjects on ART in the Region of Madrid.

METHODS

A cross-sectional, population-based study analyzed the computerized dispensation registry of community and hospital pharmacies from the Madrid Regional Health Service (SERMAS) between January 1 and June 30, 2017.

In the SERMAS registry, the patient identification code permits access to demographics and all prescription drugs: ARVs and co-medications.

ARVs were classified according to their pharmacological class or family and co-medications were classified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC). Polypharmacy was considered as the intake of ≥ 5 co-medications.

Drug-drug interactions (DDIs) between ARVs and co-medications were screened using a customized Application Programming Interface (API) connecting the SERMAS database and the University of Liverpool drug interactions database. DDIs were classified according to the Liverpool criteria and summarized with a traffic light method.

PIMs were analyzed in older (≥ 65 years) HIV-infected subjects on ART according to the 2019 Beers Criteria.

RESULTS

A total of 22,945 HIV-infected subjects and 6,613,506 individuals without HIV had received medications. ARV regimens were predominantly based on integrase inhibitors (51.96%). Polypharmacy was higher in HIV-infected subjects (32.94%) than individuals without HIV (22.16%; $P < 0.001$); this difference was consistently observed across all age strata except for individuals ≥ 75 years. Polypharmacy was more common in women than men in both HIV-infected subjects and individuals without HIV. The prevalence of contraindicated combinations involving ARVs was 3.18%. Co-medications containing corticosteroids, quetiapine, or antithrombotic agents were associated with the highest risk for red-flag DDI, and the use of raltegravir- or dolutegravir-based antiretroviral therapy was associated with an adjusted odds ratio of 0.72 (95% confidence interval, 0.60–0.88; $P = 0.001$) for red-flag DDI.

Of the 22,945 HIV-infected subjects on ART, 1,292 (5.63%) were older (≥ 65 years). Overall, 1,135 (87.8%) O- older HIV-infected subjects were taking at least one co-medication and polypharmacy (≥ 5 co-medications) was observed in 852 (65.9%). A PIM was identified in 482 (37.3%) older HIV-infected subjects. Factors independently associated with PIM were polypharmacy (aOR 7.08 [95%CI: 5.16-9.72]) and female sex (aOR 1.75 [95%CI: 1.30-2.35]). The distribution of PIMs according to ATC drug classes were nervous system drugs (28.6%), musculoskeletal system drugs (10.8%), gastrointestinal and metabolism drugs (5.6%), cardiovascular drugs (4.7%), respiratory system drugs (1.0%), antineoplastic and immunomodulating drugs (0.8%), and systemic anti-infectives (0.2%). Five drugs accounted for 84.8% of the 482 older HIV-infected subjects with PIMs: lorazepam (38.2%), ibuprofen (18.0%), diazepam (10.2%), metoclopramide (9.9%), and zolpidem (8.5%).

CONCLUSION

Polypharmacy was significantly more frequent among HIV-infected subjects than among HIV-uninfected subjects across all age strata, except for individuals aged ≥ 75 years. Nervous system drugs

followed by gastrointestinal drugs and anti-infectives were the most frequently prescribed co-medication among HIV-infected subjects.

The prevalence of red-flag DDIs was 3.2%. The most frequent involved medications in red-flag DDIs were boosted PIs and boosted INSTI among ARVs, and corticosteroids, statins, and imidazole and triazole derivatives among co-medication.

Prescription of PIMs is highly prevalent in older HIV-infected subjects. Consistent with data in uninfected elderly people, the most frequently observed PIMs were benzodiazepines and nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

1 INTRODUCCIÓN

1.1 VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) Y SIDA

1.1.1 Etiopatogenia

El Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos (EE. UU.) en 1981, donde clínicos en California y Nueva York comunicaron, de forma simultánea, unos pocos casos de enfermedades raras: neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *P. Carinii*), sarcoma de Kaposi y linfadenopatía persistente inexplicada, en pacientes cuya característica común era ser homosexuales (1,2). Casi al mismo tiempo, se publicaron las primeras descripciones detalladas de las manifestaciones clínicas y las alteraciones en las pruebas de laboratorio de estos primeros pacientes en donde quedó de manifiesto que tenían en común un déficit en la inmunidad celular con una disminución muy importante en la cifra de linfocitos T CD4+ circulantes (3–5).

Pocos años más tarde, tres grupos de investigadores: uno en Francia (6) y dos en EE. UU. (7,8) comunicaron la identificación del virus responsable del SIDA, hallazgo que motivó que el grupo francés recibiera el Premio Nobel de Medicina en 2008.

En España el primer caso de SIDA se observó en 1981. A partir de mediados de los 80, el aumento en el número de casos fue exponencial sobre todo en hombres y mujeres que se habían infectado por compartir material para la inyección de drogas por vía parenteral y, en menor medida, hombres que mantenían relaciones homosexuales.

Durante los años ochenta y la primera mitad de los años noventa, con un tratamiento antirretroviral (TAR) todavía insuficiente, la morbimortalidad por SIDA era muy elevada debido principalmente a las enfermedades oportunistas (infecciones y tumores) las cuales definen al SIDA desde el punto de vista clínico (9,10). En aquellos años, las principales intervenciones que se realizaban en las personas con VIH (PC-VIH) para mejora y prolongar la vida eran la prevención y tratamiento de estas infecciones (11), así como la asistencia por profesionales con experiencia en SIDA (12).

Actualmente, la infección por VIH es principalmente una enfermedad de transmisión sexual, aunque también puede transmitirse por vía parenteral (uso de drogas por vía parenteral, transfusión de sangre, hemoderivados, trasplante de órganos y tejidos) o materno fetal (principalmente en el parto o a través de la lactancia materna).

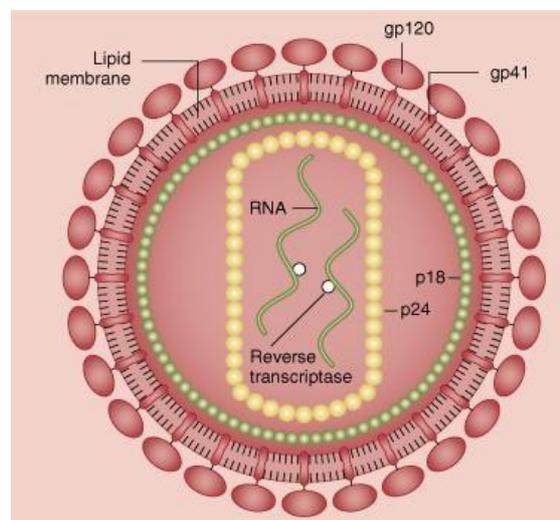
El VIH es un virus ARN que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae), dentro de la subfamilia lentivirus, la cuál se caracteriza por poseer la enzima transcriptasa inversa que se encarga de sintetizar ADN a partir del ARN viral. La característica más importante del VIH es la destrucción del sistema inmune pero también origina manifestaciones neurológicas y tumorales debido a su doble tropismo: infección de células de la estirpe macrófaga y tropismo especial por los linfocitos CD4.

Hay dos tipos de virus de la inmunodeficiencia humana: el VIH-1 identificado en 1983 y VIH-2 identificado tres años después en pacientes procedentes de África Occidental (13). El VIH-1 es el más frecuente en todo el mundo y causante de la actual pandemia. El VIH-2 menos patógeno, con baja transmisión, menos extendido y que causa SIDA en bajo porcentaje, es prevalente en África Central y Occidental. En 1999, se demostró que la infección por el VIH-1 en el hombre era zoonótica y que tenía su origen en algunas especies de chimpancés (14).

El virión del VIH tiene estructura esférica y está formada por tres capas (15) (Figura 1):

- 1) Capa externa o envoltura: es una membrana lipídica derivada de la célula huésped donde se inserta la glicoproteína de superficie gp120 encargada de la interacción con el receptor CD4 y los correceptores CCR5 o CXCR4, y la glicoproteína transmembrana gp41 que sirve de anclaje de gp120 y permite la fusión de la membrana viral y celular. Debajo de esta capa hay una proteína matriz esférica.
- 2) Cápside icosaédrica: contiene la proteína p24 del core.
- 3) Capa interna o nucleoide: contiene el genoma viral compuesto por 2 hebras de ARN monocatenario de polaridad positiva, enzimas (proteasa, integrasa y transcriptasa inversa), 3 grupos de genes (estructurales, reguladores y accesorios).

Figura 1. Estructura del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1)

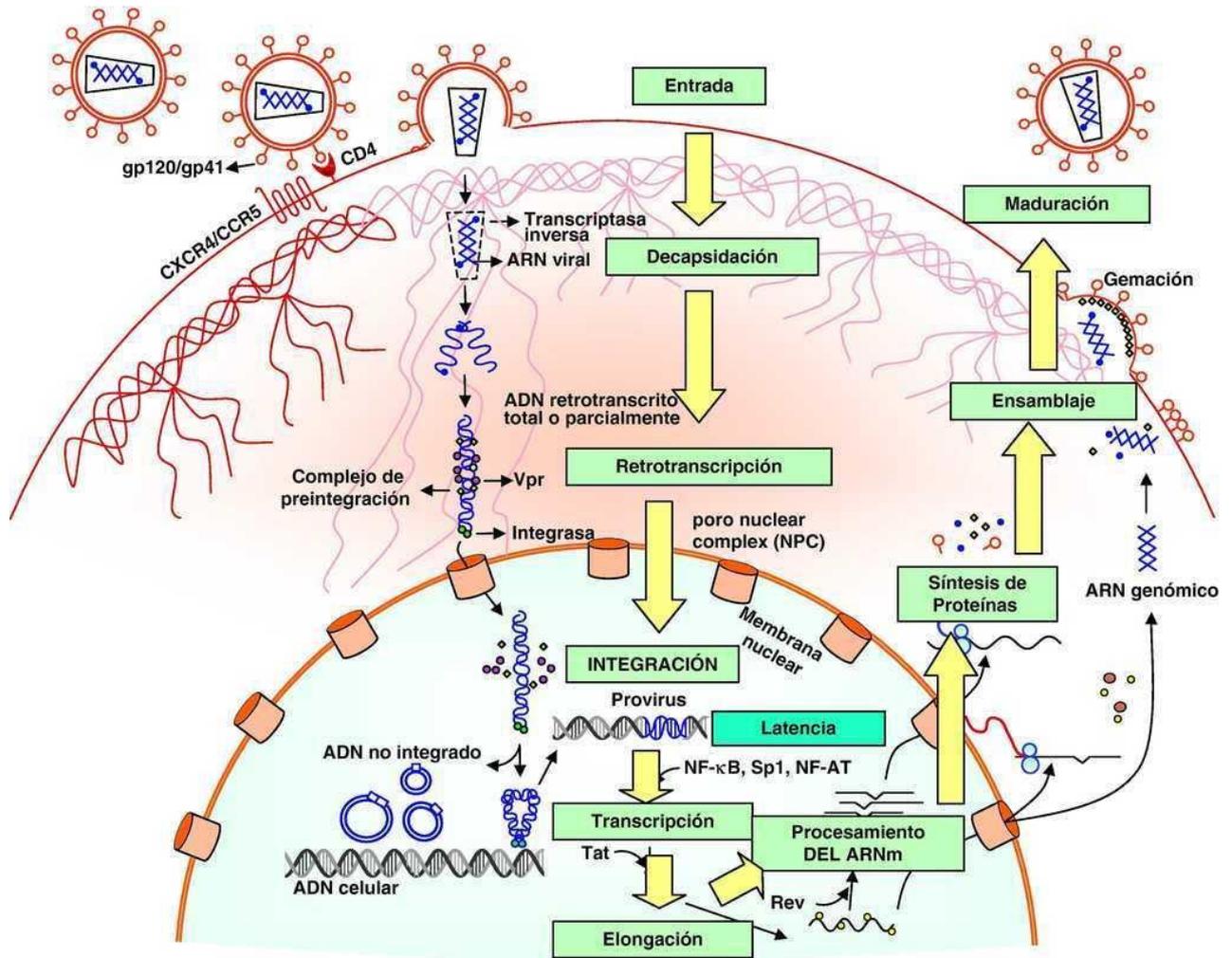


Fuente: Harrison. Principios de Medicina Interna, 20ª Edición, 2018. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y trastornos relacionados.

La característica principal del virus VIH es la síntesis de ADN a partir del ARN viral gracias a la actividad del enzima transcriptasa inversa. El ciclo biológico del VIH (Figura 2) comienza con la unión del virión al receptor CD4+ de los linfocitos T mediante la proteína de la superficie gp120, lo que provoca un cambio conformacional que permite la interacción con los correceptores virales CCR5 y/o CXCR4. Esta interacción provoca un cambio en gp41 induciendo la fusión de la envuelta viral con la membrana celular (internalización). Tras la penetración del virus se produce la liberación del genoma viral iniciándose la retrotranscripción en el citoplasma celular por la *transcriptasa inversa* que convierte el ARN monocatenario en ADN bicatenario. Una vez sintetizado, el ADN proviral se acopla a una serie de factores y es transportado al núcleo, donde mediante la *integrasa* viral tendrá lugar la integración del ADN del VIH en el genoma de la célula hospedadora (16).

A partir del estado de integración, el provirus puede seguir un comportamiento variable: permanecer latente, replicarse de forma controlada o experimentar una replicación masiva con el consiguiente efecto citopático sobre la célula infectada. La activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales (17). La iniciación de la transcripción del genoma viral depende de la activación de los linfocitos infectados. Una vez iniciada la síntesis del ARN viral, se produce la elongación completa del ARN mensajero que debe ser transportado al citoplasma y procesado en ARNs de distintos tamaños. Las proteínas virales sintetizadas se procesan postraduccionalmente antes de ensamblarse en las partículas virales maduras (participación de proteínas virales y *proteasa*). Posteriormente el nucleoide se desplaza a la membrana celular donde se recubre de la membrana lipídica y es liberado por gemación (16).

Figura 2. Ciclo biológico del virus de la inmunodeficiencia humana

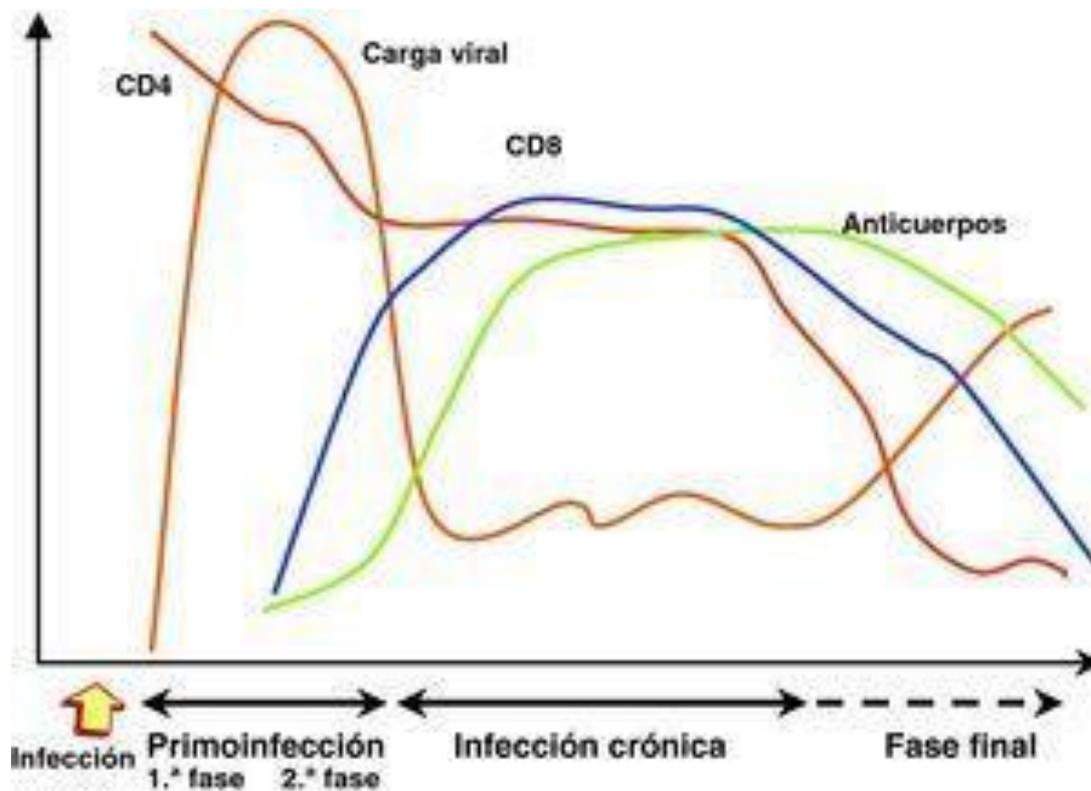


Fuente: *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):216–2

De forma habitual, la evolución de la infección por VIH es de desarrollo lento. Durante varios años, el virus va destruyendo las células del sistema inmunológico, en este periodo no hay síntomas concretos que indiquen la presencia del virus. Una vez que el VIH penetra en el organismo, si la persona no recibe tratamiento antirretroviral, la infección evolucionará y empeorará con el transcurso del tiempo.

La infección por VIH presenta varias fases (Figura 3):

- a) Fase precoz o primoinfección: Infección aguda por el VIH → es la fase inicial de infección por VIH. Suele manifestarse de 2-10 semanas después de que una persona haya contraído el virus. Durante esta fase, el paciente puede estar asintomático o tener un cuadro agudo similar a la mononucleosis (cuadro pseudogripal inespecífico con síntomas como fiebre, dolor de cabeza, aumento del tamaño de los ganglios y erupción cutánea.) En esta fase, el VIH se replica rápidamente y se propaga por todo el organismo (elevada viremia y no se detectan anticuerpos). Al cabo de días o semanas ceden los síntomas espontáneamente y se pasa a la siguiente fase. La transmisión del VIH puede ocurrir en cualquier fase de la infección, pero el riesgo es mayor durante esta fase aguda.
- b) Fase intermedia: Infección crónica por el VIH → fase también llamada infección asintomática por VIH o fase de latencia clínica. Durante esta fase de la enfermedad, el VIH sigue replicándose, pero hay una disminución de la viremia (mayor carga viral en órganos linfoides que circulante, lo que provoca como síntoma el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos), presencia de anticuerpos y niveles de CD4 normales. Los linfocitos CD4 son destruidos por el virus, pero el organismo tiene capacidad para reponerlos, por lo que se puede permanecer años sin tener manifestaciones de la infección. Sin tratamiento, la infección crónica habitualmente evoluciona a SIDA, entre 10-12 años desde la adquisición del virus.
- c) Fase avanzada: SIDA → es la fase final de la infección por VIH. Se produce una disminución progresiva de CD4 por la destrucción del sistema inmunitario por el virus y aparición de infecciones oportunistas y neoplasias.

Figura 3. Fases de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana

Fuente: *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(3):216–226

El SIDA se define como un conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la inmunodeficiencia secundaria a la infección por VIH, y es la expresión final de la enfermedad.

El *Center for Diseases Control* (CDC) estableció en 1993 una clasificación para adolescentes y adultos con infección por VIH que establece varios grupos según el grado de progresión a SIDA (18). Se establecen tres categorías clínicas (A, B, C) asociadas a la infección por el virus y tres categorías inmunológicas (1, 2, 3) según la cifra de los linfocitos T CD4+, de forma que al combinarse proporcionan nueve categorías mutuamente excluyentes y que dan una idea del avance de la enfermedad (Tabla 1). Se considera que un paciente tiene SIDA cuando está en una categoría C o 3, es decir: C1, C2, C3, A3 ó B3.

Tabla 1. Clasificación del CDC de la infección VIH. Criterios SIDA

Categorías Inmunológicas	Categorías Clínicas		
	A Asintomático, VIH agudo o LPG	B Sintomatología no A o C	C* Síntomas indicadores SIDA
1. ≥ 500 CD4/ μ l o CD4 $\geq 28\%$	A1	B1	C1
2. 200-499 CD4/ μ l o CD4 14-28%	A2	B2	C2
3*. < 200 CD4/ μ l o CD4 $< 14\%$	A3	B3	C3

*Definición de SIDA; LPG, linfadenopatía persistente generalizada.

Según la clasificación realizada por el CDC se establecen tres categorías clínicas de la infección por VIH(19) (Figura 4):

- Categoría A-Infección aguda asintomática o linfadenopatía persistente generalizada (LPG): se aplica a la infección aguda por VIH (primaria) y a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatía persistente generalizada.
- Categoría B-Infección sintomática no A no C: se aplica a los pacientes que presentan o han presentado síntomas o enfermedades relacionadas con la infección por el VIH, no pertenecientes a la categoría C y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular (por ejemplo: candidiasis orofaríngea o mugüet, candidiasis vulvovaginal, herpes zóster, púrpura trombocitopénica idiopática), o 2) cuadros cuya evolución clínica o tratamiento, a criterio clínico, están complicados por la infección por el VIH.
- Categoría C-Enfermedades incluidas en la definición de SIDA de los CDC: se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de SIDA de la OMS, cuando el paciente tiene una infección por VIH bien demostrada y no existen otras causas de inmunodeficiencia que puedan explicarlas. Son procesos infecciosos oportunistas, neoplasias o cuadros neurológicos degenerativos, cuya presencia define SIDA en el paciente VIH positivo.

Figura 4. Categorías clínicas según el CDC

Categorías clínicas		
A	B	C
<ul style="list-style-type: none"> • Infección VIH asintomática. • Linfadenopatía generalizada persistente. • Enfermedad VIH aguda o primaria. 	<ul style="list-style-type: none"> • Angiomatosis bacilar. • Candidiasis vulvo-vaginal, o candidiasis oral resistente al tratamiento. • Displasia de cérvix uterino o carcinoma de cérvix no invasivo. • Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). • Fiebre menor a 38,5°C o diarrea, de más de un mes de duración. • Herpes zoster (más de un episodio, o un episodio con afección de más de un dermatoma). • Leucoplasia oral vellosa. • Neuropatía periférica. • Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). 	<p>Bacterianas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Septicemia por <i>Salmonella</i> recurrente. • Infección por <i>Mycobacterium avium</i>. • Infecciones por micobacterias atípicas. • Víricas • Infección por citomegalovirus (retinitis o diseminada). • Infección por el virus del herpes simple (VHS tipos 1 y 2), puede ser crónica o en forma de bronquitis, neumonitis o esofagitis. <p>Hongos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis. • Candidiasis, tanto diseminada como del esófago, tráquea o pulmones. • Coccidioidomicosis, extrapulmonar o diseminada. • Criptococosis extrapulmonar. • Histoplasmosis, ya sea diseminada o extrapulmonar. <p>Protozoos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>. • Toxoplasmosis neurológica • Criptosporidiosis intestinal crónica. • Isosporiasis intestinal crónica. <p>Procesos crónicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronquitis y neumonía. <p>Procesos asociados directamente con el VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia relacionada con el VIH (encefalopatía por VIH). • Leucoencefalopatía multifocal progresiva. • Síndrome de desgaste o wasting syndrome. <p>Tumores</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma de Kaposi. • Linfoma de Burkitt. • Otros linfomas no-Hodgkin, especialmente linfoma inmunoblástico, linfoma cerebral primario o linfoma de células B. • Carcinoma invasivo de cérvix.

Fuente: Documento informativo sobre la infección por el VIH. GeSIDA/SEISIDA. Año 2017.

1.1.2 Diagnóstico y seguimiento

Antes de que el VIH fuera identificado ya se habían postulado posibles mecanismos de transmisión del agente etiológico y poco después de su identificación se dispuso de pruebas serológicas comercializadas para su detección (20,21). Este avance científico fue crucial no solo porque permitió que ya en 1985 las transfusiones de sangre y hemoderivados fueran seguras; sino porque hizo posible identificar a los individuos infectados por VIH antes de que hubieran desarrollado eventos definitorios de SIDA.

El diagnóstico de la infección por VIH sólo puede ser establecido de modo definitivo por pruebas de laboratorio mediante un análisis de sangre o saliva, ya que los signos clínicos, aunque sugerentes, son inespecíficos en cualquier estado de la enfermedad.

Las pruebas de laboratorio utilizadas para la detección de la infección por VIH pueden clasificarse en función de que persigan demostrar la presencia de anticuerpos específicos anti-VIH (indirectos) o la presencia del virus o algunos de sus constituyentes (proteínas y ADN) (directos). Estas pruebas permiten detectar la infección por VIH, pero no pueden determinar cuánto tiempo lleva la persona infectada por el VIH, ni si el paciente tiene SIDA.

Métodos Indirectos: el más utilizado como prueba de cribado de la presencia de anticuerpos frente al VIH es el enzimoimmunoanálisis (ELISA). Su sensibilidad es alta pero no así su especificidad por lo que cuando el ELISA es positivo, es necesario realizar una prueba de confirmación. El Western blot o inmunofluorescencia (WB) es la prueba confirmatoria más utilizada, un resultado positivo es una prueba concluyente de la infección por VIH. Ambas pruebas se realizan en muestra de sangre.

En la actualidad existen diversos métodos para la detección rápida de anticuerpos frente el VIH, cuyo resultado se obtiene en menos de 30 minutos, en sangre, suero, plasma, orina o saliva, aunque requieren siempre una confirmación posterior.

Métodos Directos: consisten en el aislamiento por cultivo del virus, o la detección de una de las proteínas especiales del virus (antígeno p24), o la detección de ácido nucleico de VIH (PCR o detección en plasma de ARN viral) mediante técnicas de biología molecular (detección de carga viral). Las pruebas directas son útiles para diagnosticar la infección cuando los resultados del WB son indeterminados. Además, las pruebas de detección de carga viral plasmática (CVP) se emplean para determinar el pronóstico y evaluar la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.

En el seguimiento del VIH la cifra de linfocitos T CD4+ y la carga viral plasmática (CVP), junto con la evolución clínica, constituyen los mejores marcadores pronósticos del curso de la enfermedad cuando se valoran de forma conjunta.

La cifra de linfocitos CD4+ es fundamental como indicador del estado inmunológico. Se utiliza para estadificar la infección por VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad, la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y su eventual discontinuación. Habitualmente se utiliza el recuento absoluto, pero también puede usarse su porcentaje, que es más estable y objetivo, particularmente en pacientes con leucopenia. Una vez iniciado el TAR los CD4+ se determinarán cada 3-6 meses en pacientes asintomáticos (22). En aquellos pacientes con supresión virológica y que alcanzan una buena reconstitución inmunológica (300-500 linfocitos CD4+ durante al menos dos años), la cifra de linfocitos CD4+ proporciona poca información, por lo que se recomienda su monitorización de forma anual. Las nuevas guías de TAR introducen los linfocitos CD8+ y el cociente CD4/CD8 como marcadores a monitorizar ya que elevaciones persistentes de las cifras de linfocitos CD8+ (>1500/uL) o valores bajos del cociente CD4/CD8 se han asociado a morbimortalidad por complicaciones definitivas y no definitivas de SIDA independientemente de los linfocitos CD4+ (23).

La CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TAR, el fracaso de este, y, por tanto, para tomar decisiones de cambio de tratamiento. Por ello, se debe determinar en la valoración inicial del paciente y antes de iniciar el TAR, para posteriormente monitorizar su respuesta.

El objetivo del TAR es conseguir de forma permanente la supresión viral (CVP<50 copias/mL o indetectable) lo que evita la transmisión del VIH, se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia. Se recomienda hacer una determinación de la CVP a las 4 semanas del inicio del TAR y, posteriormente, cada 3-6 meses, para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia al TAR y refuerzo de esta. En pacientes clínicamente estables con CVP suprimida de forma repetida y cifras de linfocitos CD4+ > 300 células/ μ L este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses. En pacientes con CVP indetectable en los que se modifique el TAR es aconsejable hacer una determinación a las 4-8 semanas del cambio para comprobar que se mantiene la supresión virológica (22,23).

1.1.3 Epidemiología

La pandemia de la infección por VIH ha sido el acontecimiento médico y de salud pública más importante de los últimos cuarenta años y puede ser considerada como uno de los impactos más grandes por agentes infecciosos de la historia de la humanidad (24,25). Desde el comienzo de la epidemia hasta 2018 se estima que alrededor de 75 millones de personas contrajeron la infección por VIH y 32 millones fallecieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA (26).

A nivel mundial, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) estimó que en el año 2018 había en el mundo 37,9 millones (32,7-44,0 millones) de PC-VIH, de las cuales unos 1,7 millones [1,3-2,2 millones] correspondían a niños menores de 15 años. Más del 61 % de las PC-VIH vivían en África Subsahariana. En 2018, 23,3 millones [20,5-24,3 millones] PC-VIH tuvieron acceso al TAR, en comparación con los 7,7 millones [6,8-8,0 millones] del año 2010. Se ha producido un descenso de alrededor del 16% en el número de nuevos diagnósticos desde el año 2010, se calcula que durante 2018 contrajeron la infección 1,7 millones [1,4-2,3 millones] de personas en todo el mundo. Respecto a la mortalidad, esta ha descendido un 33% desde 2010; el número de muertes relacionadas con el SIDA fue de 770.000 (570.000-1,1, millones) de personas en el año 2018 (26).

En Europa Occidental y Central, se estima que en 2018 las PC-VIH eran 2,2 millones (1,9-2,4 millones), aproximadamente el 77% de ellas con acceso al TAR. Se notificaron 68.000 (58.000-77.000) nuevas infecciones por VIH y el número de fallecimientos relacionados con el SIDA fue de 13.000 (9.400-16.000) (26).

En España, se estima que en 2018 había entre 130.000-170.000 PC-VIH (26). En este mismo año, se notificaron 3.244 nuevos diagnósticos de VIH, lo que supone una tasa sin corregir de 6,94/100.000 habitantes, de los cuales 371 se notificaron en la Comunidad de Madrid (CM). El 85,3% eran hombres y la mediana de edad fue de 36 años [(rango intercuartílico (RIC): 29-45)]. La distribución en cuanto al modo de transmisión fue la siguiente: hombres que mantienen sexo con hombres (HSH) (56,4%), heterosexual (26,7%), y personas que se inyectan drogas (PID) (3,2%). El 37,6% de los nuevos diagnósticos de infección VIH se realizó en personas originarias de otros países. El 47,6% presentaron diagnóstico tardío. En el periodo 2009-2018, la tendencia global de nuevos diagnósticos es descendente y varía según el modo de transmisión (27).

Respecto a la notificación de casos de SIDA, en el año 2018 se notificaron 415 casos, lo que supone una tasa sin corregir de 1,2/100.000 habitantes. El 82,9% eran varones, y la mediana de edad al diagnóstico de SIDA fue de 43 años (RIC: 37-51). Del total de casos, el 34,5% se produjeron en hombres y mujeres heterosexuales, el 37,1% en HSH y el 11,6% en PID (27) .

Desde el inicio de la epidemia en España hasta junio de 2019 se han notificado un total de 88.135 casos de SIDA, de los cuales 21.216 se notificaron en la CM. En el periodo 2006-2018, se observa un descenso continuado en casos de transmisión heterosexual y PID, mientras que los casos en HSH se mantienen estables entre 2006-2012 y a partir de ese año descienden. Los casos de SIDA pediátricos y de transmisión materno-infantil disminuyeron drásticamente a partir del año 1996 y en los últimos años se mantienen en niveles muy bajos. La proporción de casos en personas cuyo país de origen es distinto de España ha ido subiendo progresivamente desde el año 1998 hasta alcanzar el 31,8% en 2018. En relación a las enfermedades definitorias de SIDA más frecuentes, en el periodo 2011-2018, han sido la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (28,8%), seguida de la tuberculosis de cualquier localización (20,1%) y de la candidiasis esofágica (12,7%) (27).

Entre 1981 y 2017, se produjeron en España un total de 59.102 fallecimientos por VIH/SIDA, 80,9% en hombres y 19,1% en mujeres. El número de defunciones alcanzó su máximo en el año 1995, con 5.857 muertes. A partir de este año, y gracias a la disponibilidad de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) los fallecimientos experimentaron una disminución muy importante hasta 1998 (descenso del 68%) y desde 1999 este descenso ha sido más lento. En el año 2017, se produjeron un total de 442 fallecimientos por VIH/SIDA (reducción de un 11,2% respecto al año anterior) representando una tasa de mortalidad global de 0,9 por 100.000 habitantes. La edad media de los fallecidos por VIH/SIDA fue de 53,2 años (desviación estándar: 11,2). Según grupos de edad, el 61,1% de los fallecidos se registraron entre los 45-59 años, siendo el grupo de 50 a 54 años donde se produjeron el mayor número de fallecimientos en ambos sexos (28).

1.2 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

1.2.1 Historia del tratamiento antirretroviral

En el año 1987 se publicó el primer ensayo clínico que demostraba la utilidad de un fármaco antirretroviral, la zidovudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN); pero su eficacia era muy limitada y sólo era capaz de aumentar la supervivencia de pacientes con SIDA en unos seis meses (11). A primeros de los años 90, se publicaron los primeros datos de la utilización de nuevos ITIAN (zalcitabina, didanosina, estavudina, lamivudina). En 1994, un ensayo clínico sugirió el beneficio de la biterapia con ITIAN frente a la monoterapia (29). Sin embargo, la auténtica revolución ocurrió en 1996 cuando se comunicaron mejores resultados de supervivencia con una nueva familia de fármacos, los inhibidores de proteasa (IP), en combinación con 2 ITIAN (30). Esto, cambió la estrategia terapéutica orientándola hacia la utilización de combinaciones de fármacos denominándose entonces Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA) o Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) en inglés, para diferenciarlo de los tratamientos antirretrovirales basados exclusivamente en uno o dos ITIAN que resultaban claramente insuficientes. Además, se unió la posibilidad de monitorizar la respuesta terapéutica mediante la CVP, lo que supuso un gran avance y condujo a la reducción las infecciones oportunistas y neoplasias asociadas al SIDA.

La generalización del TARGA tuvo como consecuencia una drástica disminución de la mortalidad por SIDA (31,32). Sin embargo, desde los primeros años se pudo comprobar que estos tratamientos no estaban exentos de problemas entre los que merece la pena resaltar en primer lugar los efectos adversos como por ejemplo los trastornos metabólicos (dislipemia, alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, acidosis láctica y osteopenia) y las alteraciones de la morfología corporal caracterizada por acúmulo de grasa en el abdomen y en la zona dorsocervical junto con una depleción de la misma en cara, nalgas y extremidades (lipoatrofia) (33). También cabe destacar el problema del fracaso virológico que en la época precoz del TARGA (1996-1999) llegó a ser de entre el 20-60% en función de que se tratase de ensayos clínicos o series que reflejaban la práctica clínica real, y que eran debidos por un lado al mal cumplimiento del tratamiento por la utilización de combinaciones de fármacos complejas y tóxicas y por otro lado al tratamiento previo con pautas de tratamientos subóptimos como monoterapia o biterapia con ITIAN (34,35). Gracias a la síntesis ininterrumpida de nuevos fármacos, pertenecientes a distintas familias, se ha hecho posible que actualmente las pautas de tratamiento antirretroviral sean mucho más sencillas, tolerables y con menos efectos adversos y también que permitan tratar con éxito a la mayor parte de los pacientes en situación de fracaso virológico.

El TARGA consigue reducir drásticamente el nivel de actividad del virus y, por tanto, la cantidad de virus en sangre y dentro de las células, permitiendo la recuperación inmune y evitando o retrasando todo lo posible la aparición del SIDA. Además, también reduce la cantidad de virus presente en otros fluidos del cuerpo (semen, flujo vaginal y leche materna), disminuyendo el riesgo de transmisión.

El beneficio del TARGA es tanto más prolongado cuanto más pronunciada es la supresión de la CVP y por mayor espacio de tiempo, disminuyendo la mortalidad asociada al VIH y alcanzándose una expectativa de vida en las personas infectadas similares a la de las personas sin VIH (36).

Los principales problemas del TARGA son: los efectos secundarios (numerosos y que condicionan su utilización, determinando en muchas ocasiones los cambios de tratamiento) y las interacciones farmacológicas.

Existen varios organismos internacionales y de diferentes países que editan de forma anual o semestral guías clínicas para el tratamiento de la infección por VIH en adultos, adolescentes y niños. Las de mayor prestigio son las siguientes: *U.S. Department of Health and Human Services (DHHS) (37)*, *Internacional AIDS Society (IAS-USA) (38,39)*, *European AIDS Clinical Society (EACS) (40,41)* y *British HIV Association (BHIVA) (42)*.

En España, el Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA) es el organismo encargado de editar estas directrices en colaboración con el Plan Nacional sobre el SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo. Dichas recomendaciones incluyen las últimas evidencias científicas en el manejo del VIH y otros aspectos (tratamiento, efectos adversos, adherencia, etc.) (22,23).

Dado que en la actualidad todos los tratamientos antirretrovirales pueden considerarse de “*gran o alta actividad*”, nos referiremos a ellos como TAR.

1.2.2 Criterios de inicio del tratamiento antirretroviral

Los objetivos del TAR son conseguir la supresión duradera y profunda de la CVP, restablecer y conservar la función inmunológica, reducir la morbilidad asociada a la replicación viral y limitar el efecto nocivo sobre posibles comorbilidades asociadas, aumentar la supervivencia y prevenir la transmisión del VIH. En general, el TAR debe iniciarse tan pronto como sea posible, pero es importante la valoración individualizada del momento de inicio y de los FAR que van a formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. La situación clínica del paciente, junto con su predisposición y motivación son factores críticos a la hora de decidir cuando iniciar el TAR.

El rápido inicio del TAR es particularmente importante en pacientes con infecciones definitorias de SIDA, infección aguda por VIH y personas embarazadas; el retraso del TAR en estas subpoblaciones se ha asociado con altos riesgos de morbilidad, mortalidad y transmisión del VIH.

Las últimas guías clínicas (23,37,39,41) indican que el TAR debe iniciarse en todos los PC-VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos T CD4+. Dicha recomendación está basada en dos grandes ensayos clínicos aleatorizados (43–45), en varios subanálisis de ensayos clínicos (46,47) y en diferentes estudios observacionales (48–52).

El ensayo clínico aleatorizado e internacional START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy*) (43), en el que participaron centros de 35 países, fue diseñado para determinar los riesgos y beneficios del inicio inmediato del TAR en PC-VIH con una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ μ L frente a diferir el inicio del TAR hasta que la cifra de linfocitos CD4+ fuera inferior a 350 células/ μ L.

En el estudio se incluyeron 4.685 pacientes adultos (> 18 años) infectados por el VIH que presentaban una cifra de linfocitos CD4+ confirmada superior a 500 células/ μ L, con un seguimiento medio de 3 años. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a iniciar TAR de forma inmediata (grupo de inicio temprano: 2.326 pacientes) o a diferirlo hasta que la cifra de linfocitos CD4+ fuera < 350 células/ μ L o hasta desarrollar una indicación clínica para el TAR (grupo de inicio diferido: 2.359 pacientes). La mediana de linfocitos CD4+ basal fue de 651 células/ μ L y la mediana de CVP de 12.759 copias/mL. A resaltar que en el grupo de tratamiento diferido un 48% (1.134) de los pacientes iniciaron el TAR durante el estudio y que lo hicieron con una mediana de linfocitos CD4+ de 408 células/ μ L, una cifra superior a la indicada en el protocolo del estudio. En algo más de dos tercios de estos pacientes (69%) no había ocurrido ningún evento clínico y la justificación del inicio fue el deseo del paciente o criterio del investigador.

La variable de evaluación principal del estudio fue la proporción de pacientes que presentaban un evento definitorio de SIDA, un evento grave no asociado a SIDA o muerte por cualquier causa. Este criterio se produjo en el 1,8% (42) de los pacientes del grupo de inicio temprano y en el 4,1% (96)

pacientes del grupo de inicio diferido con una reducción del riesgo del 57% (IC95%: 38-70%). Respecto a los eventos graves relacionados con SIDA se observó una reducción del riesgo del 72% (IC95%: 50-85%) en el grupo de inicio temprano, principalmente tuberculosis (TB), sarcoma de Kaposi y neoplasias malignas; mientras que la reducción del riesgo observada en los eventos graves no relacionados con SIDA fue del 39% (IC95%: 3-62%). En el grupo de inicio temprano, se observó una reducción del riesgo de cualquier neoplasia (asociada o no con SIDA) del 64% (IC95%: 34-81%). Estos efectos del inicio temprano del TAR se observaron a pesar de que más pacientes del grupo de inicio diferido de los inicialmente previstos comenzaron TAR con cifras de linfocitos CD4+ > 350 células/ μ L. En relación con muerte por cualquier causa, el número de fallecidos en el grupo de inicio temprano fue cuantitativamente menor que en el grupo de inicio diferido (12 [0,5%] frente a 21 [0,9%]), sin conclusiones al respecto dado el bajo número de eventos. El 61% (20) de muertes fueron atribuibles a causas distintas al SIDA, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal, enfermedad hepática o cáncer. La mayoría de los eventos (68%) ocurrieron en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ > 500 células/ μ L, lo que refuerza la recomendación de iniciar TAR independientemente de la cifra de linfocitos CD4+.

Un subanálisis del estudio START, en el que se clasifica a los pacientes en tres subgrupos en función de la duración de la infección por VIH (\leq 6 meses, 6-24 meses y \geq 24 meses), mostró que las diferencias en la recuperación de la cifra de linfocitos CD4+ entre el grupo de TAR de inicio temprano y el de inicio diferido a lo largo del seguimiento fue significativamente mayor en el subgrupo de infección reciente (\leq 6 meses) respecto al resto de subgrupos con mayor tiempo de infección. En el grupo de TAR de inicio diferido, la disminución de linfocitos CD4+ por debajo de 350 células/ μ L o progresión a SIDA fue mayor en el subgrupo de infección reciente (44).

El ensayo clínico TEMPRANO (45) tiene un diseño factorial de dos por dos y fue llevado a cabo en Costa de Marfil. Se incluyeron 2.056 pacientes adultos (> 18 años) infectados por el VIH que presentaban una cifra de linfocitos CD4+ < 800 células/ μ L, que fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos de tratamiento: TAR de inicio temprano (515 pacientes), TAR de inicio temprano más terapia preventiva con isoniazida de 6 meses (518 pacientes), TAR de inicio diferido (511 pacientes) y TAR de inicio diferido más terapia preventiva con isoniazida (512 pacientes). En el grupo de TAR diferido, el inicio del tratamiento se realizaba de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigentes. La variable de evaluación principal del estudio fue el desarrollo de SIDA, de neoplasias malignas no asociadas a SIDA, de enfermedad bacteria invasiva o muerte por cualquier causa en un periodo de 30 meses.

La mediana de linfocitos CD4+ basal fue de 460 células/ μ L, y el 41% (849) de los pacientes tenían un recuento de CD4+ basal superior a 500 células/ μ L. El TAR de inicio temprano se asoció con una reducción del riesgo de los eventos de la variable principal del 44% (IC95%: 24-59%). Al analizar por separado los pacientes con cifras de linfocitos CD4+ basales > 500 células/ μ L, el inicio temprano del TAR se asoció a una reducción del riesgo de presentar eventos principales del 44% (IC95%: 6-67%) en los siguientes 30 meses, a pesar de que durante el estudio en el grupo de inicio diferido del TAR el 41% de los pacientes asignados iniciaron TAR igualmente y la mediana de linfocitos CD4+ no fue < 500 células/ μ L en ningún momento del seguimiento. De forma similar al estudio START, la mayoría de los eventos en el grupo de TAR de inicio diferido se produjeron con cifras de linfocitos CD4+ > 500 células/ μ L.

El subanálisis del ensayo clínico SMART (*Strategies for Management of Antiretroviral Therapy*) (46), siguió durante 18 meses a un total de 477 pacientes, observando que los pacientes que iniciaron TAR con cifras de linfocitos CD4+ > 350 células/ μ L (TAR temprano, n=228) presentaron menos eventos graves relacionados o no a SIDA que los pacientes que iniciaron TAR con cifras de linfocitos CD4+ < 250 células/ μ L (TAR diferido, n=249). Este subanálisis, representó la primera evidencia sustancial a partir de un ensayo clínico aleatorizado en relación con este tema, que posteriormente fue estudiado en detalle mediante los dos grandes ensayos clínicos anteriormente mencionados.

El estudio HPTN 052 (*HIV Prevention Trials Network*) (47) asignó aleatoriamente a 1.763 parejas serodiscordantes en dos grupos de tratamiento con una media de seguimiento de 5,5 años. Un grupo de TAR temprano (n= 886) que iniciaba TAR con cifras de linfocitos CD4+ entre 350-550 células/ μ L y un grupo de TAR diferido (n=887) que iniciaba TAR con cifras de linfocitos CD4+ < 250 células/ μ L o desarrollo de enfermedad definitoria de SIDA. El estudio observó que iniciar el TAR de forma temprana disminuye el riesgo de progresión clínica, aunque no de la mortalidad, respecto al grupo de inicio de TAR diferido. Además, el TAR temprano se asoció con una reducción del riesgo de infección VIH relacionada con la pareja sexual del 93% (IC95%: 78-98%) respecto al TAR diferido; y no se observaron infecciones vinculadas cuando la infección VIH fue suprimida de manera estable por el TAR. Estos últimos hallazgos, van en línea con otro objetivo del TAR que es reducir el riesgo de transmisión del VIH a las parejas sexuales y a los recién nacidos de personas VIH. Se ha demostrado que el inicio del TAR se asocia tanto con una reducción de la viremia como un menor riesgo de transmisión VIH y reducción de nuevas infecciones a las parejas sexuales (47,53–56) y a la prevención de la transmisión vertical (57,58), ya que CVP elevadas son un importante factor de riesgo en la transmisión del VIH.

Varios estudios observacionales también ponen de manifiesto una mayor morbimortalidad por causas no relacionadas con el SIDA en pacientes asintomáticos con cifras de linfocitos CD4+ < 350 células/ μ L. Así, en el estudio de la *Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration* (48) el retraso del inicio de

TAR hasta cifras de linfocitos CD4+ entre 251-350 células/ μ L se asoció a mayores tasas de SIDA y/o muerte que el inicio de TAR con cifras de linfocitos CD4+ entre 351-450 células/ μ L. Este inicio de TAR diferido también se asoció a porcentajes de mortalidad más altas, pero con un efecto menos marcado que sobre SIDA y muerte. En la cohorte *HIV-CAUSAL Collaboration* (49) el retraso en el inicio del TAR a cifras de linfocitos CD4+ < 350 células/ μ L se asoció a un aumento del riesgo de progresión a SIDA o muerte en comparación con iniciar TAR con cifras de linfocitos CD4+ entre 350 y 500 células/ μ L. En el estudio de la *CASCADE Collaboration* (51) iniciar el TAR en cifras de linfocitos CD4+ entre 350 y 500 células/ μ L redujo el riesgo de mortalidad en comparación con los pacientes que iniciaron con cifras de linfocitos CD4+ < 350 células/ μ L; respecto a diferir el TAR, el inicio con cifras de linfocitos CD4+ < 500 células/ μ L se asoció con una progresión más lenta de la enfermedad, sin embargo, no se observó ningún beneficio para cifras de linfocitos CD4+ entre 500 y 799 células/ μ L. Por el contrario, en la cohorte *NA-ACCORD* (52) se observó un aumento del riesgo de muerte en los pacientes del grupo de inicio diferido (linfocitos CD4+ < 500 células/ μ L) en comparación con los que lo inician de forma precoz. Todos estos estudios apoyan la recomendación de iniciar el TAR de forma temprana, es decir, lo antes posible incluso en pacientes con cifras de linfocitos CD4+ > 500 células/ μ L o infección reciente. La estrategia de inicio rápido del TAR está respaldada por varios ensayos clínicos realizados en países con recursos económicos limitados (59–62), los cuales han mostrado que iniciar rápidamente el TAR (mismo día o en la primera semana del diagnóstico) conduce a la mejora de la supresión virológica y a un mantenimiento de los pacientes en la asistencia; y por varios estudios observacionales en diferentes ciudades de países con mayores recursos económicos y grandes diferencias en la estructura socio-sanitaria (63–67), los cuales sugieren la factibilidad del inicio rápido del TAR y su potencial mejora de los resultados clínicos al conseguir un control virológico más rápido.

Por otra parte, se ha demostrado que el inicio del TAR y por tanto, el incremento de la población tratada se relaciona con menor transmisión del VIH y reducción de nuevas infecciones (47,68–71), lo que además podría tener implicaciones en la salud pública.

Por todo ello, se recomienda iniciar el TAR en todos los PC-VIH, evitando demoras innecesarias y favoreciendo el inicio del tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico. Esta recomendación cobra mayor fuerza en aquellos grupos de pacientes con un mayor riesgo de progresión, como los que presentan CVP superior a 50.000 copias/mL, cociente CD4/CD8 inferior a 0,5, edad igual o mayor a 50 años (72), pacientes con comorbilidades cuya progresión se ve facilitada por la propia infección por VIH como: cirrosis hepática, hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC), existencia de riesgo cardiovascular (RCV) elevado, tumores no relacionados con el SIDA y los trastornos neurocognitivos, así como en mujeres embarazadas, en la coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) o las parejas serodiscordantes que deseen disminuir al máximo el riesgo de transmisión del VIH.

Se consideran una excepción los PC-VIH que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR, a estas personas se les denomina controladores de élite (73,74). En este caso no existe información suficiente que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación de tratamiento al respecto (22,23).

1.2.3 Composición del tratamiento antirretroviral

Las pautas recomendadas para el tratamiento inicial de la infección por el VIH en el momento actual consisten en una combinación de dos o tres fármacos, según recogen las guías clínicas de TAR en PC-VIH tanto a nivel internacional como nacional (23,37,39,41).

Las pautas triples deben incluir dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido (ITIAN) asociados a un inhibidor de la integrasa (INI), a un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN), o a un inhibidor de la proteasa potenciado (IP/p). La única pauta doble recomendada en el momento actual como TAR de inicio consiste en la combinación de un ITIAN [lamivudina (3TC)] y un INI [dolutegravir (DTG)]. Con estas combinaciones de tratamiento se puede conseguir una CVP < 50 copias/mL en más del 85% de los casos a las 48 semanas de tratamiento.

En la actualidad existen siete familias de FAR para el tratamiento de la infección por VIH que se diferencian por su mecanismo de acción. Además, dos fármacos se utilizan como potenciadores farmacocinéticos para mejorar los perfiles de los IP y un INI. Los FAR disponibles se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Fármacos antirretrovirales disponibles

ITIAN	ITINN	IP	INI
Zidovudina (ZDV)	Efavirez (EFV)	Atazanavir (ATV)	Raltegravir (RAL)
Didanosina (ddI)	Etravirina (ETR)	Darunavir (DRV)	Elvitegravir (EVG)
Estavudina (d4T)	Nevirapina (NVP)	Lopinavir (LPV)	Dolutegravir (DTG)
Lamivudina (3TC)	Rilpivirina (RPV)	Fosamprenavir (FPV)	Bictegravir (BIC)
Emtricitabina (FTC)	Doravirina (DOR)	Saquinavir (SQV)	
Abacavir (ABC)		Tipranavir (TPV)	
Tenofovir (TFV)		Ritonavir (RTV)	
Inhibidores de la fusión	Antagonistas del correceptor CCR5	Potenciadores	Anticuerpos monoclonales
Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MVC)	Ritonavir (RTV) Cobicistat (COBI)	Ibalizumab*

*Aprobado por la FDA (marzo 2018) y la EMA (julio de 2019). No disponible en España.

1.2.3.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido

Esta familia de FAR tiene una estructura similar a los nucleósidos del ADN viral por lo que compiten por el sitio de unión a la transcriptasa inversa (TI). Necesitan ser activados mediante la incorporación de 2 o 3 moléculas de fosfato por las enzimas celulares para ejercer su acción inhibitoria, que es doble: 1) inhibición competitiva de la TI impidiendo el paso de ARN a ADN viral y 2) terminadores de cadena, ya que al carecer del grupo-OH en la posición 3' impiden la elongación del ADN complementario vírico.

En España están comercializados seis ITIAN: ZDV, ddl, d4T, 3TC, FTC y ABC, y también se dispone de un análogo de nucleótido (TFV). Además, existen comercializadas varias asociaciones de ITIAN en preparados coformulados: 3TC/ZDV, ABC/3TC, TDF/FTC, ABC/3TC/ZDV, TAF/FTC y 3TC/TDF. Todos los ITIAN son activos frente al VHI-1 y VIH-2 y algunos de ellos también frente VHB (3TC, FTC y TFV).

El TFV está comercializado en dos formulaciones diferentes: tenofovir disoproxilo fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF), que, a su vez, presentan características distintas. TDF requiere dosis más elevadas (245 mg) y se ha relacionado con descenso del colesterol total y LDL, aunque cuando se valora el cociente colesterol total/HDL no hay diferencias entre ambos fármacos (75). Respecto a su perfil de seguridad, el TDF induce nefrotoxicidad ligado a su mecanismo de eliminación, ya que se elimina inalterado en la orina mediante una combinación de filtración glomerular y secreción tubular proximal. La toxicidad renal puede producir lesión renal aguda, enfermedad renal crónica y características de lesión tubular proximal, incluido el síndrome de Fanconi, hipofosfatemia aislada y disminución de la densidad mineral ósea (76). Un metanálisis de ensayos clínicos que compara TDF frente a TAF muestra que las diferencias en la toxicidad renal u ósea aumentan cuando se utilizan pautas que incluyen potenciadores farmacocinéticos (RTV o COBI) (77). TDF no está indicado su uso en pacientes con filtrado glomerular < 50 ml/min.

TAF requiere dosis menores (10 mg/día cuando se utiliza en combinación con FAR potenciados con RTV o COBI y 25 mg con el resto de FAR), siendo sus concentraciones plasmáticas un 90% menores dado que se concentra selectivamente como fármaco activo (TFV-difosfato) en las células diana. Respecto al perfil de seguridad, TAF se ha relacionado con una menor toxicidad renal y menor reducción de la mineralización ósea que TDF (75,78). Puede utilizarse en pacientes con filtrados glomerulares > 30 ml/min.

A diferencia de TDF, TAF se ha asociado a un mayor incremento de peso al comparar ambos fármacos. En el ensayo clínico *ADVANCE*, realizado en Sudáfrica con un seguimiento de 96 semanas que comparó la combinación de triple terapia de FTC y DTG más cualquiera de los dos TFV (TDF o TAF) frente a la combinación TDF/FTC/EFV, el tratamiento con TAF se asoció con un mayor incremento de peso que el tratamiento con TDF (78). En una revisión de varios ensayos clínicos con pautas de TAR de inicio, TAF

se asoció con un mayor aumento de peso que pautas con TDF u otros ITAN como ABC o ZDV (79). En la actualidad se desconoce el mecanismo por el que TAF puede contribuir a una mayor ganancia de peso y sus repercusiones clínicas, sin embargo, se han identificado otros factores que también se asocian con aumento de peso tras el inicio del TAR como son: cifras de linfocitos CD4+ < 200 células/ μ L, CVP alta (> 100.000 copias/ml), sexo femenino, raza negra, el tratamiento con INI (principalmente DTG y BIC) (78,79).

En relación con sus características farmacológicas, los ITIAN tiene buena disponibilidad oral (sólo ddl debe administrarse separado de alimentos), con semivida plasmática corta y semivida intracelular larga. En general, requieren ajuste de dosis en insuficiencia renal, a excepción de ABC que se metaboliza por glucuronidación hepática, sus resistencias se deben a mutaciones puntuales en el gen de la TI y tienen pocas interacciones farmacológicas.

Los efectos adversos que provocan se deben principalmente a la toxicidad mitocondrial dosis-dependiente por inhibición de DNA polimerasa-gamma que produce una disminución de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Entre los posibles efectos adversos destacan: acidosis láctica (común a todos los FAR de la familia y asociada a la toxicidad mitocondrial), neuropatía periférica (d4T y ddl), pancreatitis aguda (ddl), mielotoxicidad (ZDV), toxicidad tubular renal (TDF), reacción de hipersensibilidad grave (ABC, pacientes con HLA-B*5701 positivo).

Se consideran como combinaciones de ITIAN de elección las formadas por FTC/TAF y por ABC/3TC. La utilización de TDF puede considerarse una alternativa a TAF en pautas que no incluyan un potenciador (RTV o COBI), siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de la densidad mineral ósea, y no existan otros factores que aumenten el riesgo de desarrollarlas.

La mayor toxicidad relacionada con el uso de ZDV, ddl y 4dT no permite recomendar su uso en ninguna pauta de inicio.

1.2.3.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido

Esta familia de FAR es estructuralmente heterogénea, inhiben a la TI de forma no competitiva y no necesitan activación intracelular. Son activos frente al VIH-1, pero no frente al VIH-2.

En España están comercializados cinco ITINN: EFV, ETR, NVP, RPV y DOR. Además, existen comercializadas varias asociaciones con ITIAN: FTC/TDF/EFV, FTC/TDF/RPV, FTC/TAF/RPV, y una, 3TC/FTC/DOR, aprobada pero no comercializada. También hay disponible una asociación con INI: RPV/DTG.

En relación con sus características farmacológicas, los ITINN tienen una elevada biodisponibilidad y semividas muy largas. Excepto la RPV, el resto son inductores de algunas isoenzimas del citocromo P450 por lo que pueden interactuar con otros fármacos que se metabolizan por la misma vía. Las resistencias, son de rápida aparición y con efecto cruzado a todos los fármacos de la familia (baja barrera genética).

No inhiben la DNA polimerasa por lo que no producen toxicidad mitocondrial. Su principal efecto adverso es el exantema o reacción de hipersensibilidad (RHS) que puede afectar hasta el 15-30% de los pacientes que comienzan tratamiento con ITINN, generalmente durante la primera quincena de tratamiento, y puede obligar a suspender tratamiento por este motivo en el 5% de los pacientes.

EFV es de administración única diaria (QD) (un comprimido de 600 mg/día) con el estómago vacío, ya que la administración concomitante con alimentos produce un aumento de las concentraciones plasmáticas, lo que podría traducirse en un incremento de la frecuencia de efectos adversos. Su principal inconveniente es la aparición frecuente de síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC) (mareos, insomnio y somnolencia) y psiquiátricos (depresión grave, muerte por suicidio y delirios) (80,81). Por ello, su uso debe evitarse en pacientes con trabajos peligrosos o trastornos psiquiátricos no controlados. Con EFV también existe riesgo de exantema durante las primeras semanas de tratamiento que, por lo general, se resuelve con el tratamiento prolongado, pero debe advertirse al paciente.

RPV se administra QD (un comprimido de 25 mg/día) siempre con alimentos para lograr una absorción óptima (al menos 390 Kcal) y está contraindicado su uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones debido a que puede disminuir su efecto antirretroviral.

DOR es un nuevo ITINN que se administra QD (un comprimido de 100 mg/día) autorizado para el TAR de inicio. Las guías clínicas actuales no consideran preferente ninguna pauta basada en ITINN, pero DOR supone una alternativa frente a la combinación con otros ITINN o IP/p en el caso de que el TAR de inicio no incluya una combinación basada en INI (pautas preferentes de TAR de inicio) (23). DOR se ha estudiado como TAR de inicio en ensayos clínicos aleatorizados frente a EFV (82) y a DRV/r (83), en combinaciones con ITIAN; en ambos estudios DOR mostró una eficacia no inferior a sus comparadores tras 48 semanas. El porcentaje de pacientes con efectos adversos neuropsiquiátricos fue significativamente menor con DOR en comparación con EFV. Por el momento DOR no se ha comparado en ensayos clínicos con INI.

NVP puede administrarse tanto QD (un comprimido de 400 mg/día) como dos veces al día (BID) (un comprimido de 200 mg cada 12 horas). Está contraindicado en mujeres con cifras de linfocitos CD4+ > 250 células/ μ L y en hombres con cifras de CD4+ > 400 células/ μ L por presentar mayor riesgo de

reacciones de hipersensibilidad y alteraciones hepáticas. Este mayor riesgo de toxicidad junto con no haber demostrado la no-inferioridad con respecto a EFV (84), hacen que actualmente no se recomiende su uso en pautas de TAR de inicio.

ETR se administra BID (un comprimido de 200 mg cada 12 horas), no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el TAR de inicio.

En tres ensayos clínicos aleatorizados en pacientes sin TAR previo se ha comparado RPV frente a EFV, ambos en combinación con dos ITIAN (mayoritariamente FTC/TDF) (85–88). En los ensayos clínicos *ECHO* (85) y *THRIVE* (86) se incluyeron pacientes adultos sin TAR previo y sin mutaciones de resistencia (MR) en el estudio genotípico basal. El análisis combinado de ambos estudios a las 96 semanas demostró la no-inferioridad de RPV con respecto a EFV. Sin embargo, la frecuencia de fracaso virológico fue superior con RPV en el subgrupo de pacientes con CVP inicial mayor de 100.000 copias/mL (17,6% versus 7,6%), por lo que no se recomienda el uso de RPV/FTC/TDF en estos pacientes. El fallo virológico con RPV se asoció con mayor frecuencia a resistencia genotípica de otros ITINN y a ITIAN (especialmente por la selección de mutaciones M184I y M184V). La tolerabilidad fue mejor con RPV, con un menor número de discontinuaciones por efectos adversos y menos efectos adversos relacionados con el SNC (87).

En el ensayo clínico *STaR* (88) se compararon de forma abierta dos pautas de TAR de inicio basadas en combinaciones de un sólo comprimido en pacientes sin TAR previo: RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF. Tanto a las 48 como a las 96 semanas se demostró la no-inferioridad de RPV/FTC/TDF frente a EFV/FTC/TDF.

En el análisis de subgrupos la eficacia de RPV/FTC/TDF fue superior a EFV/FTC/TDF en pacientes con CVP basal igual o menor a 100.000 copias/mL, no inferior a en los pacientes con CVP basal mayor de 100.000 copias/mL e inferior en paciente con CVP basal mayor de 500.000 copias/mL. Los pacientes tratados con RPV en comparación a los tratados con EFV tuvieron una menor frecuencia de retirada del tratamiento por efectos adversos, así como una menor incidencia de efectos adversos psiquiátricos y del SNC. No se dispone de ensayos clínicos que comparen RPV con otros FAR en TAR de inicio.

EFV se ha comparado con IP/p como TAR de inicio, demostrando una eficacia superior a LPV/r (89), SQV/r (90) o amprenavir/ritonavir (APV/r) (91). Hasta el momento, el único IP/p que ha demostrado una eficacia equiparable a EFV es ATV/r. En el estudio *ACTG 5202* (92), la eficacia virológica resultó similar en los pacientes tratados con ATV/r que en los tratados con EFV independientemente de que se combinaran con ABC/3TC o TDF/FTC. Entre los pacientes que experimentaron fracaso virológico, la emergencia de MR fue significativamente menor en los pacientes tratados con ATV/r que entre los tratados con EFV. El tiempo hasta el primer evento de seguridad y el primer evento de tolerabilidad

fue significativamente más largo para los pacientes con ATV/r que para los pacientes con EFV cuando la pareja de ITIAN era ABC/3TC, pero no hubo diferencias en seguridad ni tolerabilidad entre ATV/r y EFV cuando la pareja de ITIAN era TDF/FTC. Un subanálisis de este estudio mostró un mayor riesgo de fracaso virológico, por tanto, una menor eficacia, de ATV/r respecto a EFV en mujeres (93).

EFV ha sido comparado con INI en varios ensayos clínicos aleatorizados en TAR de inicio que han puesto de manifiesto una menor eficacia de EFV respecto a RAL (94) y DTG (95,96), y la no-inferioridad respecto a la combinación EVG/c/FTC/TDF (97). Además, DTG demostró una eficacia no inferior a las 48 semanas de tratamiento en comparación con EFV en dosis de 400 mg (98).

Actualmente ninguna pauta basada en ITINN se considera preferente como TAR de inicio.

1.2.3.3 Inhibidores de la proteasa potenciados

Esta familia de FAR inhibe la proteasa del VIH impidiendo la escisión adecuada de las poliproteínas para dar lugar a proteínas virales, de manera que se forman partículas virales inmaduras (no infecciosas). Son fármacos que no necesitan activación metabólica para ser activos, y aunque son más selectivos frente al VHI-1, también son activos frente al VIH-2.

En España están comercializados seis IP: ATV, DRV, LPV, FPV, SQV y TPV, aunque este último sólo está aprobado en pacientes previamente tratados. En el TAR de inicio sólo se pueden usar IP cuando van potenciados con RTV o COBI. Además, existen comercializadas varias asociaciones de IP/p en presentaciones coformuladas: LPV/r, ATV/c y DRV/c, y una asociación con ITIAN: FTC/TAF/DRV/c.

Los IP tienen baja biodisponibilidad oral y semividas muy cortas, aunque elevada potencia intrínseca. Son inductores e inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden originar interacciones farmacológicas. Además, se caracterizan por una elevada barrera genética que dificulta la selección de mutaciones de resistencia incluso en situaciones desfavorables como la baja adherencia. En cuanto a su perfil de seguridad, son los FAR con el peor perfil metabólico, asociándose a hiperlipidemias, aunque en menor medida en el caso de los IP: DRV y ATV. Entre los posibles efectos adversos que provocan destacan: intolerancia gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarrea con una alta frecuencia), lipodistrofia (redistribución de la grasa corporal y alteraciones metabólicas, que pueden comprometer la calidad de vida) y alteraciones metabólicas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a insulina e insuficiencia hepática.

El primer IP desarrollado para utilizar potenciado fue LPV, siendo el referente de esta familia durante años y el único IP comercializado en coformulación a dosis fija con RTV. Los IP: FPV/r (99), SQV/r (100), ATZ/r (101) y DRV/r (102) se han comparado con LPV/r en diversos ensayos clínicos demostrando la no-inferioridad.

DRV/r en el TAR de inicio puede utilizarse en dosis QD, bien en forma de un comprimido de 800 mg/día potenciado con 100 mg de RTV, coformulado con 150 mg de COBI, o en un comprimido único con FTC/TAF. El estudio *ARTEMIS* (102) comparó DRV/r frente a LPV/r en 689 pacientes que recibieron coformulados FTC/TDF. A las 48 semanas de tratamiento DRV/r resultó no inferior a LPV/r. Los pacientes tratados con DRV/r presentaron en menor porcentaje de diarrea de grado 2-4 y menores elevaciones de triglicéridos y colesterol que los pacientes tratados con LPV/r. A las 96 semanas, DRV/r resultó ser superior a LPV/r (en el análisis TLOVR, aunque no en el *snapshot*). El porcentaje de abandono del tratamiento asignado fue del 4% para la rama de DRV/r y del 9% en la rama de LPV/r.

En comparación con los INI, DRV/r se ha comparado con DTG en el ensayo clínico *FLAMINGO* (103) de TAR de inicio, donde se observó una menor eficacia a las 48 semanas con DRV/r, debido fundamentalmente a una mayor tasa de efectos adversos y discontinuaciones. En el estudio *ACTG 5257* (104) se compararon DRV/r y ATV/r con RAL, pese a no haber diferencias en el porcentaje de fracaso virológico, en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, así como en el análisis *snapshot* ambos IP/p fueron < RAL y DRV/r superior a ATV/r.

ATV/r se ha comparado con LPV/r en el TAR de inicio en el estudio *CASTLE* (101), demostrando la no-inferioridad a las 48 y 96 semanas de tratamiento y un mejor perfil lipídico (colesterol total, colesterol no-HDL y triglicéridos). Respecto a la tasa de abandonos, no hubo diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento. En el estudio *ACTG 5202* (92), ATV/r se comparó con EFV, mostrando una eficacia equiparable (no inferior).

Respecto a los INI, ATV/r se ha comparado con EVG/c en el TAR de inicio en el estudio *GS-US-236-0103* (105) mostrando la no-inferioridad de EVG/c/FTC/TDF frente a ATZ/r + FTC/TDF. EVG/c demostró una eficacia alta y duradera tras 144 semanas de tratamiento con un bajo número de pacientes (2,3%) que desarrollaron resistencia. Sin embargo, ATV/r ha mostrado ser inferior a dos pautas de INI (EVG/c/FTC/TDF y DTG/ABC/3TC) en dos ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron únicamente mujeres (106,107).

La utilización de COBI como potenciador de los IP se evaluó en el estudio *114* (108), donde se comparó de forma ciega COBI frente a RTV como potenciador de ATV + FTC/TDF, en 692 pacientes si TAR previo y con un filtrado glomerular estimado (FGe) igual o superior a 70 mL/min. Se demostró la no-inferioridad del tratamiento potenciado con COBI, aunque el estudio no fue capaz de demostrar ventajas de tolerabilidad significativas con el nuevo potenciador. El uso de COBI se asocia con un aumento de la creatinina sérica debido a un efecto inhibitor sobre la secreción tubular renal de creatinina.

Los IP/p: DRV/r y LPV/r se han evaluado en pautas de TAR de inicio con dos fármacos (biterapia). DRV/r + RAL demostró la no-inferioridad frente a la triple terapia con DRV/r + FTC/TDF, sin embargo, presentó una menor eficacia que el TAR triple en el subgrupo de pacientes con recuento de linfocitos CD4+ basal < 200 células/ μ L; tendencia que también se observó en pacientes con CVP basal alta (superior a 100.000 copias/ml) (109). Un par de estudios evalúan la terapia doble de ambos IP/p + 3TC como TAR de inicio, mostrando la no-inferioridad de ambas pautas dobles respecto a la terapia triple con el mismo IP/p (110,111). Sin embargo, ninguna de estas combinaciones dobles se considera entre las pautas recomendadas debido a algunas limitaciones que presentan los estudios.

Actualmente no se considera preferente para TAR de inicio ninguna pauta basada en IP/p, principalmente debido al mayor riesgo de interacciones farmacológicas y alteraciones metabólicas respecto a otras combinaciones de TAR. Cuando se considere conveniente iniciar un TAR basado en IP se recomienda el empleo de DRV, potenciado con RTV o COBI, en combinación con FTC/TAF. Los IP: LPV/r, SQV/r y FPV/r no se recomiendan como TAR de inicio dado que no aportan ventajas significativas en cuanto a eficacia, tolerabilidad y simplicidad.

1.2.3.4 Inhibidores de la integrasa

Esta familia de FAR actúa alterando las moléculas de la integrasa viral de forma que éstas no puedan unir los extremos reactivos del DNA viral al DNA celular, impidiendo así la integración de ambos genomas. Son fármacos sólo activos frente al VHI-1.

En España están comercializados cuatro INI: RAL, EVG, DTG y BIC, todos aprobados para su uso como TAR de inicio. Además, existen comercializadas varias asociaciones con ITIAN: EVG/c/FTC/TDF, EVG/c/FTC/TAF, DTG/ABC/3TC, BIC/FTC/TAF y DTG/3TC, y también una asociación con ITINN: DTG/RPV.

En general, los INI tienen una baja aparición de mutaciones de resistencia y no resistencias cruzadas con otras familias de FAR. RAL y EVG, presentan una menor barrera a las resistencias y tienen un alto nivel de resistencias cruzadas entre ellos, mientras que DTG presenta una barrera a las resistencias superior al resto de los INI. Respecto al metabolismo, RAL sufre glucuronización hepática por lo que tiene pocas interacciones farmacológicas, el resto de INI se metabolizan por el citocromo P450 pudiendo originar interacciones, destacando principalmente EVG. Los posibles efectos adversos que provocan son leves y entre ellos destacan: diarrea, náuseas y cefalea.

RAL fue el primer INI comercializado y del que se tiene mayor experiencia. Se puede administrar en pauta BID (un comprimido de 400 mg cada 12 horas) o QD (dos comprimidos de 600 mg/día), con o sin alimentos. RAL, administrado a dosis de 1.200 mg QD ha mostrado una eficacia no inferior y

tolerabilidad similar a la dosis de 400mg BID, en ambos casos junto a FTC/TDF (112). Como TAR de inicio ha sido comparado con EFV, ambos asociados a FTC/TDF, en el ensayo clínico *STARMARK* (94), donde RAL demostró no-inferioridad frente EFV durante los tres primeros años de seguimiento, pero alcanzando posteriormente una eficacia superior al cuarto y quinto año de seguimiento.

Respecto a los IP/p, RAL se comparó con DRV/r y ATV/r en el estudio *ACTG 5257* (104). Tras 96 semanas, los tres FAR en combinación con FTC/TDF, fueron equivalentes en los porcentajes de fracaso virológico, pero tanto en el análisis conjunto de la respuesta virológica y la tolerabilidad, como en el análisis *snapshot*, RAL fue superior a ambos IP/p.

EVG es un INI que requiere potenciación farmacológica con COBI para conseguir una biodisponibilidad adecuada y una semivida más prolongada. En el ensayo clínico *GS-US-236-0102* (97), EVG/c/FTC/TDF se comparó frente a EFV/FTC/TDF demostrando la no-inferioridad a las 48 semanas y manteniéndose tras 144 semanas de seguimiento. A resaltar, que en este estudio se excluyeron pacientes con un FGe < 70 mL/min y la baja proporción de pacientes en situación avanzada (CD4+ < 200 células/ μ L), lo que limita la generalización de los resultados a estos subgrupos de pacientes.

En relación a los IP/p, EVG se ha comparado con ATV/r como TAR de inicio en el ensayo clínico *GS-US-236-0103* (105), demostrando la no-inferioridad a las 48 y 144 semanas de seguimiento frente a ATV/r+ FTC/TDF. La selección de mutaciones fue poco frecuente pero mayor en el brazo de EVG, y como en el estudio anterior, también se excluyeron los pacientes con FGe < 70 mL/min. En cambio, en el ensayo clínico *WAVES* (106), realizado exclusivamente en mujeres, EVG/c/FTC/TDF demostró una eficacia superior frente a ATV/r+ FTC/TDF.

La combinación EVG/c/FTC/TDF está contraindicado en pacientes con FGe < 70 mL/min y debe utilizarse con precaución en pacientes con un FGe entre 70-90 mL/min. La combinación EVG/c/FTC/TAF se ha comparado en un ensayo clínico con EVG/c/FTC/TDF, demostrado la no-inferioridad y la superioridad al tercer año de seguimiento, así como una mejoría en los marcadores de daño renal y óseo (75). EVG/c/FTC/TAF, se considera de elección frente a EVG/c/FTC/TDF debido a su mayor eficacia, tolerabilidad y posibilidad de administrarse en pacientes con FGe a partir de 30 mL/min.

DTG se administra una vez al día (un comprimido de 50 mg) en pacientes sin TAR previo y no necesita potenciación. Presenta una barrera a las resistencias superior a RAL y EVG, siendo excepcionales la selección de mutaciones de resistencia tras un fracaso virológico a una pauta de TAR de inicio con DTG, tanto en triple terapia con 2 ITIAN como en biterapia con 3TC.

DTG se ha comparado con EFV como TAR de inicio en tres ensayos clínicos. En el ensayo clínico *SINGLE* (95,96), DTG/3TC/ABC demostró superioridad frente a EFV/FTC/TDF a las 48 semanas que se mantuvo en la semana 144 de seguimiento. La proporción de fracaso virológico fue similar en ambos grupos de

tratamiento, pero la de interrupciones por efectos adversos fue mayor en el grupo de EFV. En el ensayo clínico *ADVANCE* (78), realizado en Sudáfrica, y donde el 60% de pacientes eran mujeres, había un 30% de pacientes con cifras de CD4+ basal < 200 células/ μ L y no se disponía de estudio de resistencias, se comparó la eficacia de DTG + FTC/TAF, DTG + FTC/TDF y EFV/FTC/TDF. A las 48 semanas, el porcentaje de pacientes con CVP indetectable (< 50 copias/mL) en el análisis por intención de tratar *snapshot* fue del 84%, 85% y 79% respectivamente, demostrándose la no-inferioridad de las pautas de DTG respecto a EFV. Las diferencias en la eficacia se debieron principalmente al mayor número de discontinuaciones de tratamiento en el grupo de EFV. En el ensayo clínico *NAMSAL ANRS 12313* (98), DTG demostró la no-inferioridad a las 48 semanas en pacientes sin TAR previo frente a EFV 400 mg, ambos en combinación con FTC/TDF.

Respecto a los IP/p, DTG se ha comparado con DRV/r, ambos en combinación con 2 ITIAN, en el ensayo clínico *FLAMINGO* (103,113), demostrando una eficacia superior a las 48 y 96 semanas de seguimiento. Aunque no se observaron diferencias en cuanto a fracasos virológicos, la proporción de efectos adversos y discontinuaciones por causas no relacionadas con el fármaco fue mayor en el grupo de tratamiento con DRV/r.

El ensayo clínico *ARIA* (107), realizado exclusivamente en mujeres, también mostró una eficacia superior de DTG/3TC/ABC frente a ATV/r+ FTC/TDF.

En relación a los INI, DTG se ha comparado frente a RAL en el ensayo clínico *SPRING-2* (114), demostrando no-inferioridad.

Los ensayos clínicos *GEMINI-1* y *GEMINI-2* (115), han comparado la biterapia DTG + 3TC con la triple terapia DTG + FTC/TDF en un total de 1.433 pacientes sin TAR previo y con CVP < 500.000 copias/mL. La biterapia DTG + 3TC demostró la no-inferioridad frente al TAR triple, con una alta eficacia a las 48 semanas (91% de pacientes con CVP indetectable, análisis *snapshot*). La no-inferioridad se mantuvo en los análisis a las 96 y 144 semanas de tratamiento (116,117). Respecto al análisis de subgrupos, no se observaron diferencias en función de la CVP mayor o menor de 100.000 copias/mL. Sin embargo, los pacientes que iniciaron biterapia con cifras de linfocitos CD4+ basales < 200 células/ μ L mostraron una menor eficacia en el análisis *snapshot*, aunque su causa no se debió a un mayor porcentaje de fracaso virológico, sino a discontinuaciones no relacionadas con el tratamiento. El número de pacientes de este subgrupo era pequeño (9%), no permitiendo extraer conclusiones definitivas. Un metaanálisis posterior, de 14 ensayos clínicos aleatorizado y doble ciego con pautas de TAR de inicio, ha mostrado resultados similares de eficacia y seguridad durante 48 semanas con DTG + 3TC en comparación con los regímenes de TAR triples tradicionales analizados, incluso en aquellos pacientes con CVP basal superior a 100.000 copias/mL (118).

BIC se administra una vez al día con o sin alimentos y se encuentra disponible en presentación coformulada con FTC/TAF. Dos ensayos clínicos han estudiado BIC/FTC/TAF en pacientes sin TAR previo en comparación con DTG (119,120). Ambos estudios demuestran la no-inferioridad de BIC frente a DTG/3TC/ABC y frente DTG + FTC/TAF, la cuál se ha mantenido tras los análisis a las 96 y 144 semanas de tratamiento (121–123). La proporción de discontinuaciones por efectos adversos fue del 2% y similar a los grupos de tratamiento con DTG, además no se observó ninguna mutación de resistencia a ambos INI en ningún paciente.

Se han descrito mayores aumentos de peso en pacientes que inician TAR con INI que con otras clases de FAR y principalmente se asociado a DTG y BIC en comparación con otros INI. En los estudios que comparan DTG frente a EFV, el tratamiento con DTG se asocio a un aumento de peso mayor que el tratamiento con EFV (78,98). Sin embargo, el estudio que compara BIC/FTC/TAF frente a DG + FTC/TAF el aumento de peso fue similar en ambos grupos de tratamiento (120). En pacientes que inician TAR, se han identificado otros factores asociados al aumento de peso como son: uso de TAF, raza negra, sexo femenino, recuento de linfocitos CD4+ < 200 células/ μ L o CVP superior a 100.000 copias/mL (79). Sin embargo, todavía se desconoce el mecanismo por el que los INI se asocian con aumento de peso y su impacto clínico.

Actualmente se consideran combinaciones preferentes para TAR de inicio las que incluyen alguno de estos 3 INI: DTG, BIC y RAL. Estos fármacos pueden utilizarse en la mayoría de los pacientes con una elevada eficacia, y un riesgo bajo de toxicidad e interacciones farmacológicas en comparación con otras pautas. Además, con las pautas que incluyen INI se ha observado una mayor rapidez en la supresión virológica en comparación con otras familias de FAR. Las combinaciones con EVG se consideran una alternativa a las pautas preferentes de TAR de inicio, debido a su mayor potencial de interacciones respecto a los INI no potenciados.

1.2.3.5 Inhibidores de la fusión

Familia de FAR con un solo fármaco representante, que actúa mediante unión a la proteína gp41 bloqueando el cambio de conformación lo que impide la fusión entre el virus y los linfocitos CD4 de la célula huésped, evitando así la entrada celular del virus. Sólo son activos frente al VIH-1.

ENF es el único fármaco de esta familia comercializado en España, cuyo uso está reservado a pacientes pre-tratados con resistencias a otras opciones terapéuticas, no en TAR de inicio. Por su compleja estructura química (péptido sintético) no es posible la administración oral siendo un fármaco de administración en inyección subcutánea. En general, los posibles efectos adversos que provoca son leves y normalmente ligados a su forma de administración, destacando las reacciones locales en el

punto de inyección.

1.2.3.6 Antagonistas del correceptor CCR5

Familia de FAR que también tiene un único fármaco representante. Su mecanismo de acción se basa en impedir la entrada del virus actuando sobre el correceptor CCR5 imprescindible para el anclaje e inserción del virus dentro de los CD4. Sólo efectivo en pacientes con tropismo positivo (cepas R5-trópicas) por lo que en caso de utilización se debe determinar el tropismo del VIH mediante métodos genotípicos. Sólo son activos frente al VHI-1.

MVC es el único fármaco comercializado en España, cuyo uso queda restringido a pacientes multitratados y multirresistentes a otras opciones terapéuticas. Entre los posibles efectos adversos que provoca destacan: tos, fiebre, mareo, cefalea, hipotensión arterial, náuseas e irritación de la vejiga urinaria.

1.2.4 Cambios de tratamiento antirretroviral

Hay diferentes motivos para cambiar un TAR eficaz (CVP suprimida: < 50 copias/ml): intolerancia, efectos adversos, toxicidad, nuevas comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del propio TAR.

El cambio puede ser proactivo, cuando se realiza preventivamente. Este tipo de cambio es obligatorio cuando hay evidencia sólida que avale que el paciente tiene más riesgo de presentar un efecto adverso grave o irrecuperable si se mantiene el TAR actual que si se cambia; o reactivo, cuando el régimen actual ha dejado de ser el ideal para el paciente debido a alguno de los motivos anteriormente mencionados, en este caso es obligatorio si el efecto adverso va a desaparecer tras el cambio de TAR.

El objetivo del cambio es mantener la supresión virológica y optimizar el TAR de acuerdo con las características y preferencias del paciente.

En general, cuando se cambia un TAR eficaz, el nuevo régimen farmacoterapéutico debe incluir pautas recomendadas en pacientes *naïve* o pautas diseñadas específicamente para el cambio de TAR en pacientes con supresión virológica (ejemplo: IP/p + 3TC o DTG + RPV) (23).

1.2.5 Fracaso del tratamiento antirretroviral

Definiciones:

- Fracaso virológico: dos determinaciones consecutivas de CVP superior a 50 copias/mL, tras 24 semanas del inicio del TAR. Puede ocurrir con presencia o ausencia de mutaciones de resistencia. A veces, si la CVP basal es elevada y en regímenes con ITINN o IP/p, puede precisarse más de 24 semanas para alcanzar una CVP < 50 copias/mL.
- Repuntes virológicos transitorios aislados (“blips”): valores de CVP entre 50 y 500 copias/mL, con valores de CVP previo y posterior < 50 copias/mL. Cuando los “blips” se presentan de forma aislada, no tienen repercusión clínica. Sin embargo, los “blips” frecuentes o con valores de CVP superior a 200 copias/mL se han asociado a mayor riesgo de fracaso virológico y selección de mutaciones de resistencia (124). En su presencia se recomienda llevar a cabo una monitorización más estrecha en estos pacientes (adherencia, interacciones...) y asegurar una elevada barrera genética del TAR.
- Fracaso inmunológico: se define por una cifra de linfocitos CD4+ es < 200 células/ μ L a pesar de mantener CVP suprimida. Ante esta situación no se recomienda modificar el TAR.

La incidencia de fracaso virológico de los TAR preferentes o primera línea de TAR (fracaso precoz) a las 48 semanas se estima en torno al 10%. Su aparición está determinada por diversos factores: mala adherencia al tratamiento, al seguimiento o dificultad de acceso al sistema sanitario, efectos adversos, interacciones farmacocinéticas con otros tratamientos concomitantes (fármacos, alimentos, complementos nutricionales, productos de herbolario o drogas), y pre-existencia de mutaciones de resistencia.

El TAR de rescate tiene como objetivo conseguir de nuevo la supresión viral mantenida (< 50 copias/mL). Para ello, debe instaurarse un TAR con al menos dos, e idealmente tres, FAR plenamente activos, incluyendo, si es posible, al menos un FAR de una nueva familia. El inicio del TAR de rescate no debe retrasarse para evitar el acúmulo de MR y el deterioro inmunológico y clínico del paciente.

El fracaso virológico avanzado es el fracaso a la segunda o sucesivas líneas de TAR. En este escenario, la mayoría de los pacientes presentan mutaciones de resistencia a dos o más familias de FAR por lo que resulta muy difícil disponer de un TAR eficaz. En caso de que no sea posible prescribir un TAR de rescate, no se recomienda suspender el tratamiento ya que el descenso de linfocitos CD4+ es mayor que si se continúa administrando un tratamiento no supresor.

En fase de investigación, existen nuevos FAR con indicación principalmente en pacientes con fracaso virológico y resistencia a dos o más de las familias de FAR y/o limitadas opciones de rescate. En casos seleccionados, pueden intentar obtenerse a través de medicamentos en situaciones especiales.

Algunos de los que están en desarrollo clínico son:

- *Fostemsavir*: inhibidor del acoplamiento que se une a la glicoproteína 120 de la envoltura viral impidiendo su unión al receptor CD4.
- *Ibalizumab*: anticuerpo monoclonal humanizado que se une al segundo dominio extracelular del receptor CD4, bloqueándolo. No tiene resistencia cruzada con otros FAR ni interacciones farmacocinéticas significativas. Ha sido aprobado por la FDA y EMA, sin embargo, su alto coste y la administración intravenosa son importantes limitaciones de su uso, quedando reservado a situaciones en las que no exista ninguna otra alternativa.
- Un inhibidor de la cápside y el inhibidor de la translocación de la TI transcriptasa inversa *Islatravir*, son nuevas opciones terapéuticas altamente prometedoras que estarán disponibles para pacientes en fracaso terapéutico avanzado.

1.3 POLIFARMACIA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define polifarmacia como *“la administración simultánea de varios fármacos o la administración de un número excesivo de fármacos”* (125).

Comúnmente, la polifarmacia se define como la administración de 5 o más medicamentos, límite que se ha asociado con un mayor riesgo de tener resultados adversos para la salud (126,127). Entre estos resultados adversos asociados con la polifarmacia se incluyen deterioro físico, deterioro cognitivo, caídas y fracturas relacionadas, hospitalización y mortalidad (128–132). Además, el riesgo de efectos adversos y daños aumenta cuanto mayor es el número de co-medicamentos (133). El daño puede ser debido a una multitud de factores, entre las que se incluyen las interacciones entre medicamentos (medicamento que interfiere en el efecto de otro al administrarse de forma concomitante), las interacciones entre medicamentos y enfermedades (medicamento que utilizado para tratar una enfermedad o síntoma puede tener un efecto negativo sobre otra enfermedad o síntoma), y reacciones adversas a los medicamentos. Las personas de edad avanzada tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos a los medicamentos debido a los cambios fisiológicos que experimentan relacionados con la edad, que pueden afectar la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos, y a que a menudo padecen múltiples enfermedades crónicas, y por lo tanto utilizan más cantidad de medicamentos (134,135). Hay que mencionar, que la polifarmacia a menudo es inevitable cuando se trata de pacientes con varias enfermedades crónicas, de forma que en este contexto el uso de la polifarmacia sería apropiado, mientras que la polifarmacia excesiva es perjudicial para las personas y debe evitarse (136).

En el campo del VIH, la polifarmacia generalmente hace referencia a los medicamentos que no son para el VIH y que se administran de forma concomitante al TAR (137). La infección por VIH, como consecuencia de la eficacia y accesibilidad de un potente TAR, es considerada actualmente como una enfermedad crónica. Así, las PC-VIH tienen una elevada expectativa de vida, lo que ha llevado a una población VIH envejecida mundialmente (138,139). Como consecuencia de este aumento en la esperanza de vida, las PC-VIH presentan múltiples comorbilidades y corren un mayor riesgo de daño por la polifarmacia como resultado de su infección subyacente, de la edad y de la fragilidad fisiológica (140,141). Pese a que la polifarmacia en ocasiones es apropiada, su uso se ha relacionado con un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, de reacciones adversas, de falta de adherencia a la medicación y de mayor riesgo de hospitalización (142,143).

Grandes estudios de cohortes que comparan la prevalencia de polifarmacia en PC-VIH y PS-VIH de la misma edad han mostrado una mayor prevalencia en personas infectadas en diferentes categorías de edad (144,145). Es de interés, que las diferencias en la prevalencia de polifarmacia entre las PC-VIH y PS-VIH fueron menos pronunciadas en las categorías de mayor edad, es decir, de 65 a 74 años y en mayores de 75 años (145,146). Esta observación puede explicarse probablemente por la aparición natural de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, independientemente de la infección por VIH. La duración de la infección por VIH parece afectar al grado de polifarmacia, ya que una historia de infección más prolongada se ha asociado con una mayor prevalencia de dislipidemia, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, y, por tanto, mayor polifarmacia. Parte de esta asociación podría explicarse por las toxicidades metabólicas relacionadas con la exposición a largo plazo de determinados FAR (146).

Varios estudios de cohortes de VIH realizados en diferentes países desarrollados han mostrado una alta prevalencia de polifarmacia no relacionada con el VIH entre las PC-VIH de 50 a 75 años, oscilando entre el 30-94% (137,146–157). La prevalencia de la polifarmacia en la cohorte de PC-VIH mayores de 50 años de Uganda fue menor (15%), posiblemente debido al acceso limitado a la atención médica y/o medicamentos (158). Los fármacos principalmente implicados en la polifarmacia de PC-VIH mayores de 50 años son medicamentos para el sistema nervioso, medicamentos cardiovasculares, medicamentos gastrointestinales, terapia de sustitución hormonal o medicamentos anticoagulantes/antiplaquetarios (145,159).

En PC-VIH, la polifarmacia se ha asociado con un mayor riesgo de interacciones farmacológicas y otros problemas de prescripción, como el uso de MPI, interacciones fármaco-enfermedad o prescripción en cascada (137,147,149,151,152,159).

1.4 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las interacciones farmacológicas se producen cuando la actividad o el efecto de un fármaco se ven alterados por la presencia o por la acción de otro. En todas las interacciones hay al menos un fármaco *objeto* o *víctima*, cuya acción es modificada por la del otro, el fármaco *precipitante* o *causante*, y en algunas ocasiones ambos fármacos pueden ser precipitantes y objetos a la vez (160).

En general, las interacciones farmacológicas se producen por dos mecanismos diferentes y, en base a ello, se clasifican en interacciones farmacodinámicas y en interacciones farmacocinéticas, aunque en ocasiones puede ocurrir que en una misma interacción confluyan ambos mecanismos. Las interacciones farmacocinéticas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el ciclo del otro en el organismo. Incluye alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME). Este tipo de interacciones pueden tener tanto efectos beneficiosos (incremento en las concentraciones plasmáticas de fármacos con baja biodisponibilidad) como perjudiciales (incrementos en las concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad o disminución en las concentraciones plasmáticas dando lugar a fracaso terapéutico). Las interacciones farmacodinámicas son aquellas debidas a la influencia que tiene un fármaco sobre el efecto de otro en los receptores u órganos en los que actúa. Son relativamente previsibles ya que se relacionan con los principales efectos de los medicamentos, terapéuticos y adversos. Suelen ser comunes a los componentes de un mismo grupo terapéutico, a los que tienen una estructura química parecida, o un perfil terapéutico o de toxicidad similar (160).

En función de la gravedad del efecto que produce la interacción farmacológica, se pueden clasificar como:

1. Grave: la interacción farmacológica puede causar daño o lesión al paciente (muerte, riesgo para la vida, hospitalización, incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer).
2. Moderada: la interacción farmacológica genera la necesidad de realizar un seguimiento del paciente. Puede requerir modificación de la farmacoterapia, el empleo de nuevos fármacos para tratar problemas relacionados con medicamentos, o bien prolongación de la hospitalización.
3. Leve: la interacción farmacológica no causa daño al paciente.
4. No determinado: se desconoce la gravedad y repercusión clínica de la interacción farmacológica, por lo que, a falta de evidencia, no se pueden establecer recomendaciones.

Las interacciones farmacológicas, como problema relacionado con la medicación, y la polifarmacia, son un importante problema para las PC-VIH con TAR (147,149,161–164). Se ha puesto de manifiesto que a un importante porcentaje de pacientes se les prescribe FAR y co-medicamentos que están contraindicados o pueden provocar potencialmente una interacción farmacológica (149); y que éstos pocas veces son identificados por los clínicos (162).

Los FAR tienen un alto potencial de interacciones farmacológicas, debido a que pueden verse afectados por otros medicamentos (fármaco objeto o víctima de interacción farmacológica) y también pueden impactar en otros medicamentos (fármaco causante o penetrador de interacción farmacológica), lo que lleva a una menor o mayor exposición del fármaco para el VIH o de la medicación concomitante, y, en consecuencia, a una menor eficacia del tratamiento o a la toxicidad. Los FAR que presentan un mayor número de interacciones, que pueden ser potencialmente graves, son los IP/p y el EVG/c al ser potentes inhibidores del metabolismo, y los ITINN (EFV, NVP y ETR) al actuar como inductores del metabolismo. Por el contrario, los INI como son el DTG, BIC y, especialmente, el RAL, junto con los ITINN: RPV y DOR o los ITIAN tienen un perfil de interacciones farmacológicas más favorable por lo que pueden ser útiles en pacientes polimedcados para evitar riesgos (23,143,165).

Las interacciones farmacológicas más relevantes son las farmacocinéticas, que dan lugar a una modificación de las concentraciones, y en especial las que afectan al metabolismo, aunque también pueden producirse a nivel de la absorción o la eliminación. Los FAR son sustratos de uno o varios sistemas enzimáticos y pueden comportarse a la vez como inductores y/o inhibidores de estos. La inducción produce una disminución de las concentraciones del otro fármaco (sustrato), lo que provoca una disminución de su eficacia. La inhibición ocasiona un aumento de las concentraciones, lo que supone un mayor riesgo de toxicidad. En general, la inducción es un proceso lento (días o semanas), mientras que la inhibición se produce rápidamente (horas). Algunos FAR pueden ser inhibidores e inductores al mismo tiempo, predominando uno u otro efecto.

Otra vía metabólica es la conjugación de los FAR o de sus metabolitos con otros productos, por ejemplo, la glucuronidación (UDPGT). Diversos FAR son inductores o inhibidores de UDPGT. Por ejemplo, el RTV inhibe varias subfamilias del citocromo P-450 (CYP) y es inductor de UDPGT, mientras que ATV inhibe tanto CYP como UDPGT.

Respecto a los transportadores, algunos de ellos como la glicoproteína-P (P-gp), transportador de cationes orgánicos (OCT2), y proteína de extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE1), pueden alterar la biodisponibilidad de algunos FAR y su distribución por el organismo. Estos transportadores pueden ser también inducidos o inhibidos por diversos fármacos.

Algunas de las interacciones farmacocinéticas con FAR se producen a través de los siguientes mecanismos (143,165):

- *Cambios en el pH gástrico:* los fármacos antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones disminuyen notablemente la absorción de ATV y RPV, ya que ambos FAR requieren de un pH bajo para una solubilidad óptima, por lo que su eficacia puede verse comprometida.
- *Quelación:* los INI ejercen su efecto uniéndose a un catión divalente en el sitio activo de la enzima integrasa, los cationes divalentes como el aluminio, el calcio, y el magnesio presente en los fármacos antiácidos y suplementos, así como los preparados de hierro, son capaces de formar un complejo con los INI, perjudicando así su absorción y eficacia.
- *Inhibición/inducción del citocromo P-450 intestinal (CYP3A4) y/o de los transportadores intestinales:* los IP potenciados con COBI aumentan la absorción de dabigatrán debido a la inhibición de los transportadores de la glicoproteína-P intestinal. Esto aumenta las concentraciones sistémicas de dabigatrán y, en consecuencia, el riesgo de hemorragia.
- *Inhibición/inducción de CYP hepáticos y/o enzimas de glucuronidación y/o transportadores hepáticos:* los IP potenciados con RTV o COBI aumentan la exposición de varias estatinas a través de la inhibición del CYP3A4 y/o de los transportadores hepáticos, aumentando así el riesgo de miopatía o rabdomiólisis.
- *Inhibición de los transportadores tubulares renales:* DTG y BIC inhiben la captación de metformina en las células tubulares a través del transportador OCT2, mientras que RTV y COBI inhiben la secreción de metformina en la orina a través de la proteína MATE1, lo que aumenta la exposición al fármaco antidiabético y el riesgo de acidosis láctica relacionado con este.

Algunas interacciones farmacodinámicas (modificación del efecto, sin cambios en las concentraciones) tienen interés clínico, y están ligadas a la administración concomitante de fármacos con perfiles de toxicidad similares dando lugar a un riesgo aditivo de efectos adversos. Por ejemplo: aumento del riesgo de toxicidad renal al administrar conjuntamente TDF y fármacos nefrotóxicos, especialmente en los PC-VIH con insuficiencia renal preexistente o en tratamientos prolongados. Otro ejemplo es la asociación de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QTc, como RPV y escitalopram.

Un alto número de PC-VIH con TAR están en tratamiento con otros medicamentos, productos naturales, medicinas alternativas, suplementos dietéticos, complementos para ganar masa muscular o drogas recreativas, por lo que es esencial conocer todo ello con detalle y reflejarlo en la historia clínica del paciente ya que las interacciones de los FAR entre sí o con otras sustancias pueden repercutir negativamente en la eficacia del TAR y en la situación clínica del paciente.

Las guías de TAR más importantes, tanto nacionales (23) como internacionales (37,41), contemplan un apartado específico de interacciones farmacológicas con recomendaciones e información de las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (contraindicadas o no recomendadas) de los FAR más empleados actualmente. Además, y dado que la información científica está en renovación constante, existen diferentes recursos web para la consulta de posibles interacciones del TAR donde están clasificadas en función de la gravedad, se proporciona una orientación general sobre los fármacos que no deben administrarse conjuntamente y contienen recomendaciones para la modificación de la dosis de los FAR o de los co-medicamentos (166–169). Algunos de los recursos webs de interacciones del TAR más reconocidos y utilizados son: Universidad de Liverpool (<http://www.hiv-druginteractions.org>), Hospital de Montreal (<http://www.hivmedicationguide.com>), Hospital de Toronto (<http://app.hivclinic.ca>), y Hospital Clinic de Barcelona (<http://www.interaccionesvih.com>). También se recomienda consultar las fichas técnicas de los medicamentos, información actualizada por las compañías farmacéuticas y las autoridades sanitarias como: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Agencia Europea del Medicamento (EMA), y U.S. Food and Drug Administration (FDA).

El riesgo de potenciales interacciones farmacológicas sigue siendo un problema en los PC-VIH con TAR, a pesar de tener disponibles FAR con un perfil de interacciones más favorable. Por lo tanto, el reconocimiento, la prevención y el manejo de las interacciones farmacológicas sigue siendo una prioridad en el cuidado del VIH. Las interacciones farmacológicas deben ser revisadas cuando se selecciona un régimen de TAR o cuando se añade un nuevo medicamento concomitante, prestando especial atención para ajustar la dosis o realizar un seguimiento clínico en caso necesario. Esta revisión es particularmente relevante en los PC-VIH de edad avanzada, dado la cronicidad del TAR, el aumento de la esperanza de vida, la alta prevalencia de polifarmacia no relacionada con el VIH y las comorbilidades asociadas a la edad (147,149). Estrategias multidisciplinares de control de la farmacoterapia que involucran a distintos profesionales sanitarios (clínicos de distintas especialidades, enfermería, farmacia) o aplicaciones para dispositivos móviles pueden ser herramientas útiles para disminuir el riesgo de interacciones en los PC-VIH con TAR (23).

1.5 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS

La prescripción de medicamentos es una tarea compleja, especialmente en personas mayores que padecen múltiples enfermedades crónicas, y, por lo tanto, usan una gran cantidad de medicamentos. Además, la pluripatología hace que clínicos de distintas especialidades participen en la prescripción, lo que aumenta el riesgo de prescripciones inapropiadas. La prescripción inapropiada es muy frecuente en las personas mayores o de edad avanzada (≥ 65 años) y se asocia con resultados de salud negativos (170–175).

El término MPI se utiliza para describir el uso de un fármaco para el cual los riesgos asociados superan los beneficios potenciales, especialmente cuando se dispone de alternativas más seguras y/o eficaces (176). Incluyen tanto medicamentos con un alto riesgo de producir daño, como aquellos cuyo uso puede resultar innecesario o poco efectivo.

Se han desarrollado varias herramientas para evaluar prescripciones inapropiadas en personas de edad avanzada entre las que se incluyen los criterios Beers (177) y los criterios STOPP (*Screening Tool for Older Person's Prescriptions*) / START (*Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) (178). Ambos criterios se encuentran entre los más utilizados y pueden ser también de aplicación en PC-VIH.

Los criterios Beers, de la Sociedad Americana de Geriátrica, fueron desarrollados en 1991 por un geriatra estadounidense llamado Mark H. Beers (179) y han sido actualizados en 1997, 2003, 2012, 2015 y por última vez en 2019 (177). Los criterios se establecen a partir de metaanálisis, revisiones sistemáticas y un panel de consenso de expertos e incluyen recomendaciones sobre medicamentos o clases de fármacos divididas en varias categorías: MPI o medicamentos a evitar en la mayoría de personas de edad avanzada (por ejemplo: antihistamínicos de primera generación por sus efectos anticolinérgicos), medicamentos a evitar en el caso de padecer determinadas enfermedades o síndromes específicos (por ejemplo: antiinflamatorios no esteroideos en caso de insuficiencia cardíaca por provocar retención de líquidos y exacerbar la insuficiencia cardíaca), medicamentos que deben usarse con precaución (por ejemplo: dabigatrán en pacientes ≥ 75 años o con un aclaramiento de creatinina < 30 mL/min por mayor riesgo de hemorragia), interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (por ejemplo: litio e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina por el riesgo de acumulación de litio) y medicamentos que deben evitarse o necesitan ajuste de dosis en insuficiencia renal (por ejemplo: pregabalina en aclaramiento de creatinina < 60 mL/min por mayor riesgo de reacciones adversas al SNC).

Dado que estos criterios fueron definidos en el contexto sanitario de EE. UU., algunos autores han propuesto una adaptación a la realidad española (180).

Los criterios STOPP/START fueron desarrollados por geriatras y farmacéuticos irlandeses, la primera versión se publicó en 2008 (181) y la segunda versión actualizada en 2015 (178). Los criterios STOPP están organizados por sistemas fisiológicos e incluyen 81 escenarios específicos fármaco-enfermedad-paciente que deberían llevar a considerar la retirada de la medicación prescrita, además tienen criterios adicionales a los Beers como: medicamentos sin indicación, recomendaciones de duración de tratamiento, duplicidades y medicamentos que aumentan el riesgo de caídas (por ejemplo: benzodiazepinas). Los criterios START incluyen 34 escenarios específicos en los que la terapia debería ser iniciada. La aplicación de los criterios STOPP/START ha sido más generalizada en Europa y ha demostrado un incremento en la calidad de la prescripción y una disminución de los reingresos y los costes asociados a la medicación (182,183). Recientemente, se ha desarrollado una variante denominada *STOPP*Frail especialmente dirigida a personas de edad avanzada con mayor fragilidad y esperanza de vida reducida (184,185).

En las PC-VIH, el problema de la medicación potencialmente inadecuada, que generalmente se asocia a la polifarmacia, ha sido escasamente estudiado. Sólo unos pocos estudios se han centrado específicamente en cuestiones de prescripción más allá de las interacciones farmacológicas y la han abordado utilizando herramientas como los criterios Beers y/o los criterios STOPP/START para la detección de dosis inadecuadas, indicación, duración del tratamiento, fármacos inapropiados u omisión de tratamiento, en las PC-VIH de edad avanzada. Estos estudios han revelado que la prescripción inadecuada era frecuente, ya que entre el 37% y el 67% de los pacientes presentaba algún tipo de MPI (147,152,186,187). En concordancia con estudios en PS-VIH de edad avanzada (134), los MPI observados con mayor frecuencia fueron las benzodiazepinas y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (147,152,187). También se puso de manifiesto que alrededor de un 15-17% de las personas VIH de edad avanzada recibieron fármacos anticolinérgicos, medicamentos a evitar en esta población porque se asocian a una amplia variedad de efectos adversos (147,187).

Es importante destacar, que en estos estudios los problemas de prescripción se observaban con mayor frecuencia en los medicamentos no VIH o concomitantes, lo que sugiere la necesidad de educar en los principios de prescripción de la medicina geriátrica, así como la conciliación, revisión y priorización de la medicación para prevenir la polifarmacia innecesaria. Además, y como era de esperar, los pacientes polimedcados con múltiples comorbilidades son los que corren un mayor riesgo, por lo que es importante un enfoque de equipo multidisciplinar para la optimización de la farmacoterapia y de desprescripción (143,165,188).

2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El aumento de la esperanza de vida de las PC-VIH como resultado de la eficacia y disponibilidad del TAR ha llevado a una población VIH envejecida a nivel mundial (138,139,189). Un diagnóstico precoz, el acceso a regímenes terapéuticos eficaces y seguros, y una buena adherencia al tratamiento durante toda la vida, hace que en la actualidad, las PC-VIH puedan tener una esperanza de vida similar a la de las PS-VIH (190). Las PC-VIH desarrollan múltiples comorbilidades y corren un mayor riesgo de daño por la polifarmacia como resultado de su infección subyacente, la edad, la fragilidad fisiológica (140,141,155) y la atención por múltiples clínicos de distintas especialidades (139,191). Los problemas derivados de la polifarmacia incluyen aumento del número de fármacos, disminución de la adherencia a la medicación, mayor riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, MPI, reacciones adversas a los medicamentos (RAM), hospitalización, muerte y aumento de los costes relacionados con el tratamiento (134,137,142).

Las interacciones farmacológicas en PC-VIH con multimorbilidad son inevitables en gran medida, pero su manejo seguro sólo es posible con pleno conocimiento de todos los medicamentos que toman los pacientes. La verdadera prevalencia de interacción farmacológica no está clara, ya que las estimaciones se han derivado de estudios en entornos hospitalarios o de cohortes (149,162,163,192,193) o se han centrado en grupos específicos de pacientes como por ejemplo los PC-VIH o aquellos de edad avanzada (147,149,164,194), en lugar de integrar datos hospitalarios y comunitarios a nivel poblacional. Además, en los últimos años, las pautas del TAR han cambiado significativamente con la introducción de nuevos FAR en el arsenal terapéutico (195–197).

Las PC-VIH de edad avanzada padecen a menudo múltiples enfermedades crónicas, y por lo tanto, usan gran cantidad de fármacos, lo que aumenta la probabilidad de MPI; término que se utiliza para describir el uso de un medicamento para el cual los riesgos asociados superan los beneficios potenciales, especialmente cuando se dispone de alternativas más eficaces (176). La MPI es frecuente en personas mayores, incluyendo a las PC-VIH de edad avanzada, y se ha asociado con malos resultados de salud (165,170–175). Sin embargo, los estudios en PC-VIH de edad avanzada se han centrado principalmente en las interacciones farmacológicas que implican a FAR, siendo solo unos pocos estudios de cohortes los que se han centrado explícitamente en cuestiones de prescripción (147,152,186).

2.2 HIPÓTESIS

1. El número de co-medicamentos en las PC-VIH con TAR aumenta con la edad y es mayor que en las PS-VIH por VIH.
2. La frecuencia de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre las PC-VIH con TAR depende de la edad y del tipo de FAR utilizados.
3. La frecuencia de MPI entre las PC-VIH de edad avanzada que reciben TAR depende del número de co-medicamentos.

2.3 OBJETIVOS

1. Evaluar la prevalencia de la polifarmacia entre las PC-VIH y las PS-VIH en la CM a través de una gran base de datos de prestación farmacéutica que recoge tanto el tratamiento con medicamentos de dispensación hospitalaria como el tratamiento dispensado a través de receta.
2. Evaluar los factores de riesgo asociados con la polifarmacia en PC-VIH y en PS-VIH.
3. Evaluar la prevalencia de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre los FAR y los co-medicamentos en PC-VIH; con la descripción de los tipos de daños que se esperan de cada una de las diferentes interacciones farmacológicas identificadas.
4. Evaluar los factores de riesgo asociados con las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en PC-VIH.
5. Evaluar la prevalencia de MPI entre los co-medicamentos en PC-VIH de edad avanzada.
6. Evaluar los factores de riesgo asociados con los MPI en PC-VIH de edad avanzada.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO

En el año 2017 y de acuerdo con los datos que constan en el Sistema de Información Poblacional de la CM (SIP-CIBELES), la población con Tarjeta Sanitaria Individual (TSI) expedida por la Consejería de Sanidad de la CM ascendía a 6.633.319 personas.

Además de la población residente con TSI, hay otra serie de colectivos con derecho a la asistencia sanitaria pública en virtud de lo establecido en la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud y su normativa de desarrollo. Se trata de las personas desplazadas temporalmente en la CM, los extranjeros no registrados ni autorizados como residentes en España que precisan atención de urgencia por enfermedad grave o accidente o atención del embarazo, parto y postparto, los extranjeros menores de 18 años, las víctimas de trata de seres humanos, los solicitantes de protección internacional así como las personas que han suscrito un convenio especial con el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) para la prestación de asistencia sanitaria.

Por ello, anualmente, la población registrada en SIP-CIBELES susceptible de ser atendida en la sistema público es superior a la población titular de TSI de la CM, siendo la primera de 6.735.267 personas (198).

En la figura siguiente, se presentan los datos de población total y población con TSI, y su variación anual en el periodo de 2011 a 2017.

Figura 5. Población con derecho a la asistencia sanitaria pública de la CM. Evolución 2011-2017

AÑO*	Población con derecho a asistencia pública	Variación sobre el periodo anterior	Población con TSI de la Comunidad de Madrid	Variación sobre el periodo anterior
2011	6.405.957	0,31%	6.303.454	-0,31%
2012	6.372.048	-0,53%	6.299.975	-0,06%
2013	6.455.781	1,31%	6.351.332	0,82%
2014	6.519.476	0,99%	6.419.675	1,08%
2015	6.570.115	0,78%	6.476.551	0,89%
2016	6.660.471	1,38%	6.553.592	1,19%
2017	6.735.267	1,12%	6.633.319	1,22%

(*) Datos a 31 de diciembre

Fuente: Servicio Madrileño de Salud. Memoria 2017.

Desde el punto de vista de estructura, el SERMAS dispone de 430 centros de salud de Atención Primaria (AP) distribuidos en 7 Direcciones Asistenciales. Para la atención sanitaria hospitalaria dispone de 35 centros hospitalarios, con un total de 14.339 camas instaladas, 475 quirófanos, 4.563 salas de consulta, 2.363 puestos de hospital de día y 455 puestos de hemodiálisis, así como una Unidad Central de Laboratorio, una Unidad Central de Radiodiagnóstico y el Centro de Transfusión de la CM.

Respecto a los hospitales, existen 6 hospitales de nivel 1 de complejidad (grupo 1), 12 de complejidad 2 (grupo 2), 8 hospitales de complejidad 3 (grupo 3), 3 hospitales monográficos (2 psiquiátricos y 1 pediátrico), 2 hospitales de apoyo y 3 hospitales de media estancia. A destacar que, según el Monitor de Reputación Sanitaria, siete de los hospitales de complejidad más alta (grupo 3) se encuentran entre los once mejores de España. El alto nivel de especialización de los hospitales de la CM determina la existencia de 99 Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) distribuidas en 9 hospitales.

La Atención Hospitalaria (AH) se realiza a pacientes ingresados, ambulantes y externos. Los Servicios de Farmacia Hospitalaria (SFH) disponen de una Unidad de Pacientes Externos (UPE) que coordina la dispensación y el seguimiento de la utilización de todos los medicamentos contemplados en la Resolución 14/03, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos (199). Esta resolución establece un programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en tratamiento con medicamentos que han de ser prescritos desde un centro hospitalario aunque el paciente no requiera ingreso, así como los medicamentos incluidos en el programa, que han sido actualizados en posteriores resoluciones (Resolución 102/05; Resolución 213/08; Resolución 869/08; Resolución 288/09; Resolución 984/09; Resolución 210/10; Resolución 1050/10; Resolución 504/17) (200–207). Dentro de dicha resolución se incluye el TAR como parte del programa de dispensación a PC-VIH.

Los médicos de los Servicios o Unidades de Enfermedades Infecciosas son los responsables de la asistencia especializada de los PC-VIH incluyendo la prescripción del TAR. Los farmacéuticos del SFH dispensan la medicación prescrita conforme a los procedimientos generales establecidos en la resolución y a los procedimientos normalizados de trabajo de la UPE. Además de la dispensación, los farmacéuticos realizan actividades de atención farmacéutica.

En las Oficinas de Farmacia (OF) o Farmacia Comunitaria se realiza la dispensación de medicamentos con prescripción a través de receta oficial, además de otros productos sin receta (por ejemplo: productos sanitarios, dermofarmacia, dietética infantil, etc.). En el año 2017, el número de farmacias disponibles en la CM ascendía a 2.861 (13% sobre el total de España); lo que supone un número de habitantes por farmacia de 2.274 y un promedio de 4,4 farmacias por 10.000 habitantes (208).

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio transversal con base poblacional realizado en la CM entre el 01 de enero y el 30 de junio de 2017.

Los FAR son fármacos de dispensación hospitalaria que se dispensan, al igual que otros fármacos de especial seguimiento (ejemplo: antineoplásicos orales, medicamentos contra el virus de la hepatitis C, etc) en las unidades de pacientes externos de los SFH de forma mensual; aunque en algunos PC-VIH seleccionados pueden dispensarse los tratamientos cada dos o tres meses.

Los co-medicamentos son fármacos financiados por el SNS y que se dispensan en las OF mediante receta oficial.

El Sistema de Información y Análisis de la Prestación y Prescripción Farmacéutica del SERMAS (*Farm@drid*) es una gran base de datos que integra información del nomenclátor oficial de medicamentos, datos de adquisiciones hospitalarias, indicadores farmacoterapéuticos, dispensación a pacientes externos y prescripción a través de receta. Dicho sistema de información identifica a cada paciente mediante un Código de Identificación Personal Autonómico único (CIPA) que permite el acceso a información personal (edad, sexo y tramo de aportación de TSI) y a todos los medicamentos dispensados, tanto con receta como de forma ambulatoria. La base de datos de medicamentos se actualiza mensualmente, sin embargo, el tiempo que transcurre entre la dispensación de fármacos y el registro de esta información es de un mes para los SFH y de dos meses para las OF.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población que recibe medicación en la CM en el periodo de estudio.

A partir de *Farm@drid*, se descargaron los registros de dispensación de todos los pacientes de la CM, con información de datos demográficos y de todos los medicamentos, incluyendo FAR durante el periodo de estudio. La base de datos del estudio contenía información de la población de estudio de forma anonimizada para no poder conducir a su identificación.

La población se clasificó como: PC-VIH o PS-VIH en función de si recibían o no FAR. Se excluyó la población incluida en programas de dispensación para profilaxis pre y postexposición.

Se consideraron PC-VIH de edad avanzada a aquellos con edad \geq 65 años.

3.4 MEDICAMENTOS

Los FAR se clasificaron en función de la familia farmacológica en: ITIAN, ITINN, IP/p, INI, antagonistas del correceptor CCR5 e inhibidores de la fusión. Los potenciadores farmacológicos: ritonavir (RTV) y cobicistat (COBI), no se consideraron medicamentos por separado. En este estudio se consideró 3º fármaco a todos los FAR exceptuando a los ITIAN.

Los co-medicamentos se clasificaron según el código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) (209), que es un índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos. El código recoge el sistema u órgano sobre el que actúa, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química del fármaco. Está estructurado en cinco niveles:

- 1º Nivel: Grupo Anatómico: órgano o sistema en el cual actúa el fármaco. En total existen 14 grupos.
- 2º Nivel: Subgrupo terapéutico, identificado por un número de dos cifras.
- 3º Nivel: Subgrupo farmacológico, identificado por una letra del alfabeto.
- 4º Nivel: Subgrupo químico, identificado por una letra del alfabeto.
- 5º Nivel: Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica, identificado por un número de dos cifras.

La polifarmacia se definió como la prescripción de ≥ 5 co-medicamentos (127).

3.5 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Mediante una interfaz de programación de aplicaciones (API) personalizada vinculamos la base de datos del estudio: registros de dispensación de PC-VIH del SERMAS, y la base de datos de interacciones farmacológicas de VIH de la Universidad de Liverpool (166); base de datos integral con más de 24.000 interacciones farmacológicas de VIH que se utiliza ampliamente en toda Europa para detectar posibles interacciones farmacológicas entre FAR y co-medicamentos.

Todas las posibles parejas de FAR/co-medicamento fueron analizados utilizando la base de datos de la Universidad de Liverpool para generar una lista completa de posibles interacciones farmacológicas.

La evaluación de las interacciones farmacológicas se realizó de acuerdo con la gravedad mediante los criterios o códigos de colores de dicha Universidad:

- 1) Rojo: medicamentos contraindicados (reacciones adversas graves o que afectan profundamente a la eficacia del FAR).

- 2) Naranja: interacción potencial que podría requerir una modificación en la dosis o una monitorización estrecha para minimizar las consecuencias clínicas.
- 3) Amarillo: interacción potencial débil que no requiere monitorización adicional o ajuste de dosis.
- 4) Verde: interacción no clínicamente significativa.
- 5) Gris: sin datos para indicar interacción.

3.6 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS

Para la detección de MPI se revisaron los co-medicamentos en los PC-VIH de edad avanzada y se aplicaron los criterios Beers de 2019 (177). Los MPI se clasificaron en función de la clasificación ATC como grupo anatómico y principio activo, con descripción de los efectos nocivos y las recomendaciones para evitarlos.

3.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Los datos se expresaron como frecuencias y porcentajes en variables categóricas y como mediana y rango intercuartílico (RIC: percentil 25, percentil 75) en las variables numéricas.

Las diferencias entre los grupos de estudio (PC-VIH y PS-VIH) se analizaron utilizando la prueba de Chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas.

Para investigar los factores asociados con la polifarmacia, las interacciones farmacológicas y los MPI se llevó a cabo un modelo de regresión logística multivariante. Se calcularon los cocientes de probabilidades o razón de riesgo ajustados (aOR) con intervalo de confianza del 95% (IC95%). Los aOR se utilizaron para la interpretación de los factores asociados, de forma que, si el resultado es mayor a 1, la asociación es positiva, es decir, que la presencia del factor se asocia a la mayor ocurrencia del evento, considerándose un factor de riesgo; mientras que, si el resultado es menor a 1, la asociación es negativa, es decir, que la presencia del factor se asocia con la menor ocurrencia del evento, considerándose como factor de protección.

Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, y se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Los datos se analizaron mediante el programa Statistical Package for the Social Science (SPSS) versión 21.0 para Windows.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

Para la realización de esta investigación:

- Se obtuvo la clasificación de tipo de estudio por parte del Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: *“Estudio Postautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado como EPA-OD con Código JBB-TEN-2016-01)*
- Se obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid (*Código: FIBHGM-EONC002-2016*).
- Se obtuvo la aprobación de cesión de datos de consumo farmacéutico por parte del Servicio Madrileño de Salud.

La base de datos del estudio satisface todos los requerimientos de confidencialidad de datos que exige la ley al contener anonimizada toda aquella información de los pacientes que pueda conducir a su identificación.

4 RESULTADOS

4.1 PACIENTES Y POLIFARMACIA

Durante el periodo de estudio, 6.636.451 personas diferentes recibieron medicamentos en la CM. De ellos, 22.945 (0,35%) estaban recibiendo FAR. La proporción de mujeres fue del 21,72% entre los PC-VIH y del 51,98% entre los PS-VIH ($p < 0,001$). La mediana de edad fue de 48 años (39-54 años) en los PC-VIH y de 41 años (24-57 años) los PS-VIH ($p < 0,001$).

En las Tablas 3 y 4 se muestra la distribución del número de co-medicamentos en función del grupo de población y del sexo. En la Figura 6 se muestra la distribución clasificada por población y grupos de edad.

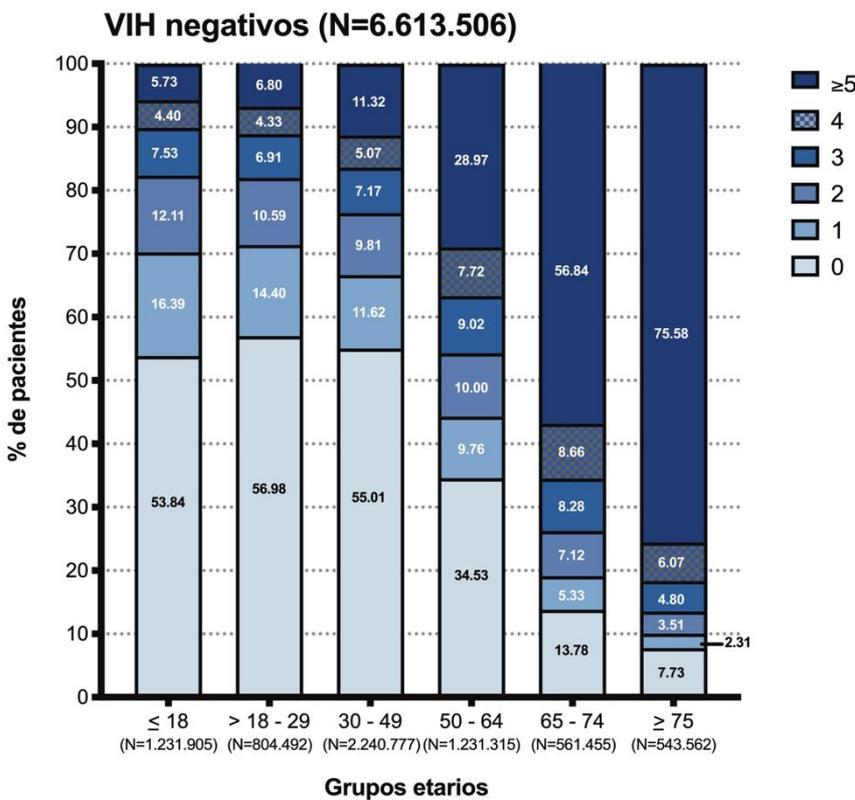
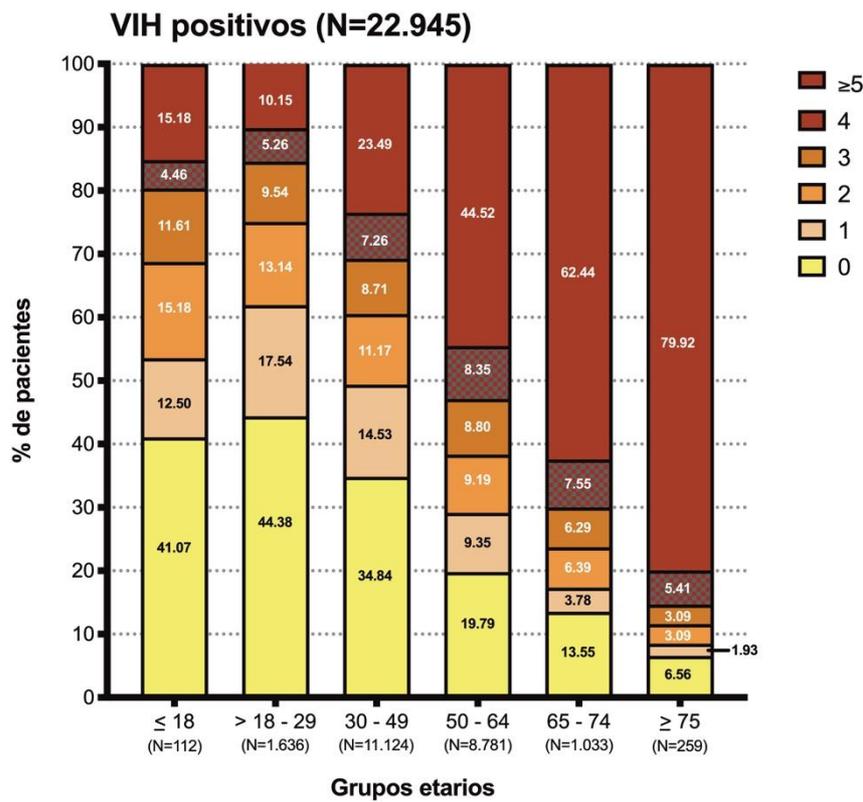
Tabla 3. Distribución del número de co-medicamentos por grupo de población

	< 5 medicamentos		≥ 5 medicamentos		Total
	N	%	N	%	
Población					
PC-VIH	15.388	67,06	7.557	32,94	22.945
PS-VIH	5.147.954	77,84	1.465.552	22,16	6.613.506
Total	5.163.342	77,80	1.473.109	22,20	6.636.451

Tabla 4. Distribución del número de co-medicamentos por sexo

	< 5 medicamentos		≥ 5 medicamentos		Total
	N	%	N	%	
Hombre					
PC-VIH	12.643	70,39	5.318	29,61	17.961
PS-VIH	2.615.419	82,36	560.223	17,64	3.175.642
Total	2.628.062	82,29	565.541	17,71	3.193.603
Mujer					
PC-VIH	2.745	55,08	2.239	44,92	4.984
PS-VIH	2.532.535	73,67	905.329	26,33	3.437.864
Total	2.535.280	73,64	907.568	26,36	3.442.848

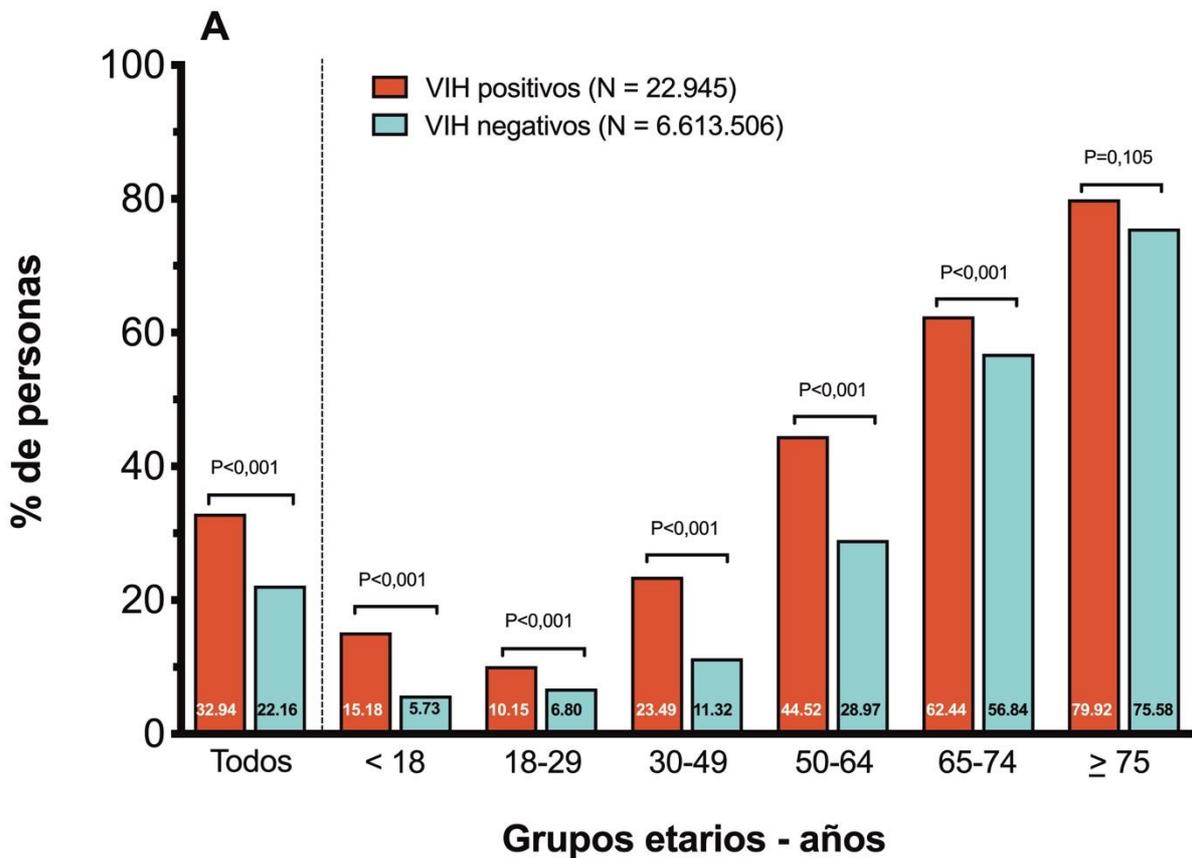
Figura 6. Distribución del número de co-medicamentos por población y grupos de edad



Nota: En algunas figuras, cuando el programa de gráficos utilizado asigna valores automáticamente con decimales, lo hace según el sistema anglosajón (punto en vez de coma).

En general, se observó polifarmacia en el 32,95% (7.557) de PC-VIH y en el 22,16% (1.465.552) de PS-VIH (OR 1,73; IC 95%, 1,68–1,77; $p < 0,001$). La polifarmacia fue más común entre las mujeres que entre los hombres, aumentó con la edad y fue significativamente mayor en los PC-VIH que en los PS-VIH en todos los estratos de edad, excepto en las personas ≥ 75 años (Figura 7 y 8).

Figura 7. Distribución de la polifarmacia entre PC-VIH y PS-VIH en función de los grupos de edad (A) y del sexo (B)



Nota: En algunas figuras, cuando el programa de gráficos utilizado asigna valores automáticamente con decimales, lo hace según el sistema anglosajón (punto en vez de coma).

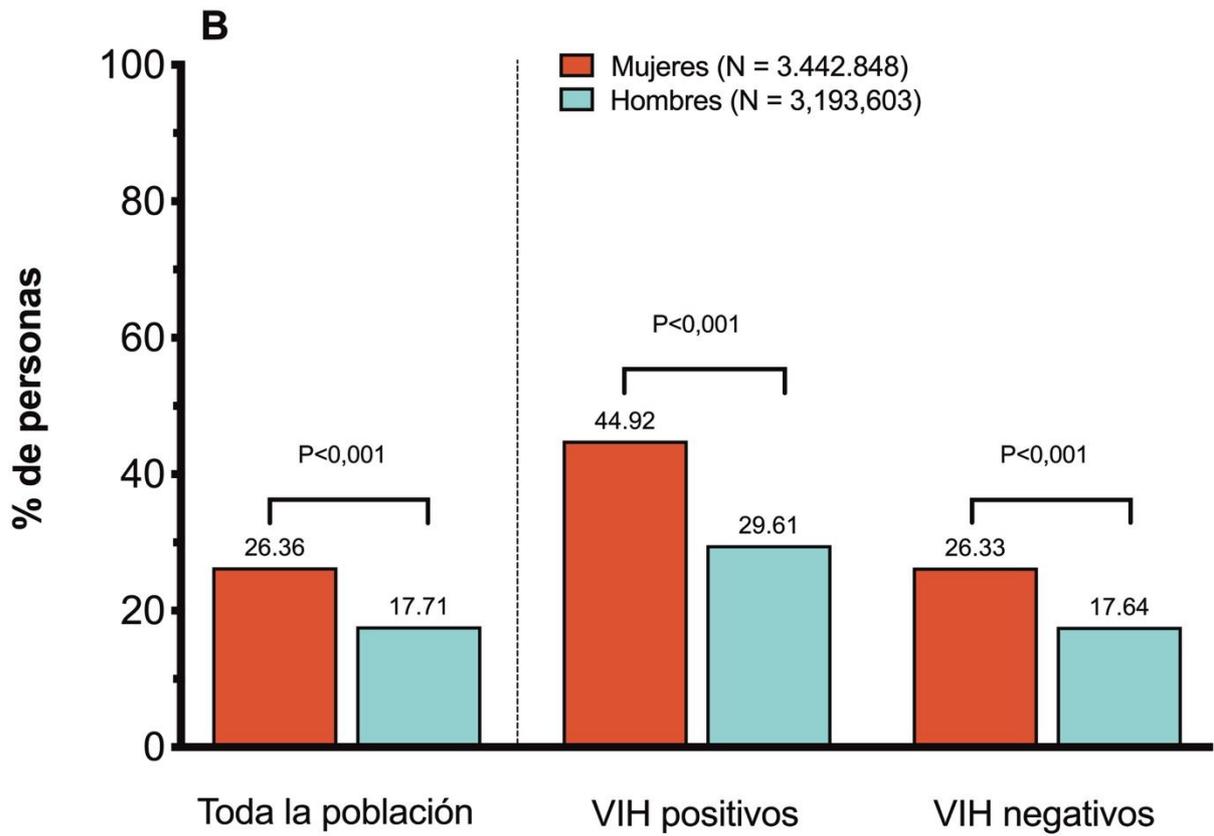
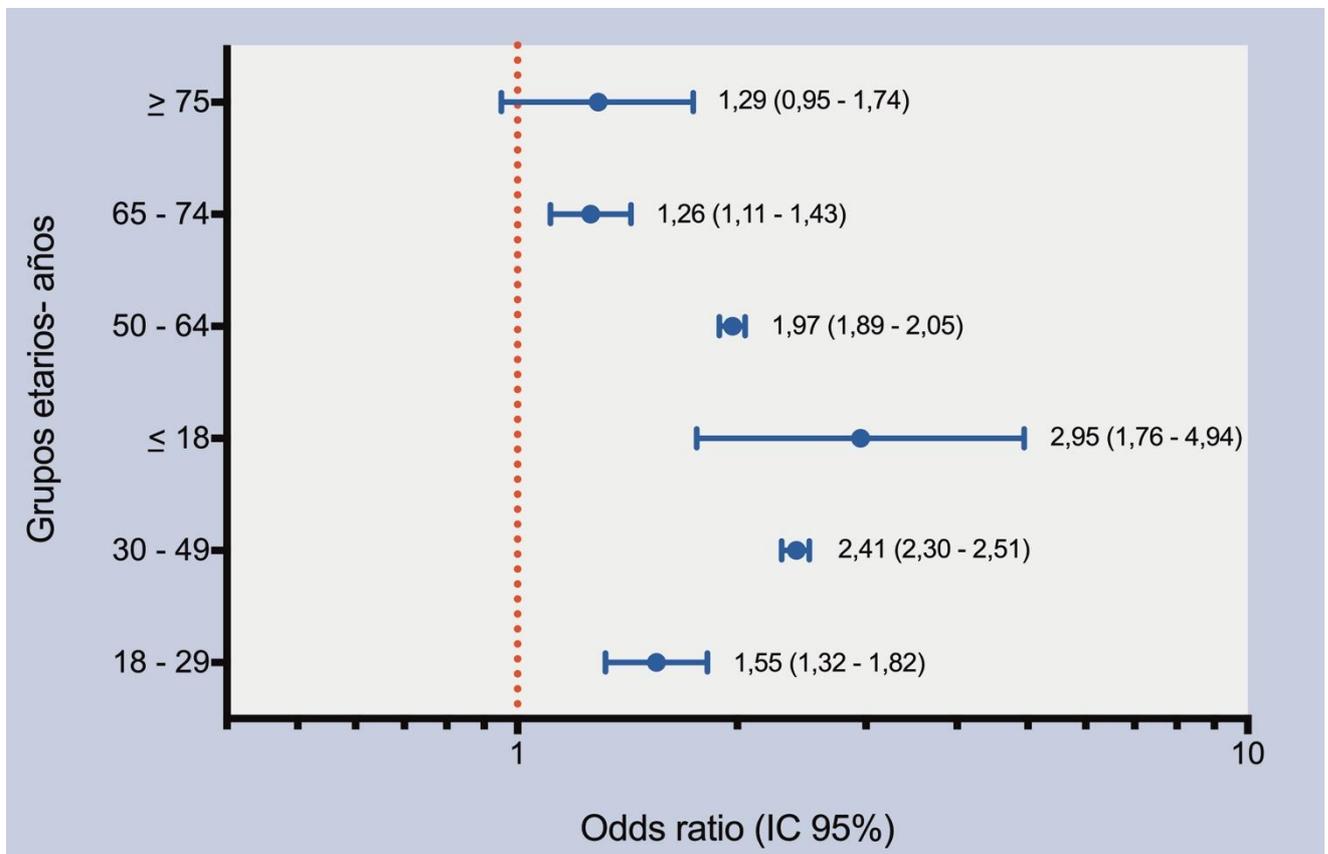


Figura 8. Odds ratio de polifarmacia entre PC-VIH y PS-VIH en función de los grupos de edad



En PC-VIH, se observó polifarmacia en 17 (15,18%) pacientes pediátricos (edad <18 años) y en 7.540 (33,02%) adultos. Entre los adultos, la polifarmacia fue más común entre los adultos mayores (edad \geq 50 años) con un 47,26% que en los adultos jóvenes (edad \geq 18-50 años) con 21,78% ($p < 0,001$). En particular, 2.020 (8,85%) PC-VIH adultos estaban tomando más de diez co-medicamentos, lo que se encontró en el 13,99% de los adultos mayores y en el 4,79% de los adultos jóvenes ($p < 0,001$) (Tabla 5).

Tabla 5. Características y distribución del número de co-medicamentos en PC-VIH

Características	PC-VIH (N= 22.945)					
	Pediatria (<18 años) N=112		Adultos jóvenes (\geq 18-50 años) N= 12.760		Adultos mayores (\geq 50 años) N= 10.073	
Edad, años – mediana (RIC)	12,50 (7,75-15,25)		40 (34-46)		55 (52-59)	
Hombres - n (%)	48 (42,86%)		10.216 (80,06%)		7.697 (76,41%)	
Co-medicamentos	N	%	N	%	N	%
NO co-medicamentos	46	41,07	4.602	36,07	1.895	18,81
Co-medicamentos	66	58,93	8.158	63,93	8.178	81,19
1 co-medicamento	14	12,50	1.903	14,91	865	8,59
2 co-medicamentos	17	15,18	1.457	11,42	881	8,75
3 co-medicamentos	13	11,61	1.125	8,82	846	8,40
4 co-medicamentos	5	4,46	894	7,01	825	8,19
5 co-medicamentos	4	3,57	596	4,67	756	7,51
6-10 co-medicamentos	13	11,61	1.572	12,32	2.596	25,77
> 10 co-medicamentos	0	0,00	611	4,79	1.409	13,99
Polifarmacia*	17	15,18	2.779	21,78	4.761	47,26

*Polifarmacia: \geq 5 co-medicamentos

4.2 PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS EN PERSONAS CON VIH

Se analizaron los co-medicamentos para los 22.945 PC-VIH, de los cuales 112 (0,49%) eran pacientes pediátricos.

4.2.1 Fármacos Antirretrovirales

El 90,05% (20.661) de los PC-VIH fueron tratados con al menos un ITIAN. Las combinaciones de ITIAN más utilizadas en los pacientes pediátricos fueron: ABC/3TC (33,93%), seguidas de TDF/FTC (29,46%) y TAF/FTC (10,71%). Respecto a los pacientes adultos, la combinación más utilizada fue: TDF/FTC (42,62%), seguida de 3TC/ABC (37,31%) y TAF/FTC (11,93%). A destacar que entre los pacientes adultos mayores la combinación de ITIAN más utilizada fue 3TC/ABC (39,21%) en vez de TDF/FTC que fue más utilizada en el grupo de pacientes adultos jóvenes (48,77%).

En general y en relación con el tercer fármaco del TAR, la familia de FAR más utilizada fueron los INI (51,96%), seguidos de los ITINN (41,34%) y los IP/p (23,12%). En los pacientes pediátricos, los FAR que se utilizaron principalmente fueron: EFV (20,54%), RAL (20,54%) y LPV/r (14,29%); mientras que, en los adultos, los más utilizados fueron: DTG (30,92%), RPV (19,41%) y DRV/r/c (17,99%).

La descripción completa de las familias de FAR desglosados por los grupos de edad se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Descripción de las familias de fármacos antirretrovirales en PC-VIH por grupos de edad

Familia FAR	PC-VIH N=22.945		Pediatria N=112		Adultos N=22.833		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ITIAN	20.661	90,05	104	92,86	20.557	90,03	11.964	93,76	8.593	85,31
ITIAN combinaciones	19.306	84,14	82	73,21	19.222	84,19	11.455	89,77	7.769	77,13
TDF/FTC	9.764	42,55	33	29,46	9.731	42,62	6.223	48,77	3.508	34,83
ABC/3TC	8.556	37,29	38	33,93	8.518	37,31	4.568	35,80	3.950	39,21
TAF/FTC	2.735	11,92	12	10,71	2.723	11,93	1.715	13,44	1.008	10,01
ZDV/3TC	27	0,12	3	2,68	24	0,11	11	0,09	13	0,13
ITIAN monofármacos	1.743	7,60	30	26,79	1.713	7,50	667	5,23	1.046	10,38
3TC	1.479	6,45	22	19,64	1.457	6,38	554	4,34	903	8,96
TDF	255	1,11	1	0,89	254	1,11	109	0,85	145	1,44
ABC	136	0,59	19	16,96	117	0,51	43	0,34	74	0,73
ZDV	27	0,12	9	8,04	18	0,08	6	0,05	12	0,12
FTC	19	0,08	3	2,68	16	0,07	9	0,07	7	0,07
ddl	18	0,08	1	0,89	17	0,07	5	0,04	12	0,12
d4T	9	0,04	1	0,89	8	0,04	3	0,02	5	0,05
INI	11.922	51,96	54	48,21	11.868	51,98	6.618	51,87	5.250	52,12
INI no potenciados	9.028	39,35	41	36,61	8.987	39,36	4.684	36,71	4.303	42,72
DTG	7.078	30,85	19	16,96	7.059	30,92	3.905	30,60	3.154	31,31
RAL	2.180	9,50	23	20,54	2.157	9,45	878	6,88	1.279	12,70
INI potenciados	3.224	14,05	13	11,61	3.211	14,06	2.133	16,72	1.078	10,70
EVG/c (TAF/FTC)	2.676	11,66	12	10,71	2.664	11,67	1.686	13,21	978	9,71
EVG/c (TDF/FTC)	716	3,12	1	0,89	715	3,13	552	4,33	163	1,62

Familia FAR	PC-VIH N=22.945		Pediatria N=112		Adultos N=22.833		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ITINN	9.486	41,34	36	32,14	9.450	41,39	5.295	41,50	4.155	41,25
RPV	4.439	19,35	8	7,14	4.431	19,41	2.740	21,47	1.691	16,79
EFV	3.113	13,57	23	20,54	3.090	13,53	1.813	14,21	1.277	12,68
NVP	1.383	6,03	5	4,46	1.378	6,04	596	4,67	782	7,76
ETR	723	3,15	1	0,89	722	3,16	237	1,86	485	4,81
IP/p	5.305	23,12	36	32,14	5.269	23,08	2.466	19,33	2.803	27,83
DRV/r/c	4.118	17,95	10	8,93	4.108	17,99	1.907	14,95	2.201	21,85
ATV/r/c	798	3,48	8	7,14	790	3,46	403	3,16	387	3,84
LPV/r	351	1,53	16	14,29	335	1,47	150	1,18	185	1,84
FPV/r	45	0,20	0	0,00	45	0,20	16	0,13	29	0,29
SQV/r	5	0,02	0	0,00	5	0,02	1	0,01	4	0,04
TPV/r	4	0,02	0	0,00	4	0,02	1	0,01	1	0,01
IDV/r	1	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	3	0,03
Antagonistas del correceptor CCR5 (MVC)	165	0,72	1	0,89	164	0,72	44	0,34	120	1,19
Inhibidor de la fusión (ENF)	1	0,00	0	0,00	1	0,00	0	0,00	1	0,01

Pediatria: <18 años; Adultos jóvenes: ≥18-50 años; Adultos mayores: ≥ 50 años

4.2.2 Co-medicamentos

Tomaban al menos un co-medicamento el 71,48% (16.402) de los PC-VIH, el 58,93% (66) de aquellos en edad pediátrica y el 71,55% (16.336) de los adultos.

Entre los PC-VIH pediátricos, los medicamentos que se dispensaron con mayor frecuencia pertenecían a los siguientes grupos: J-Antiinfeciosos para uso sistémico (27,68%), N-Sistema nervioso (23,21%) y A-Tracto alimentario y metabolismo (16,07%). Entre los adultos jóvenes, los medicamentos que se dispensaron con mayor frecuencia pertenecían a los grupos: N-Sistema nervioso (35,99%), J-Antiinfeciosos para uso sistémico (28,05%) y A-Tracto alimentario y metabolismo (26,64%). Entre los adultos mayores, los medicamentos que se dispensaron con mayor frecuencia pertenecían a los grupos: N-Sistema nervioso (54,22%), A-Tracto alimentario y metabolismo (52,26%) y C-Sistema cardiovascular (46,28%) (Figura 9).

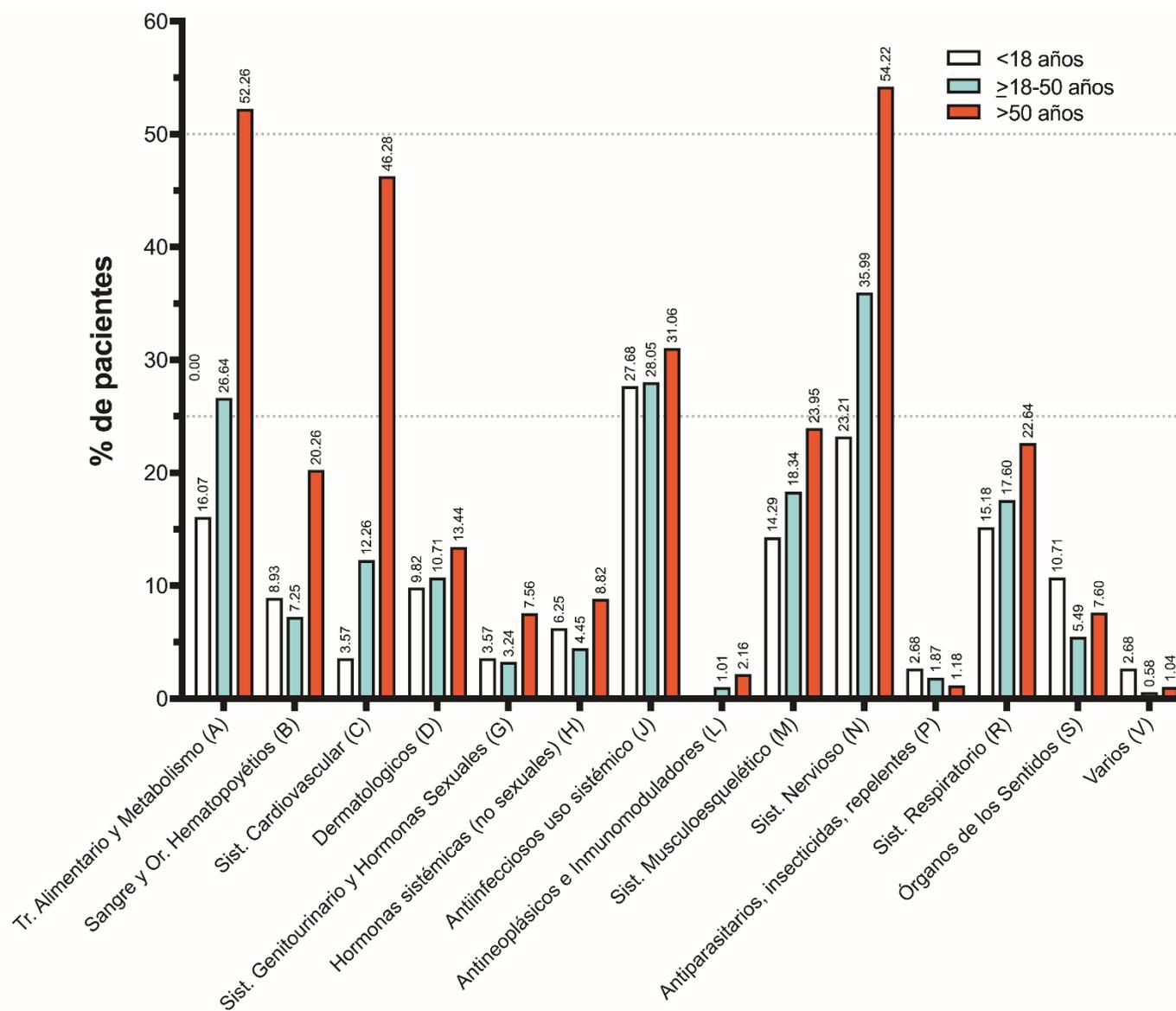
Entre los PC-VIH adultos, la dispensación de medicamentos de cualquiera de las 14 categorías de la clasificación ATC fue significativamente más común entre los adultos mayores que entre los adultos jóvenes, con la excepción de los medicamentos de los grupos J-Antiinfeciosos para uso sistémico y D-Dermatológicos (Tabla 7).

Tabla 7. Co-medicamentos en pacientes PC-VIH adultos en función del grupo anatómico ATC

Co-medicamentos (ATC)	Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073		p
	N	%	N	%	
A-Tracto alimentario y metabolismo	3.399	26,64	5.264	52,26	<0,001
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	925	7,25	2.041	20,26	<0,001
C-Sistema Cardiovascular	1.564	12,26	4.662	46,28	<0,001
D-Dermatológicos	1.367	10,71	1.354	13,44	<0,001
G-Sistema genitourinario y hormonas sexuales	414	3,24	762	7,56	<0,001
H-Preparados hormonales sistémicos	568	4,45	888	8,82	<0,001
J-Antiinfeciosos para uso sistémico	3.579	28,05	3.129	31,06	<0,001
L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	129	1,01	218	2,16	<0,001
M-Sistema musculoesquelético	2.340	18,34	2.412	23,95	<0,001
N-Sistema nervioso	4.592	35,99	5.462	54,22	<0,001
P-Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	239	1,87	119	1,18	<0,001
R-Sistema respiratorio	2.246	17,60	2.281	22,64	<0,001
S-Organos de los sentidos	700	5,49	766	7,60	<0,001
V-Varios	74	0,58	105	1,04	<0,001

Adultos jóvenes: ≥18-50 años; Adultos mayores: ≥ 50 años

Figura 9. Co-medicamentos en PC-VIH clasificados por el grupo anatómico ATC y estratificado por grupos de edad



Entre los pacientes PC-VIH pediátricos los co-medicamentos que se administran con mayor frecuencia fueron: J01-Antibacterianos para uso sistémico (26,79%), N02-Analgésicos (14,29%) y M01-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos (13,39%). Entre los adultos jóvenes, los co-medicamentos dispensados con mayor frecuencia fueron: J01-Antibacterianos para uso sistémico (26,08%), N05-Psicolépicos (21,76%) y N02-Analgésicos (20,85%). Entre los adultos mayores, los co-medicamentos más frecuentemente dispensados: N02-Analgésicos (35,29%), N05-Psicolépicos (34,05%) y A02-Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos (33,33%) (Tabla 8).

Tabla 8. Co-medicamentos en PC-VIH clasificados por el grupo anatómico y subgrupo terapéutico ATC

Co-medicamentos (ATC)	Pediatría N=112		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%
A-Tracto alimentario y metabolismo	18	16,07	3.399	26,64	5.264	52,26
A01-Preparados Estomatológicos	0	0,00	13	0,10	19	0,19
A02-Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	1	0,89	1.820	14,26	3.357	33,33
A03-Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	0	0,00	417	3,27	441	4,38
A04-Antieméticos y antinauseosos	0	0,00	8	0,06	18	0,18
A05-Terapia biliar y hepática	0	0,00	17	0,13	24	0,24
A06-Laxantes	0	0,00	18	0,14	58	0,58
A07-Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales	2	1,79	310	2,43	366	3,63
A09-Digestivos, incluyendo enzimas	0	0,00	14	0,11	25	0,25
A10-Fármacos usados en diabetes	1	0,89	230	1,80	1.068	10,60
A11-Vitaminas	14	12,50	1.458	11,43	2.125	21,10
A12-Suplementos minerales	1	0,89	273	2,14	768	7,62
A14-Agentes anabólicos para uso sistémico	0	0,00	0	0,00	2	0,02
A16-Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo	1	0,89	2	0,02	2	0,02

Co-medicamentos (ATC)	Pediatría N=112		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%
B-Sangre y órganos hematopoyéticos	10	8,93	925	7,25	2.041	20,26
B01-Antitrombóticos	3	2,68	392	3,07	1.519	15,08
B02-Antihemorrágicos	1	0,89	42	0,33	38	0,38
B03-Antianémicos	6	5,36	562	4,40	698	6,93
B05-Sustitutos de plasma y soluciones para infusión	0	0,00	8	0,06	21	0,21
B06-Otros agentes hematológicos	0	0,00	14	0,11	14	0,14
C-Sistema Cardiovascular	4	3,57	1.564	12,26	4.662	46,28
C01-Terapia cardiaca	1	0,89	38	0,30	234	2,32
C02-Antihipertensivos	1	0,89	30	0,24	124	1,23
C03-Diuréticos	1	0,89	173	1,36	603	5,99
C04-Vasodilatadores periféricos	0	0,00	7	0,05	29	0,29
C05-Vasoprotectores	0	0,00	33	0,26	20	0,20
C07-Agentes betabloqueantes	2	1,79	241	1,89	982	9,75
C08-Bloqueantes de canales de calcio	1	0,89	149	1,17	582	5,78
C09-Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	1	0,89	616	4,83	2.457	24,39
C10-Agentes modificadores de los lípidos	0	0,00	996	7,81	3.262	32,38

Co-medicamentos (ATC)	Pediatria N=112		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%
D-Dermatológicos	11	9,82	1.367	10,71	1.354	13,44
D01-Antifúngicos para uso dermatológico	1	0,89	526	4,12	516	5,12
D03-Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras	0	0,00	2	0,02	6	0,06
D05-Antipsoriásicos	0	0,00	59	0,46	66	0,66
D06-Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico	5	4,46	371	2,91	299	2,97
D07-Preparados dermatológicos con corticosteroides	5	4,46	560	4,39	681	6,76
D10-Preparados anti-acné	0	0,00	54	0,42	25	0,25
D11-Otros preparados dermatológicos	1	0,89	60	0,47	77	0,76
G-Sistema genitourinario y hormonas sexuales	4	3,57	414	3,24	762	7,56
G01-Antiinfeciosos y antisépticos ginecológicos	0	0,00	118	0,92	63	0,63
G02-Otros productos ginecológicos	0	0,00	5	0,04	4	0,04
G03-Hormonas sexuales y moduladores genitales	3	2,68	182	1,43	99	0,98
G04-Preparados urológicos	1	0,89	127	1,00	615	6,11
H-Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	7	6,25	568	4,45	888	8,82
H01-Hormonas hipotalámicas e hipofisarias y sus análogos	0	0,00	6	0,05	6	0,06
H02-Corticoides sistémicos	6	5,36	327	2,56	537	5,33
H03-Terapia tiroidea	1	0,89	245	1,92	364	3,61
H04-Hormonas pancreáticas	0	0,00	10	0,08	12	0,12
H05-Homeostasis del calcio	0	0,00	3	0,02	18	0,18

Co-medicamentos (ATC)	Pediatria N=112		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%
J-Antiinfeciosos para uso sistémico	31	27,68	3.579	28,05	3.129	31,06
J01-Antibacterianos para uso sistémico	30	26,79	3.328	26,08	2.917	28,96
J02-Antimicóticos para uso sistémico	0	0,00	165	1,29	156	1,55
J04-Antimicobacterias	2	1,79	61	0,48	56	0,56
J05-Antivirales de uso sistémico	1	0,89	274	2,15	221	2,19
J07-Vacunas	1	0,89	32	0,25	11	0,11
L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	0	0,00	129	1,01	218	2,16
L01-Agentes antineoplásicos	0	0,00	7	0,05	12	0,12
L02-Terapia endocrina	0	0,00	44	0,34	96	0,95
L04-Inmunosupresores	0	0,00	79	0,62	114	1,13
M-Sistema musculoesquelético	16	14,29	2.340	18,34	2.412	23,95
M01-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	15	13,39	2.223	17,42	2.015	20,00
M03-Relajantes musculares	0	0,00	116	0,91	106	1,05
M04-Preparados antigotosos	0	0,00	71	0,56	272	2,70
M05-Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas	1	0,89	39	0,31	211	2,09

Co-medicamentos (ATC)	Pediatria N=112		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%
N-Sistema nervioso	26	23,21	4.592	35,99	5.462	54,22
N01-Anestésicos	0	0,00	59	0,46	134	1,33
N02-Analgésicos	16	14,29	2.660	20,85	3.555	35,29
N03-Antiepilépticos	5	4,46	769	6,03	1.047	10,39
N04-Antiparkinsonianos	0	0,00	43	0,34	81	0,80
N05-Psicolépticos	8	7,14	2.777	21,76	3.430	34,05
N06-Psicoanalépticos	12	10,71	1.271	9,96	1.620	16,08
N07-Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	1	0,89	134	1,05	153	1,52
P-Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	3	2,68	239	1,87	119	1,18
P01-Antiprotozoarios	2	1,79	184	1,44	105	1,04
P02-Antihelmínticos	1	0,89	11	0,09	2	0,02
P03-Ectoparasiticidas, incluyendo escabicidas, insecticidas y repelentes	0	0,00	44	0,34	13	0,13
R-Sistema Respiratorio	17	15,18	2.246	17,60	2.281	22,64
R01-Preparados de uso nasal	4	3,57	689	5,40	505	5,01
R03-Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	8	7,14	856	6,71	1.301	12,92
R05-Preparados para la tos y el resfriado	0	0,00	6	0,05	19	0,19
R06-Antihistamínicos para uso sistémico	9	8,04	1.436	11,25	1.073	10,65
S-Órgano de los sentidos	12	10,71	700	5,49	766	7,60
S01-Oftalmológicos	9	8,04	547	4,29	645	6,40
S02-Otológicos	3	2,68	119	0,93	100	0,99
S03-Preparados oftalmológicos y otológicos	2	1,79	64	0,50	59	0,59

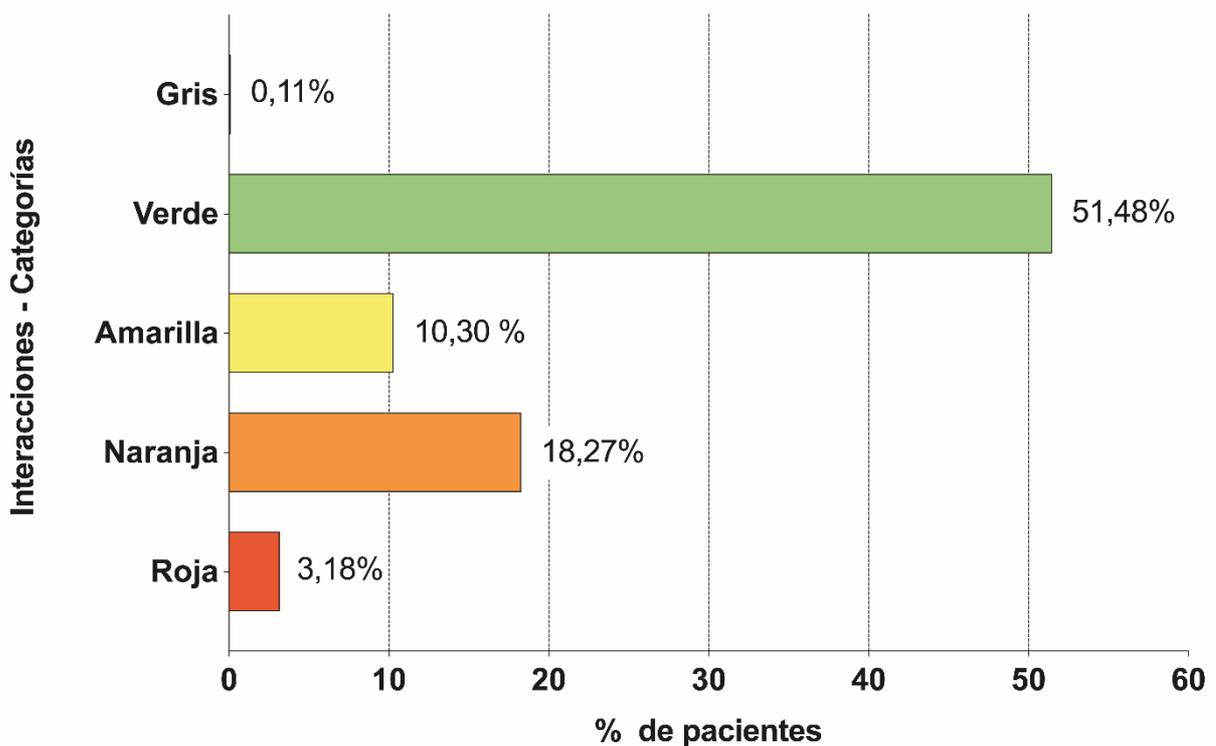
Co-medicamentos (ATC)	Pediatría N=112		Adultos jóvenes N=12.760		Adultos mayores N=10.073	
	N	%	N	%	N	%
V-Varios	3	2,68	74	0,58	105	1,04
V01-Alergenos	0	0,00	1	0,01	0	0,00
V03-Todo el resto de los productos terapéuticos	3	2,68	73	0,57	104	1,03
V07-Todo el resto de los productos no terapéuticos	0	0,00	0	0,00	1	0,01

Pediatría: <18 años; Adultos jóvenes: ≥18-50 años; Adultos mayores: ≥ 50 años

4.3 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PERSONAS CON VIH

La prevalencia de las diferentes categorías de interacciones farmacológicas en PC-VIH según los criterios o código de colores de la Universidad de Liverpool fue la siguiente: 729 pacientes con interacciones farmacológicas rojas (3,18%), 4.193 pacientes con interacciones farmacológicas naranjas (18,27%), 2.363 pacientes con interacciones farmacológicas amarillas (10,30%), 11.811 pacientes con interacciones farmacológicas verdes (51,48%) y 26 pacientes con interacciones farmacológicas grises (0,11%) (Figura 10).

Figura 10. Prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en PC-VIH



La prevalencia de interacciones farmacológicas rojas o contraindicadas en función de la familia de FAR fue del 2,68% para los IP/p, el 0,39% para los ITINN, el 0,20% para los INI potenciados y el 0% para los INI no potenciados. Respecto a los co-medicamentos, las interacciones farmacológicas contraindicadas más frecuentes involucraron medicamentos del sistema respiratorio (1,37%), seguidos de medicamentos dermatológicos (0,51%), medicamentos del sistema nervioso (0,50%), medicamentos cardiovasculares (0,42%), medicamentos gastrointestinales y del metabolismo (0,27%) y medicamentos para la sangre y órganos hematopoyéticos (0,27%) (Tabla 9).

Tabla 9. Prevalencia de interacciones farmacológicas en PC-VIH en función de los FAR y los co-medicamentos

	Roja		Naranja		Amarilla		Verde		Gris	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Fármacos Antirretrovirales (Familias)										
IP/p	616	2,68	1.950	8,50	1.263	5,50	2.707	11,80	21	0,09
ITINN	89	0,39	1.911	8,33	789	3,44	4.478	19,52	6	0,03
INI potenciados	46	0,20	204	0,89	75	0,33	197	0,86	1	0,00
INI no potenciados	1	0,00	368	1,60	185	0,81	5.912	25,77	0	0,00
ITIAN	0	0,00	127	0,55	265	1,15	6.083	26,51	0	0,00
Antagonistas del correceptor CCR5 (MVC)	0	0,00	8	0,03	8	0,03	126	0,55	0	0,00
Co-medicamentos (ATC)										
R-Sistema respiratorio	314	1,37	324	1,41	386	1,68	2.248	1,68	0	0,00
D-Dermatológicos	117	0,51	394	1,72	90	0,39	953	0,39	0	0,00
N-Sistema nervioso	115	0,50	1.833	7,99	1.163	5,07	5.686	5,07	25	0,11
C-Sistema cardiovascular	97	0,42	674	2,94	730	3,18	3.512	3,18	0	0,00
A-Tracto alimentario y metabolismo	62	0,27	273	1,19	9	0,04	1.841	0,04	1	0,00
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	61	0,27	368	1,60	0	0,00	1.998	0,00	0	0,00
G-Sistema genitourinario y hormonas sexuales	11	0,05	342	1,49	20	0,09	674	0,09	0	0,00
J-Antiinfeciosos para uso sistémico	7	0,03	353	1,54	128	0,56	3.179	0,56	0	0,00
H-Preparados hormonales sistémicos	5	0,02	466	2,03	0	0,00	905	0,00	0	0,00
M-Sistema musculoesquelético	1	0,00	575	2,51	16	0,07	3.208	0,07	0	0,00

	Roja		Naranja		Amarilla		Verde		Gris	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Co-medicamentos (ATC)										
L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	0	0,00	15	0,07	0	0,00	230	0,00	0	0,00
S-Órganos de los sentidos	0	0,00	23	0,10	31	0,14	179	0,14	0	0,00
P-Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0	0,00	42	0,18	84	0,37	134	0,37	0	0,00
V-Varios	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

En general, los co-medicamentos más frecuentemente involucrados en las interacciones farmacológicas contraindicadas fueron los corticosteroides, incluyendo budesonida, mometasona, fluticasona y triamcinolona (56,65%), seguido del fármaco antipsicótico quetiapina (14,54%), agentes antitrombóticos que incluyen clopidogrel y ticagrelor (8,50%), derivados de imidazol y triazol como ketoconazol e itraconazol (8,37%), domperidona (7,27%) y simvastatina (6,45%) (Tabla 10).

Diez interacciones representaron el 74,90% (546) de todas las interacciones farmacológicas contraindicadas o rojas (Tabla 11). El DRV potenciado fue el FAR involucrado en 7 de estas diez interacciones farmacológicas y representó el 65,71% de todas las interacciones rojas. Los corticosteroides fueron los co-medicamentos involucrados en 4 de estas diez interacciones principales y representaron el 40,33% de todas las interacciones farmacológicas contraindicadas.

Respecto a las interacciones farmacológicas naranjas, las familias de FAR involucradas con mayor frecuencia fueron los IP/p (8,50%), seguidos de ITINN (8,33%) e INI no potenciados (1,60%). Los co-medicamentos que participan con mayor frecuencia en las interacciones farmacológicas naranjas fueron los medicamentos del sistema nervioso (7,99%), seguidos de los medicamentos cardiovasculares (2,94%), los medicamentos del sistema musculoesquelético (2,51%) y las hormonas sistémicas (2,03%) (Tabla 9).

Tabla 10. Descripción de las interacciones farmacológicas contraindicadas en PC-VIH

Familia	FAR	Co-medicamentos (ATC)	Principio activo	Descripción de la interacción farmacológica	N (%)
IP/p	ATV/r/c DRV/r/c LPV/r FPV/r SQV/r TPV/r IDV/r	Corticoides (R01AD, R03BA, R03AK, H02AB, D07AC)*	Budesonida, Mometasona, Fluticasona, Triamcinolona	Riesgo de efectos corticosteroides sistémicos (síndrome de Cushing y supresión suprarrenal)	375 (51,4)
		Antipsicóticos (N05AH)	Quetiapina	Incremento sustancial de la exposición a quetiapina	103 (14,1)
		Agentes antitrombóticos (B01AC)	Clopidogrel	Disminución sustancial de la exposición a clopidogrel	53 (7,3)
		Procinéticos (A03FA)	Domperidona	Riesgo de efectos adversos cardiacos (prolongación del intervalo QT)	50 (6,9)
		Estatinas (C10AA)	Simvastatina	Riesgo de miopatía y rabdomiolisis	46 (6,3)
		Diuréticos (C03DA)	Eplerenona	Riesgo de hiperpotasemia	21 (2,9)
		Terapia cardiaca (C01BD, C01EB)	Amiodarona, Ranolazina	Incremento sustancial de la exposición a terapia cardiaca	9 (1,2)
		Bloqueantes de canales de calcio (C08CA)	Lecarnidipino	Incremento sustancial de la exposición a lecanidipino	9 (1,2)
		Agentes antitrombóticos (B01AC)	Ticagrelor	Incremento sustancial de la exposición a ticagrelor	8 (1,1)
		Terapia cardiaca (C01EB)	Ivabradina	Riesgo de bradicardia	7 (1,0)
		Antiepilépticos (N03AB)	Fenitoína	Disminución sustancial de la exposición a DRV/p	6 (0,8)
		Inhibidores de la bomba de protones (A02BC)	Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol	Disminución sustancial de la exposición a ATV/p	5 (0,7)
		Hipnóticos y sedantes (N05CD)	Triazolam	Riesgo de sedación prolongada o depresión respiratoria	2 (0,3)
		Antipsicóticos (N05AE)	Ziprasidona	Riesgo de efectos adversos cardiacos (prolongación del intervalo QT)	1 (0,1)
Antimicobacterias (J04AB)	Rifampicina	Disminución sustancial de la exposición a ATV/p	1 (0,1)		

*Corticoides: R01AD (vía nasal), N=204; R03BA, R03AK (vía inhalatoria), N= 104; H02AB (vía sistémica), N=5; D07AC (vía tópica), N=62

Familia	FAR	Co-medicamentos (ATC)	Principio activo	Descripción de la interacción farmacológica	N (%)
ITINN	EFV NVP ETR RPV	Derivados imidazólicos y triazólicos (D01AC, J02AC)**	Ketoconazol, Itraconazol	Disminución sustancial de la exposición a los derivados imidazólicos y triazólicos	61 (8,4)
		Hormonas sexuales y moduladores genitales (G03AC, G03DC)	Noretisterona (PPS), Desogestrel (PPS)	Disminución sustancial de la exposición a los anticonceptivos hormonales	11 (1,5)
		Inhibidores de la bomba de protones (A02BC)	Lansoprazol, Esomeprazol, Rabeprazol	Disminución sustancial de la exposición a RPV	9 (1,2)
		Antiepilépticos (N03AB, N03AF)	Fenitoína, Oxcarbazepina, Carbamazepina	Disminución sustancial de la exposición a ETR y RPV	5 (0,7)
		Antipsicóticos (N05AE)	Ziprasidona	Riesgo de efectos adversos cardiacos (prolongación del intervalo QT)	2 (0,3)
		Hipnóticos y sedantes (N05CD)	Triazolam	Riesgo de sedación prolongada o depresión respiratoria	1 (0,1)
		Antimicobacterias (J04AB)	Rifampicina	Disminución sustancial de la exposición a ETR	1 (0,1)

**Derivados imidazólicos y triazólicos: D01AC (vía tópica), N=56; J02AC (vía sistémica), N=5

Familia	FAR	Co-medicamentos (ATC)	Principio activo	Descripción de la interacción farmacológica	N (%)
INI potenciados	EVG/c	Corticoides (R01AD, R03BA, H02AB, D07AC)***	Budesonida, Mometasona, Fluticasona, Triamcinolona	Riesgo de efectos corticosteroides sistémicos (síndrome de Cushing y supresión suprarrenal)	38 (5,2)
		Antipsicóticos (N05AH)	Quetiapina	Incremento sustancial de la exposición a quetiapina	3 (0,4)
		Procinéticos (A03FA)	Domperidona	Riesgo de efectos adversos cardiacos (prolongación del intervalo QT)	3 (0,4)
		Antiepilépticos (N03AA, N03AF)	Phenobarbital, Carbamazepina,	Disminución sustancial de la exposición a EVG/c	2 (0,3)
		Agentes antitrombóticos (B01AC)	Clopidogrel	Disminución sustancial de la exposición a clopidogrel	1 (0,1)
		Estatinas (C10AA)	Simvastatina	Riesgo de miopatía y rabdomiólisis	1 (0,1)
		Terapia cardiaca(C01EB)	Ivabradina	Riesgo de bradicardia	1 (0,1)
INI no potenciados	DTG	Antiepilépticos (N03AF)	Oxcarbazepina	Disminución sustancial de la exposición a DTG	1 (0,1)

***Corticoides: R01AD (vía nasal), N=28; R03BA (vía inhalatoria), N=4; H02AB (vía sistémica), N=1; D07AC (vía tópica), N=5

Tabla 11. Top-ten de las interacciones farmacológicas contraindicadas en PC-VIH

#	FAR	Co-medicamentos (ATC)	Principio activo	N (%)
1	Darunavir potenciado	Corticoides [R01AD05 (vía nasal), R03BA02 (vía inhalatoria)]	Budesonida	137 (18,8)
2	Darunavir potenciado	Corticoides [R01AD09 (vía nasal), D07AC13 (vía tópica)]	Mometasona	114 (15,6)
3	Darunavir potenciado	Antipsicóticos (N05AH04)	Quetiapina	85 (11,7)
4	Darunavir potenciado	Procinéticos (A03FA03)	Domperidona	44 (6,0)
5	Darunavir potenciado	Agentes antitrombóticos(B01AC04)	Clopidogrel	43 (5,9)
6	Darunavir potenciado	Estatinas (C10AA)	Simvastatina	31 (4,3)
7	Efavirenz	Derivados imidazólicos y triazólicos [D01AC08] (vía tópica)]	Ketoconazol	25 (3,4)
8	Darunavir potenciado	Corticoide [R03AK06 (vía inhalatoria)]	Fluticasona	25 (3,4)
9	Nevirapina	Derivados imidazólicos y triazólicos [D01AC08] (vía tópica)]	Ketoconazol	24 (3,3)
10	Elvitegravir/Cobicistat	Corticoides [R01AD05 (vía nasal)]	Budesonida	18 (2,5)

4.4 FACTORES ASOCIADOS CON LAS INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Para identificar los factores asociados con las interacciones farmacológicas se realizó en primer lugar un análisis de regresión logística univariante y posteriormente se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante.

Los factores asociados independientemente con un menor riesgo de interacción farmacológica contraindicada o roja incluyeron edad ≥ 50 años (aOR 0,76; IC95% 0,63–0,91, $p = 0,003$) y tratamiento con INI no potenciados como 3º fármaco del TAR (aOR 0,72; IC95% 0,60–0,88, $p = 0,001$).

Los factores asociados independientemente con un mayor riesgo de interacción farmacológica contraindicada o roja incluyeron el tratamiento con IP/p, INI potenciados y ITINN como 3ª fármaco del TAR, polifarmacia y tratamiento con los siguientes co-medicamentos: fármacos respiratorios, dermatológicos, de la sangre, del sistema nervioso, cardiovasculares y hormonas sistémicas (Tabla 12).

Respecto a las interacciones farmacológicas potenciales o naranjas, el único factor asociado independientemente con un riesgo reducido de interacciones farmacológicas naranjas fue el tratamiento con INI no potenciados como 3º fármaco del TAR (aOR [IC95%] 0,79; 0,71–0,87, $p < 0,001$).

Los factores asociados independientemente con un mayor riesgo de interacciones farmacológicas naranjas incluyeron el sexo masculino, el tratamiento con cualquier FAR, excepto los INI no potenciados, la polifarmacia y el tratamiento con co-medicamentos de cualquier grupo anatómico ATC, con la excepción de los fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores y los medicamentos para los órganos de los sentidos (Tabla 12).

Tabla 12. Factores asociados con interacciones farmacológicas en PC-VIH por regresión logística multivariante

Características	Interacciones rojas o contraindicadas		Interacciones naranjas o potenciales	
	aOR (IC 95%)	P-valor	aOR (IC 95%)	P-valor
Grupos de edad				
Pediatría (< 18 años)	1,17 (0,35 – 3,95)	0,795	1,20 (0,66 – 2,78)	0,541
Adultos mayores (≥ 50 años)	0,76 (0,63 – 0,91)	0,003	1,03 (0,94 – 1,13)	0,488
Hombres	1,15 (0,96 – 1,40)	0,127	1,26 (1,14 – 1,39)	<0,001
Polifarmacia	2,65 (1,98 – 3,54)	<0,001	2,17 (1,90 – 2,47)	<0,001
Familia fármacos antirretrovirales				
IP/p	21,01 (16,60 – 26,59)	<0,001	10,07 (8,95 – 11,32)	<0,001
ITIAN	1,18 (0,98 – 1,40)	0,072	2,54 (2,32 – 2,77)	<0,001
ITINN	1,31 (1,05 – 1,65)	0,017	5,73 (5,10 – 6,44)	<0,001
INI potenciados	1,96 (1,47 – 2,61)	<0,001	1,94 (1,67 – 2,26)	<0,001
INI no potenciados	0,72 (0,60 – 0,88)	0,001	0,79 (0,71 – 0,87)	<0,001
Antagonistas del correceptor CCR5 (MVC)	1,42 (0,79 – 2,55)	0,243	2,27 (1,55 – 3,33)	<0,001

Características	Interacciones rojas o contraindicadas		Interacciones naranjas o potenciales	
	aOR (IC 95%)	P-valor	aOR (IC 95%)	P-valor
Co-medicamentos (ATC)				
A-Tracto alimentario y metabolismo	1,10 (0,89 – 1,40)	0,355	1,09 (0,99 – 1,21)	0,089
B- Sangre y órganos hematopoyéticos	1,52 (1,24 – 1,86)	<0,001	1,49 (1,33 – 1,67)	<0,001
C-Sistema Cardiovascular	1,21 (1,00 – 1,47)	0,048	1,47 (1,33 – 1,62)	<0,001
D-Dermatológicos	2,48 (2,05 – 3,00)	<0,001	1,78 (1,59 – 1,99)	<0,001
G-Sistema genitourinario y hormonas sexuales	1,12 (0,85 – 1,49)	0,421	2,18 (1,87 – 2,54)	<0,001
H-Preparados hormonales sistémicos	1,28 (1,00 – 1,63)	0,048	2,58 (2,24 – 2,98)	<0,001
J-Antiinfeciosos para uso sistémico	1,00 (0,83 – 1,19)	0,974	1,23 (1,12 – 1,35)	<0,001
L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	0,97 (0,56 – 1,68)	0,929	0,95 (0,72 – 1,27)	0,747
M-Sistema musculoesquelético	1,03 (0,86 – 1,24)	0,737	1,65 (1,50 – 1,82)	<0,001
N-Sistema nervioso	1,38 (1,09 – 1,74)	0,006	3,08 (2,78 – 3,42)	<0,001
P-Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	0,56 (0,29 – 1,07)	0,081	1,88 (1,42 – 2,50)	<0,001
R-Sistema respiratorio	3,61 (3,01 – 4,33)	<0,001	1,25 (1,13 – 1,38)	<0,001
S-Órganos de los sentidos	120 (0,93 – 1,53)	0,155	0,92 (0,79 – 1,01)	0,268
V-Varios	0,88 (0,48 – 1,62)	0,680	1,76 (1,21 – 2,56)	0,003

4.5 MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN PERSONAS CON VIH DE EDAD AVANZADA

Durante el período de estudio, 6.636.451 personas recibieron medicamentos en la CM; entre ellos, 22.945 (0,35%) estaban recibiendo FAR; y de ellos, 1.292 (5,63%) eran PC-VIH de edad avanzada. La mediana de edad de estos fue de 69 años (67-73 años) y 1.027 (79,49%) eran hombres. En general, el 87,85% (1.135) de PC-VIH de edad avanzada estaba tomando al menos un co-medicamento, y la polifarmacia se observó en el 65,94% (852) (Tabla 13).

Tabla 13. Características y distribución del número de co-medicamentos en PC-VIH de edad avanzada

Características	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N= 1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N= 259	
	Edad, años – mediana (RIC)	69 (67-73)		68 (66-71)		79 (76-82)
Hombres - n (%)	1.027 (79,49%)		839 (81,22%)		188 (72,59%)	
Co-medicamentos						
Co-medicamentos	N	%	N	%	N	%
NO co-medicamentos	157	12,15	140	13,55	17	6,56
Co-medicamentos	1.135	87,85	893	86,45	242	93,44
1 co-medicamento	44	3,40	39	3,78	5	1,93
2 co-medicamentos	74	5,73	66	6,39	8	3,09
3 co-medicamentos	73	5,65	65	6,29	8	3,09
4 co-medicamentos	92	7,12	78	7,55	14	5,41
5 co-medicamentos	85	6,58	65	6,29	20	7,72
6-10 co-medicamentos	429	33,20	328	31,75	101	39,00
> 10 co-medicamentos	338	26,16	252	24,39	86	33,20
Polifarmacia*	852	65,94	645	62,44	207	79,92

*Polifarmacia: ≥ 5 co-medicamentos

El 33,20% (429) de PC-VIH de edad avanzada, estaban tomando entre seis y diez co-medicamentos y el 26,16% (338) estaban tomando más de diez, porcentajes que eran todavía mayores en aquellos con edad > 75 años (Tabla 13).

En relación con el tercer fármaco del TAR, la familia más utilizada fueron los INI (49,92%), seguidos de los ITINN (43,81%) y los IP/p (25,39%). Los FAR que se utilizaron con mayor frecuencia fueron: DTG (29,57%), DRV/r/c (18,81%) y RPV (15,02%). En general, el 79,18% (1.023) de PC-VIH de edad avanzada fueron tratados con al menos un ITIAN. Las combinaciones de ITIAN más utilizadas fueron: ABC/3TC (44,66%), seguidas de TDF/FTC (23,61%) y TAF/FTC (8,05%).

La descripción completa de las familias de FAR en PC-VIH de edad avanzada se muestran en la Tabla 14.

En relación con los co-medicamentos, los que se administraron con mayor frecuencia pertenecen a los grupos: C-Sistema cardiovascular (69,7%), A-Tracto alimentario y metabolismo (68,2%), N-Sistema nervioso (61,0%), B-Sangre y órganos hematopoyéticos (39,0%) y J-Antiinfeciosos para uso sistémico (33,7%).

La descripción completa de los co-medicamentos en PC-VIH de edad avanzada se muestran en la Tabla 15.

Tabla 14. Descripción de las familias de fármacos antirretrovirales en PC-VIH de edad avanzada

Familia FAR	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
ITIAN	1.023	79,18	830	80,35	193	74,52
ITIAN Combinaciones	906	70,12	734	71,06	172	66,41
ABC/3TC	577	44,66	451	43,66	126	48,65
TDF/FTC	305	23,61	261	25,27	44	16,99
TAF/FTC	104	8,05	90	8,71	14	5,41
ZDV/3TC	3	0,23	3	0,29	0	0,00
ITIAN Monofármacos	152	11,76	124	12,00	28	10,81
3TC	131	10,14	107	10,36	24	9,27
TDF	22	1,70	19	1,84	3	1,16
ABC	17	1,32	14	1,36	3	1,16
ddl	3	0,23	2	0,19	1	0,39
ZDV	1	0,08	0	0,00	1	0,39
FTC	1	0,08	0	0,00	1	0,39
d4T	1	0,08	0	0,00	1	0,39
INI	645	49,92	521	50,44	124	47,88
INI no potenciados	552	42,72	441	42,69	111	42,86
DTG	382	29,57	313	30,30	69	26,64
RAL	182	14,09	138	13,36	44	16,99

Familia FAR	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
INI	645	49,92	521	50,44	124	47,88
INI potenciados	106	8,20	92	8,91	14	5,41
EVG/COBI (TAF/FTC)	101	7,82	87	8,42	14	5,41
EVG/COBI (TDF/FTC)	8	0,62	8	0,77	0	0,00
ITINN	566	43,81	449	43,47	117	45,17
RPV	194	15,02	160	15,49	34	13,13
EFV	175	13,54	137	13,26	38	14,67
NVP	136	10,53	108	10,45	28	10,81
ETR	69	5,34	50	4,84	19	7,34
IP/p	328	25,39	267	25,85	61	23,55
DRV/r/c	243	18,81	202	19,55	41	15,83
ATV/r/c	38	2,94	31	3,00	7	2,70
LPV/r	20	1,55	17	1,65	3	1,16
FPV/r	3	0,23	2	0,19	1	0,39
Antagonistas del correceptor CCR5 (MVC)	10	0,77	7	0,68	3	1,16
Inhibidor de la fusión (ENF)	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Tabla 15. Co-medicamentos en PC-VIH de edad avanzada clasificados por el grupo anatómico y subgrupo terapéutico ATC

Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
A-Tracto alimentario y metabolismo	881	68,19	681	65,92	200	77,22
A01-Preparados Estomatológicos	2	0,15	2	0,19	0	0,00
A02-Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos	606	46,90	462	44,72	144	55,60
A03-Agentes contra padecimientos funcionales del estómago e intestino	99	7,66	80	7,74	19	7,34
A04-Antieméticos y antinauseosos	9	0,70	7	0,68	2	0,77
A05-Terapia biliar y hepática	7	0,54	5	0,48	2	0,77
A06-Laxantes	12	0,93	9	0,87	3	1,16
A07-Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales	71	5,50	50	4,84	21	8,11
A09-Digestivos, incluyendo enzimas	4	0,31	3	0,29	1	0,39
A10-Fármacos usados en diabetes	302	23,37	226	21,88	76	29,34
A11-Vitaminas	306	23,68	245	23,72	61	23,55
A12-Suplementos minerales	172	13,31	138	13,36	34	13,13
B-Sangre y órganos hematopoyéticos	504	39,01	367	35,53	137	52,90
B01-Antitrombóticos	422	32,66	309	29,91	113	43,63
B02-Antihemorrágicos	7	0,54	6	0,58	1	0,39
B03-Antianémicos	168	13,00	114	11,04	54	20,85
B05-Sustitutos de plasma y soluciones para infusión	4	0,31	2	0,19	2	0,77
B06-Otros agentes hematológicos	2	0,15	2	0,19	0	0,00

Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
C-Sistema Cardiovascular	900	69,66	696	67,38	204	78,76
C01-Terapia cardiaca	76	5,88	58	5,61	18	6,95
C02-Antihipertensivos	40	3,10	25	2,42	15	5,79
C03-Diuréticos	174	13,47	111	10,75	63	24,32
C04-Vasodilatadores periféricos	10	0,77	9	0,87	1	0,39
C05-Vasoprotectores	4	0,31	3	0,29	1	0,39
C07-Agentes betabloqueantes	240	18,58	184	17,81	56	21,62
C08-Bloqueantes de canales de calcio	154	11,92	111	10,75	43	16,60
C09-Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	552	42,72	423	40,95	129	49,81
C10-Agentes modificadores de los lípidos	675	52,24	531	51,40	144	55,60
D-Dermatológicos	237	18,34	182	17,62	55	21,24
D01-Antifúngicos para uso dermatológico	92	7,12	76	7,36	16	6,18
D03-Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras	4	0,31	1	0,10	3	1,16
D05-Antipsoriásicos	8	0,62	7	0,68	1	0,39
D06-Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico	50	3,87	40	3,87	10	3,86
D07-Preparados dermatológicos con corticosteroides	116	8,98	86	8,33	30	11,58
D10-Preparados anti-acné	2	0,15	2	0,19	0	0,00
D11-Otros preparados dermatológicos	18	1,39	13	1,26	5	1,93

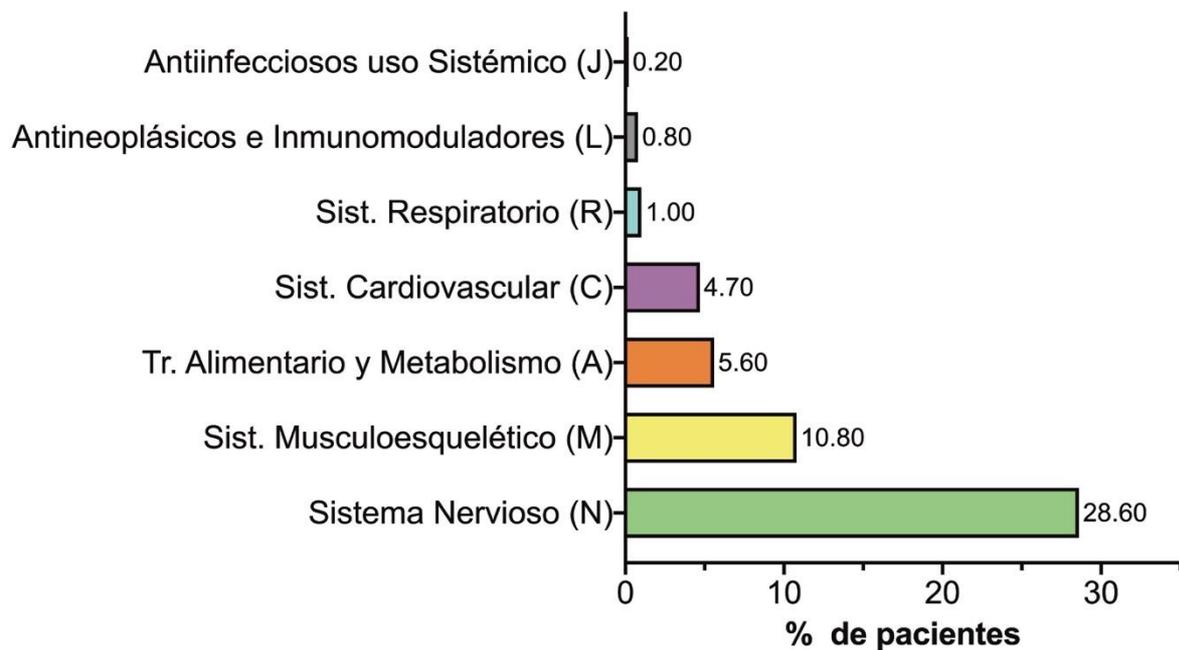
Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
G-Sistema genitourinario y hormonas sexuales	264	20,43	202	19,55	62	23,94
G01-Antiinfeciosos y antisépticos ginecológicos	8	0,62	8	0,77	0	0,00
G02-Otros productos ginecológicos	0	0,00	0	0,00	0	0,00
G03-Hormonas sexuales y moduladores genitales	13	1,01	11	1,06	2	0,77
G04-Preparados urológicos	250	19,35	189	18,30	61	23,55
H-Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	201	15,56	153	14,81	48	18,53
H01-Hormonas hipotalámicas e hipofisarias y sus análogos	1	0,08	1	0,10	0	0,00
H02-Corticoides sistémicos	126	9,75	97	9,39	29	11,20
H03-Terapia tiroidea	74	5,73	56	5,42	18	6,95
H04-Hormonas pancreáticas	4	0,31	2	0,19	2	0,77
H05-Homeostasis del calcio	9	0,70	6	0,58	3	1,16
J-Antiinfeciosos para uso sistémico	435	33,67	323	31,27	112	43,24
J01-Antibacterianos para uso sistémico	415	32,12	306	29,62	109	42,08
J02-Antimicóticos para uso sistémico	19	1,47	14	1,36	5	1,93
J04-Antimicobacterias	2	0,15	2	0,19	0	0,00
J05-Antivirales de uso sistémico	36	2,79	31	3,00	5	1,93
L-Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	71	5,50	61	5,91	10	3,86
L01-Agentes antineoplásicos	5	0,39	5	0,48	0	0,00
L02-Terapia endocrina	39	3,02	31	3,00	8	3,09
L04-Inmunosupresores	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
M-Sistema musculoesquelético	307	23,76	247	23,91	60	23,17
M01-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos	201	15,56	175	16,94	26	10,04
M03-Relajantes musculares	11	0,85	11	1,06	0	0,00
M04-Preparados antigotosos	78	6,04	51	4,94	27	10,42
M05-Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas	60	4,64	47	4,55	13	5,02
N-Sistema nervioso	788	60,99	606	58,66	182	70,27
N01-Anestésicos	42	3,25	33	3,19	9	3,47
N02-Analgésicos	584	45,20	442	42,79	142	54,83
N03-Antiepilépticos	132	10,22	103	9,97	29	11,20
N04-Antiparkinsonianos	23	1,78	15	1,45	8	3,09
N05-Psicolépticos	421	32,59	320	30,98	101	39,00
N06-Psicoanalépticos	204	15,79	162	15,68	42	16,22
N07-Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso	29	2,24	18	1,74	11	4,25
P-Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	12	0,93	11	1,06	1	0,39
P01-Antiprotozoarios	11	0,85	10	0,97	1	0,39
P03-Ectoparasiticidas, incluyendo escabicidas, insecticidas y repelentes	1	0,08	1	0,10	0	0,00
R-Sistema Respiratorio	363	28,10	281	27,20	82	31,66
R01-Preparados de uso nasal	80	6,19	66	6,39	14	5,41
R03-Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias	209	16,18	154	14,91	55	21,24
R05-Preparados para la tos y el resfriado	7	0,54	6	0,58	1	0,39
R06-Antihistamínicos para uso sistémico	165	12,77	129	12,49	36	13,90

Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años) N=1.292		PC-VIH de edad avanzada (≥ 65-74 años) N=1.033		PC-VIH de edad avanzada (≥ 75 años) N=259	
	N	%	N	%	N	%
S-Órgano de los sentidos	171	13,24	126	12,20	45	17,37
S01-Oftalmológicos	159	12,31	117	11,33	42	16,22
S02-Otológicos	12	0,93	7	0,68	5	1,93
S03-Preparados oftalmológicos y otológicos	9	0,70	8	0,77	1	0,39
V-Varios	11	0,85	8	0,77	3	1,16
V01-Alergenos	0	0,00	0	0,00	0	0,00
V03-Todo el resto de los productos terapéuticos	10	0,77	8	0,77	2	0,77
V07-Todo el resto de los productos no terapéuticos	1	0,08	0	0,00	1	0,39

La prevalencia de MPI en PC-VIH de edad avanzada fue del 37,31% (482). Los grupos ATC de medicamentos más frecuentemente implicados en los MPI fueron: N-Sistema nervioso (28,60%), M-Sistema musculoesquelético (10,80%), A-Tracto alimentario y metabolismo (5,60%) y C-Sistema cardiovascular (4,70%) (Figura 11).

Figura 11. Medicamentos potencialmente inapropiados en PC-VIH de edad avanzada clasificados por el grupo anatómico ATC

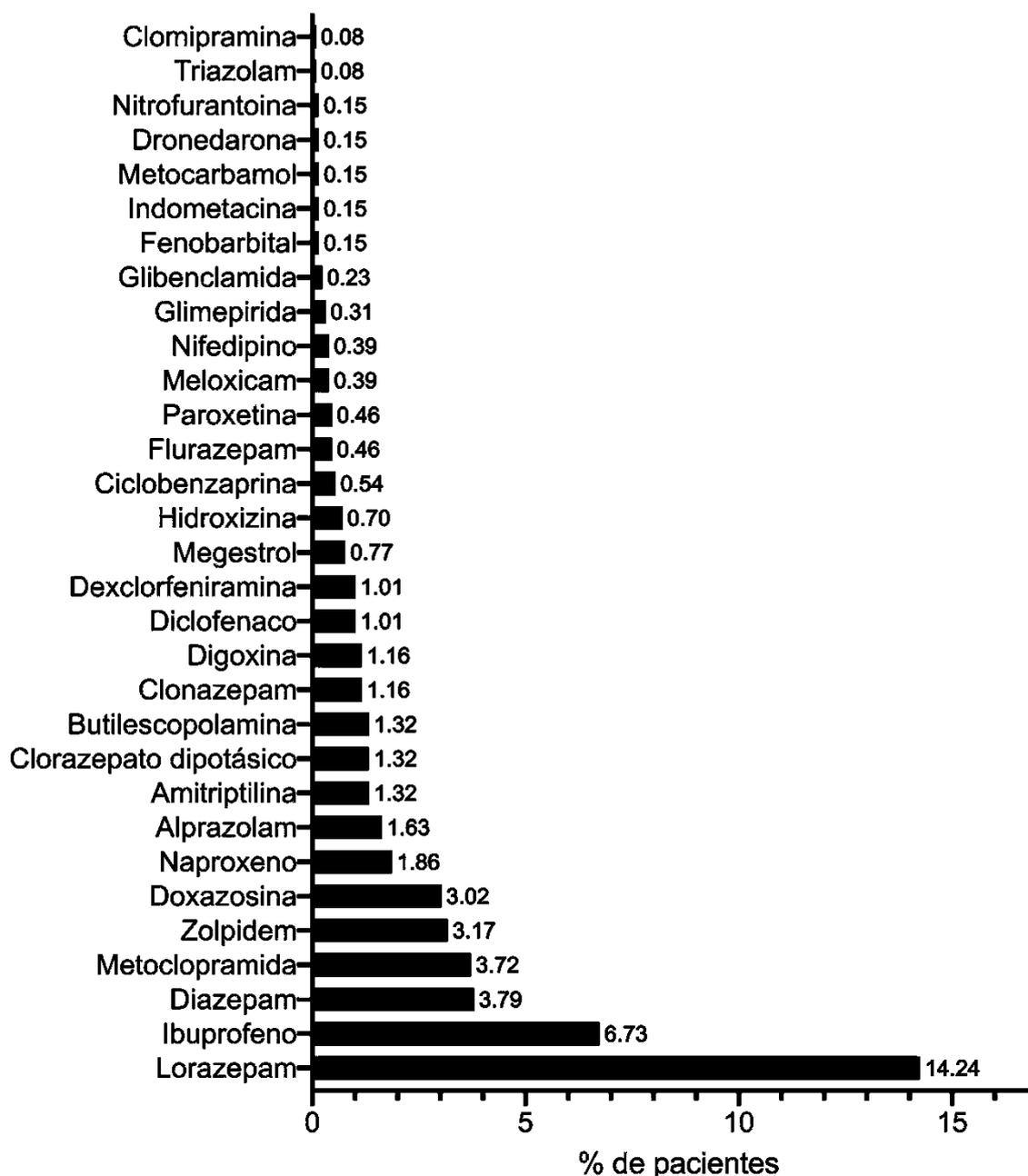


Nota: En algunas figuras, cuando el programa de gráficos utilizado asigna valores automáticamente con decimales, lo hace según el sistema anglosajón (punto en vez de coma).

Los MPI detectados entre PC-VIH de edad avanzada (482/1.292) se correspondieron con treinta y un fármacos o principios activos diferentes (Figura 12). De estos MPI, el 60,79% (293) implicaron a benzodicepinas y el 27,19% (131) a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Cinco co-medicamentos representaron el 84,85% (409) del total de MPI: lorazepam (38,17%), ibuprofeno (18,04%), diazepam (10,17%), metoclopramida (9,96%) y zolpidem (8,51%).

En el 14,94% (72) los MPI involucraron a fármacos anticolinérgicos, siendo los principios activos más frecuentes: amitriptilina (3,53%), butilescopolamina (3,53%), dexclorfeniramina (2,70%), hidroxicina (1,87%) y ciclobenzaprina (1,45%).

Figura 12. Medicamentos potencialmente inapropiados según criterios Beers de 2019 en PC-VIH de edad avanzada



Nota: En algunas figuras, cuando el programa de gráficos utilizado asigna valores automáticamente con decimales, lo hace según el sistema anglosajón (punto en vez de coma).

La prevalencia de los co-medicamentos implicados en los MPI según los criterios Beers de 2019 en PC-VIH de edad avanzada (1.292) con las recomendaciones a realizar en ellos, así como el fundamento de dicha recomendación se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Prevalencia de medicamentos potencialmente inapropiados según criterios Beers de 2019 en PC-VIH de edad avanzada (n= 1.292)

Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años)	Recomendación	Fundamento
	N (%)		
Lorazepam (N05BA06)	184 (14,24)	Evitar	Los adultos de edad avanzada tienen una mayor sensibilidad a las benzodiazepinas y un menor metabolismo de los agentes de acción prolongada; en general, todas las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes de tráfico en los adultos mayores.
Diazepam (N05BA01)	49 (3,79)		
Alprazolam (N05BA12)	21 (1,36)		
Clorazepato potásico (N05BA05)	17 (1,32)		
Clonazepam (N03AE01)	15 (1,16)		
Flurazepam (N05CD01)	6 (0,46)		
Triazolam (N05CD05)	1 (0,08)		
Zolpidem (N05CF02)	41 (3,17)	Evitar	Efectos adversos similares a los de las benzodiazepinas en los adultos de edad avanzada
Amitriptilina (N06AA09)	17 (1,32)		Altamente anticolinérgico
Hidroxizina (N05BB01)	9 (0,70)		Altamente anticolinérgico
Paroxetina (N06AB05)	6 (0,46)		Altamente anticolinérgico
Fenobarbital (N03AA02)	2 (0,15)		Alto riesgo de dependencia física
Clomipramina (N06AA04)	1 (0,08)		Altamente anticolinérgico
Ibuprofeno (M01AE01)	87 (6,73)	Evitar uso crónico	Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal o úlcera péptica en grupos de alto riesgo: el uso de un inhibidor de la bomba de protones o de misoprostol reduce el riesgo, pero no lo elimina. Además, puede aumentar la presión arterial e inducir una lesión renal.
Naproxeno (M01AE02)	24 (1,86)		
Diclofenaco (M01AB05)	13 (1,01)		
Meloxicam (M01AC06)	5 (0,39)		
Indometacina (M01AB01)	2 (0,15)		
Ciclobenzaprina (M03BX08)	7 (0,54)	Evitar	La mayoría de los relajantes musculares son mal tolerados por los adultos de edad avanzada porque algunos tienen efectos adversos anticolinérgicos.
Metocarbamol (M03BA03)	2 (0,15)		

Co-medicamentos (ATC)	PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años)	Recomendación	Fundamento
	N (%)		
Metoclopramida (A03FA01)	48 (3,72)	Evitar	Efectos extrapiramidales
Butilescopolamina (A03BB01)	17 (1,32)		Altamente anticolinérgico
Glimepirida (A10BB12)	4 (0,31)		Alto riesgo de hipoglucemia grave prolongada en adultos mayores
Glibenclamida (A10BB01)	3 (0,23)		Alto riesgo de hipoglucemia grave prolongada en adultos mayores
Doxazosina (C02CA04)	39 (3,02)	Evitar	Resultados pobres
Digoxina (C01AA05)	15 (1,16)	Evitar dosis $> 0,125\text{mg/día}$	No utilizar en el tratamiento de primera línea de la fibrilación auricular o de la insuficiencia cardíaca
Nifedipina (liberación inmediata) (C08CA05)	5 (0,39)	Evitar	Resultados pobres
Dronedarona (C01BD07)	2 (0,15)	Evitar	Hipotensión potencial
Dexclorfeniramina (R06AB02)	13 (1,01)	Evitar	Altamente anticolinérgico
Megestrol (L02AB01)	10 (0,77)	Evitar	Aumento del riesgo de eventos trombóticos
Nitrofurantoina (J01XE01)	2 (0,15)	Evitar para la supresión a largo plazo	Toxicidad pulmonar potencial

4.6 FACTORES ASOCIADOS CON LOS MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS

Para identificar los factores asociados con los MPI se realizó en primer lugar un análisis de regresión logística univariante y posteriormente se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante.

Los factores asociados independientemente con un mayor riesgo de MPI incluyeron la polifarmacia (aOR 7,08; IC95% 5,16-9,72, $p < 0,001$) y el sexo femenino (aOR 1,75; IC95% 1,30-2,35, $p < 0,001$) (Tabla 17).

Tabla 17. Factores asociados con medicamentos potencialmente inapropiados en PC-VIH de edad avanzada por regresión logística multivariante

Características	OR ajustado (IC 95%)	P-valor
Edad	0,99 (0,97 – 1,01)	0,283
Mujer	1,75 (1,30 – 2,35)	<0,001
Polifarmacia	7,08 (5,16 – 9,72)	<0,001

5 DISCUSIÓN

Existen muchas pruebas de que la polifarmacia es un tema de gran relevancia para las PC-VIH. Ware et al. (155) descubrieron que la infección por VIH, la edad avanzada, la raza blanca y la posesión de un seguro de salud se asociaban con una mayor probabilidad de polifarmacia tanto en PC-VIH como en PS-VIH. En el estudio de cohorte multicéntrico sobre el SIDA, Justice et al. (139) analizaron el curso clínico de las PC-VIH y PS-VIH en el Sistema de Salud de Veteranos de EE. UU., y encontraron una asociación dosis-respuesta entre el número de co-medicamentos y el aumento de las tasas de hospitalización y mortalidad en ambos grupos tras ajustar la demografía y la gravedad de la comorbilidad subyacente.

Nuestro estudio recogió información sobre la prescripción de medicamentos en diferentes ámbitos asistenciales y con múltiples prescriptores en una población de más de 6,6 millones de personas con un amplio rango de edad. Alrededor de 23.000 personas estaban recibiendo TAR, y un tercio de ellos cumplían criterios de polifarmacia. La polifarmacia fue más común entre las mujeres, aumentó con la edad y fue más frecuente en PC-VIH que en PS-VIH en todos los grupos de edad, a excepción de la población ≥ 75 años. La prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas fue del 3,18%. Entre las 1.292 PC-VIH de edad avanzada (≥ 65 años), algo más de un tercio recibían MPI según los criterios de Beers de 2019 (177). El sexo femenino y la polifarmacia se asociaron con mayor riesgo de MPI y los medicamentos más frecuentemente implicados fueron las benzodiazepinas y los AINE.

Aproximadamente un tercio de las PC-VIH en nuestro estudio cumplían criterios de polifarmacia, una cifra que aumentaba con la edad, llegando a duplicarse en aquellos incluidos en la franja de 65 a 74 años y alcanzado casi el 80% en aquellos con edad ≥ 75 años. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en otros estudios en PC-VIH en donde la prevalencia de polifarmacia se observó en algo más de un tercio de los participantes, aumentando en paralelo con la edad (137,142). El hallazgo de una mayor prevalencia de polifarmacia en las mujeres de nuestro estudio también concuerda con lo descrito previamente en la población general. Estas diferencias relacionadas con el género podrían explicarse por varios factores. En primer lugar, hay que mencionar que las mujeres contactan con más frecuencia con los dispositivos asistenciales lo que les brinda más oportunidades para la detección de enfermedades y la prescripción de medicamentos. También hay que mencionar las diferencias biológicas entre los sexos que condicionan la aparición de comorbilidades específicas asociadas con una necesidad crónica de medicación; y el hecho de que los hombres son menos propensos a buscar atención médica preventiva que las mujeres (210,211).

Otra observación interesante fue que la diferencia en la prevalencia de la polifarmacia entre PC-VIH y PS-VIH deja de ser significativa a partir de los 75 años. Esto probablemente se debe a la aparición natural de comorbilidades relacionadas con la edad, independientemente de la infección por VIH. Este hallazgo también está en línea con los resultados de un gran análisis basado en las bases de

datos de compañías aseguradoras en EE. UU., que mostró una pequeña diferencia en el número de co-medicamentos entre las PC-VIH ≥ 65 años que las PS-VIH de la misma edad (212).

En relación con los co-medicamentos, nosotros observamos que entre las PC-VIH todos los grupos de fármacos fueron significativamente más utilizados en adultos mayores (≥ 50 años) que en los adultos jóvenes a excepción de los antiinfecciosos de uso sistémico y los medicamentos dermatológicos. Hay que destacar que los medicamentos más frecuentemente prescritos entre las PC-VIH eran fármacos del sistema nervioso central, gastrointestinal y cardiovascular, lo que coincide con otros estudios publicados anteriormente (159,213,214). Algunos medicamentos incluidos dentro de estos grupos de fármacos (benzodiacepinas, antihipertensivos, antidepresivos, etc) se relacionan, junto a la polifarmacia, con un mayor riesgo de efectos adversos graves asociados con la edad (141).

La literatura sobre interacciones farmacológicas en PC-VIH no es abundante y refleja la experiencia de una era del TAR en la que el EFV y los IP potenciados eran los terceros fármacos predominantes. Dos grandes estudios realizados en países subsaharianos mostraron que los antiinfecciosos eran los medicamentos no VIH más frecuentemente involucrados en las interacciones farmacológicas, incluyendo rifampicina, antifúngicos, antipalúdicos y antihelmínticos (215–217). Uno de ellos, realizado en Kenia, incluyó a 1.000 PC-VIH que recibían TAR, de los cuales aproximadamente un tercio estaban en riesgo de sufrir una interacción farmacológica (216). El otro estudio, realizado en Uganda, incluyó a 2.000 PC-VIH con TAR, de los cuales el 18,7% tenían una o más interacciones farmacológicas clínicamente relevantes (217). Recientemente, en un estudio realizado en Tanzania con 2.069 PC-VIH que recibían TAR, el 94% tenían al menos un medicamento concomitante, el 24% cumplían criterios de polifarmacia y en el 33% se detectaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Los antiinfecciosos, principalmente rifampicina, fueron los co-medicamentos más utilizados y los más frecuentemente involucrados en las interacciones farmacológicas, en línea con los estudios realizados anteriormente en países subsaharianos (218).

Hasta la fecha, el estudio más grande realizado en un entorno rico en recursos se llevó a cabo en Europa dentro de la cohorte Suiza (SHCS, Swiss HIV Cohort Study). En dicho estudio, se encontró una prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas o rojas del 1,40% y de interacciones farmacológicas potenciales o naranjas del 39,88% entre una población de 1.497 PC-VIH. En las interacciones contraindicadas estaban principalmente involucrados la co-administración de IP/p o EFV con midazolam, y la mayoría de las interacciones potenciales involucraron a EFV y los IP/p con medicamentos del sistema nervioso central, medicamentos cardiovasculares y metadona (163). En otro estudio multicéntrico llevado a cabo en Australia entre los años 2013 y 2015 con 522 PC-VIH en TAR, se identificó polifarmacia e interacciones farmacológicas contraindicadas en el 23% y el 3,3% de todos los participantes. La mayoría de las interacciones contraindicadas se relacionaron con IP/p,

seguidos del EFV (219).

La prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas o rojas entre PC-VIH de nuestro estudio fue del 3,18% y en su mayoría incluyó la combinación de IP/p y corticoides, quetiapina o agentes antitrombóticos (clopidogrel y ticagrelor). Llama la atención, que en comparación con los resultados publicados por Marzolini et al. (163), la prevalencia de interacciones contraindicadas en nuestro estudio fue mayor, a pesar del uso más amplio de INI no potenciados que se caracterizan por un perfil de interacciones más favorable. Muchas de las interacciones farmacológicas contraindicadas en nuestro estudio involucraron a corticoides, los cuales se utilizan por diferentes vías de administración para el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel, el pulmón y el aparato locomotor. Por lo tanto, es probable que estos fármacos sean prescritos por distintos especialistas no VIH que desconocen las interacciones farmacológicas de los corticoides con los FAR o subestiman el riesgo de interacciones cuando estos se administran por vías diferentes a la oral. Varias publicaciones ponen de manifiesto casos de interacciones farmacológicas sistémicas tan graves como el Síndrome de Cushing y la supresión adrenal cuando se administran de forma concomitante corticoides por vía inhalada, nasal e incluso tópica con algunos FAR como los IP/p (220–222).

La prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales o naranjas en PC-VIH de nuestro estudio fue del 18,27% y en su mayoría involucraban a IP/p e ITINN como FAR y a medicamentos del sistema nervioso central como co-medicamentos. Dicha prevalencia fue sustancialmente menor que la encontrada en el estudio de la cohorte Suiza (163), lo que probablemente se explica por el uso más amplio en la actualidad de los INI y por la utilización de una versión más actualizada de la base de datos de interacciones de VIH de la Universidad de Liverpool para el análisis y clasificación de las interacciones farmacológicas. Dicha nueva versión incluye una categoría más de clasificación para las interacciones farmacológicas, de forma que las anteriores interacciones potenciales de relevancia clínica débil incluidas dentro de las interacciones de color naranja se clasifican actualmente como interacciones farmacológicas de color amarillo (166).

Recientemente ha sido publicado un nuevo estudio de la cohorte Suiza (SHCS), que analiza nuevamente la prevalencia y los factores asociados a las interacciones farmacológicas y los compara con el estudio previo. En dicho estudio, con una población de 9.298 PC-VIH en seguimiento activo, la prevalencia de interacciones contraindicadas o rojas fue del 1,65% y la de interacciones potenciales o naranjas fue del 22,51%. En las interacciones farmacológicas contraindicadas estaban principalmente involucrados los FAR potenciados, siendo la interacción contraindicada más prevalente la asociación entre FAR potenciados y corticoides. Respecto a las interacciones potenciales o naranjas, estas ocurrieron principalmente entre FAR potenciados y co-medicamentos del sistema cardiovascular o sistema nervioso (214).

Al comparar los resultados de este nuevo estudio de la cohorte Suiza (214) con los resultados de nuestro estudio, observamos que la prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas o rojas es mayor en nuestro estudio. Sin embargo, ambos coinciden en la identificación de los corticoides y los FAR potenciados como las principales asociaciones implicadas en este tipo de interacciones. Respecto a la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales o naranjas, no existen diferencias importantes entre los dos estudios y en ambos se confirma que las combinaciones más comúnmente involucradas en este tipo de interacciones fueron los FAR potenciados con fármacos cardiovasculares y del sistema nervioso central.

En nuestro estudio, los factores asociados de forma independiente con un mayor riesgo de tener una interacción farmacológica contraindicada o roja incluyeron regímenes de TAR cuyo tercer fármaco incluía un IP o un INI potenciados, o bien un ITINN; la polifarmacia y el tratamiento con diferentes medicamentos no relacionados con el VIH clasificados como fármacos del sistema respiratorio (R), fármacos dermatológicos (D), fármacos de la sangre y órganos hematopoyéticos (B), fármacos del sistema nervioso (N), fármacos cardiovasculares (C) y preparados hormonales sistémicos (H). Además, identificamos como factores asociados independientemente con un menor riesgo de tener una interacción farmacológica contraindicada el tratamiento con INI no potenciados y la edad ≥ 50 años. Este último hallazgo, podría explicarse por la mayor conciencia sobre las comorbilidades, la fragilidad y los posibles daños de la polifarmacia en PC-VIH de mayor edad, lo que se traduciría en una prescripción más cuidadosa para evitar las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos donde se ha observado mayor riesgo de interacciones con regímenes basados en IP o ITINN y en presencia de dos o más co-medicamentos no relacionados con el VIH (163,219); así como un menor riesgo de interacciones con regímenes basados en INI no potenciados (194).

La prescripción inadecuada de medicamentos es frecuente en personas mayores, lo que se ha asociado con resultados de salud adversos (151,165,170–174). Hay que destacar, sin embargo, que se ha investigado muy poco sobre la prescripción inadecuada en PC-VIH de edad avanzada. En un estudio retrospectivo de 89 PC-VIH ≥ 60 años con TAR, en su mayoría hombres de etnia caucasiana, el 52% recibía al menos un MPI según los criterios de Beers de 2012. En este estudio, los principales fármacos implicados en los MPI fueron testosterona, ibuprofeno, zolpidem y lorazepam (147), además el 17% recibían fármacos anticolinérgicos. En un estudio prospectivo en el que participaron 248 PC-VIH de edad ≥ 50 años que recibían TAR, dos tercios de los cuales eran hombres se identificaron MPI en el 63% y 54% de los pacientes de acuerdo con los criterios de Beers de 2012 y STOPP/START, respectivamente. Las benzodiacepinas, los AINE, los antihistamínicos de primera generación, los antidepresivos tricíclicos y los hipnóticos no benzodiacepínicos fueron los MPI más

comunes (152). En un estudio retrospectivo de la cohorte Suiza con 175 PC-VIH de edad ≥ 75 años que recibían TAR, en su mayoría hombres, se identificaron MPI en el 67% de los pacientes de acuerdo con los criterios de Beers de 2019 y STOPP/START. Los problemas de prescripción en este último estudio se produjeron principalmente en medicamentos no VIH e incluyeron: dosis incorrecta, falta de indicación, omisión de medicación (falta de prescripción), fármaco no apropiado en personas de edad avanzada e interacciones farmacológicas clínicamente relevantes. Es destacable que los factores de riesgo relacionados con los problemas de prescripción fueron la polifarmacia, el sexo femenino, la insuficiencia renal y el tratamiento con fármacos con actividad en el SNC (186).

La prevalencia de MPI en nuestro estudio es menor que la descrita tanto en PC-VIH de edad avanzada con TAR (147,152,186) como en PS-VIH de edad avanzada (223). Esta discrepancia probablemente se debe a que nosotros nos centramos exclusivamente en la prescripción de medicamentos inapropiados y no en otros problemas de prescripción como la omisión de medicamentos, las dosis inapropiadas o la falta de indicación. Acorde con los datos de los estudios en PC-VIH y PS-VIH de edad avanzada, los MPI más frecuentes fueron las benzodiazepinas y los AINE (134,147,152). Las personas de edad avanzada tienen una mayor sensibilidad a las benzodiazepinas y un metabolismo reducido de aquellas de acción prolongada, por lo que todas ellas se asocian con mayor riesgo de deterioro cognitivo, delirio, caídas, fracturas y accidentes de tráfico en los adultos mayores. Por otro lado, los AINE aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal o enfermedad ulcerosa péptica en adultos de alto riesgo y pueden aumentar la presión arterial e inducir daño renal (177).

En nuestro estudio, el 15% de los PC-VIH de edad avanzada recibieron fármacos anticolinérgicos, medicamentos que se deben evitar en las personas mayores porque se asocian a una amplia variedad de efectos adversos, tanto periféricos (estreñimiento, sequedad oral y ocular, taquicardia y retención urinaria) como centrales (agitación, confusión, delirio, caídas, alucinaciones y trastornos cognitivos) a los que esta población es particularmente susceptible (177).

Nosotros identificamos que los factores asociados de forma independiente con un mayor riesgo de MPI incluyeron la polifarmacia, lo que concuerda con los hallazgos en otros estudios, y el sexo femenino. Las diferencias relacionadas con el género en la polifarmacia podrían explicar el mayor riesgo de tener una MPI en las mujeres. Algunas de estas diferencias pueden explicarse por el mayor contacto de las mujeres con los dispositivos asistenciales, lo que les brinda más oportunidades para detectar enfermedades y recibir prescripciones; y también por las comorbilidades específicas del sexo femenino que requieren medicación crónica (210,211).

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la ausencia de información sobre las características de los PC-VIH diferentes a la edad y el sexo, así como la falta de información sobre el manejo de las comorbilidades, incluyendo los posibles ajustes de dosis, y sobre los eventos clínicos secundarios a las interacciones farmacológicas potencialmente perjudiciales y la prescripción de MPI. Además, dado que el vínculo entre la base de datos del SERMAS y la base de datos de interacciones farmacológicas de VIH de la Universidad de Liverpool era el código ATC, la prevalencia de interacciones encontrada en nuestro estudio puede haber sido subestimada porque no todos los medicamentos en la base de datos del SERMAS estaban codificados en la base de datos Liverpool.

Otra limitación es la falta de información sobre los medicamentos sin receta o de venta libre, particularmente los suplementos que contienen magnesio o calcio, que pueden interactuar con los INI, y que han llegado a implicarse hasta en el 3,7% de todas las interacciones farmacológicas clínicamente relevantes en un estudio reciente (219). Esta falta de información de los medicamentos de venta libre puede conllevar que el uso de medicamentos como el ibuprofeno, que se dispensa con y sin receta, y el MPI relacionado pueda estar subestimado. Por último, en nuestro estudio no se consideraron los posibles ajustes proactivos de dosis para evitar los efectos nocivos de las interacciones farmacológicas o los MPI.

Una fortaleza de nuestro estudio es el diseño poblacional y el gran tamaño de la muestra. Además, tanto los FAR como los co-medicamentos se capturaron de forma automática de una gran base de datos de prestación farmacéutica completa y oficial. También hay que destacar que las interacciones farmacológicas se analizaron mediante una verificación cruzada y automática entre la base de datos del estudio con la base de datos más ampliamente utilizada para la detección de interacciones relacionadas con los FAR. Finalmente, nuestro estudio, a diferencia de los publicados con anterioridad, incluyó regímenes de TAR actuales, en particular los basados en INI que constituyen los terceros fármacos de elección en las guías terapéuticas de la infección por VIH actuales.

Nuestro estudio pone de manifiesto que la implementación de un sistema de ayuda para detectar y monitorizar las interacciones farmacológicas a gran escala es factible. Creemos que la monitorización periódica de las interacciones debe llevarse a cabo por varias razones. En primer lugar, porque el envejecimiento, las comorbilidades y la polifarmacia son problemas cada vez más comunes entre los PC-VIH. En segundo lugar, por los cambios temporales en la prescripción tanto de FAR como de co-medicamentos. Finalmente, porque la seguridad, la calidad de vida y los resultados clínicos son aspectos cada vez más relevantes en una era en la que la mayoría de los PC-VIH con TAR tienen supresión completa de la carga viral de VIH.

La detección de interacciones farmacológicas contraindicadas y de MPI en PC-VIH en este estudio, sugiere que existe un margen de mejora en la conexión entre prescriptores hospitalarios y comunitarios e incluso entre prescriptores de diferentes servicios clínicos dentro del mismo hospital, y pone de manifiesto la necesidad de tomar medidas para disminuir los riesgos asociados a la polifarmacia, las interacciones farmacológicas y los MPI en una población que envejece. Estas medidas incluyen la conciliación, revisión y priorización de la medicación en cada visita clínica de acuerdo a los riesgos/beneficios para cada paciente, la evaluación de las interacciones farmacológicas cada vez que se añade un nuevo medicamento, la desprescripción de MPI o innecesarios y la educación del paciente (188,224). Es importante destacar que la duración de la consulta clínica debe adaptarse para permitir tiempo suficiente para revisar las prescripciones, particularmente en pacientes complejos y vulnerables. Otras medidas incluyen el uso de una historia clínica electrónica única e integrada para todos los ámbitos asistenciales, una historia farmacoterapéutica completa que incluya los registros de dispensación en los servicios de farmacia hospitalaria y en las farmacias comunitarias, el uso de sistemas de ayuda a la prescripción que integren la detección de interacciones farmacológicas y MPI para ayudar a los clínicos de manera eficiente en la identificación y prevención de errores de prescripción, y un enfoque de equipo multidisciplinar para optimizar los tratamientos, especialmente en los pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades, que integre al farmacéutico con experiencia en el manejo del tratamiento VIH (153,165,225–227).

Por todo lo expuesto anteriormente consideramos que los resultados de nuestro trabajo, llevado a cabo en una cohorte poblacional y con un gran número de pacientes, permiten concluir que, en la CM, la polifarmacia fue más frecuente en PC-VIH que en PS-VIH en todos los grupos de edad, excepto para las personas de edad ≥ 75 años. La prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas fue del 3,18%, siendo los medicamentos más frecuentemente involucrados FAR potenciados (IP e INI) e ITINN y co-medicamentos como corticosteroides, quetiapina o agentes antitrombóticos. Es destacable que el uso de INI no potenciados como 3º fármaco del TAR se asoció independientemente con un menor riesgo de tener interacciones farmacológicas clínicamente relevantes; lo que indica que el cambio a regímenes basados en INI no potenciados debe considerarse una alternativa para PC-VIH con alto riesgo de daño por interacciones farmacológicas, como aquellos que presentan múltiples comorbilidades, disfunción orgánica y polifarmacia. Finalmente, hay que señalar que la prescripción de MPI es muy prevalente en PC-VIH de edad avanzada, particularmente en mujeres e individuos con polifarmacia, e involucra principalmente a benzodiazepinas y AINE.

6 CONCLUSIONES

De todos los resultados obtenidos en el presente estudio, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

1. En la CM, con un censo alrededor de 6,6 millones de habitantes, la polifarmacia fue más común entre las mujeres, aumentó con la edad y fue más frecuente en PC-VIH que en PS-VIH en todos los grupos de edad, a excepción de la población ≥ 75 años.
2. En PC-VIH, los co-medicamentos más frecuentemente prescritos y que contribuyen a la polifarmacia son los fármacos para el sistema nervioso, el tracto alimentario y metabolismo, el sistema cardiovascular y los antiinfecciosos para uso sistémico, con distinta distribución en función del rango de edad.
3. La prevalencia de interacciones farmacológicas contraindicadas en la PC-VIH fue del 3,18%. Los medicamentos más frecuentemente involucrados en las interacciones farmacológicas contraindicadas incluyeron IP o INI potenciados y co-medicamentos como corticosteroides, quetiapina o agentes antitrombóticos.
4. La prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales fue del 18,27%. Los medicamentos más frecuentemente involucrados en las interacciones farmacológicas potenciales incluyeron FAR potenciados e ITINN y co-medicamentos para los sistemas nervioso, cardiovascular o musculoesquelético y las hormonas sistémicas.
5. El uso de INI no potenciados como 3º fármaco se asoció de forma independiente con un menor riesgo de interacciones farmacológicas contraindicadas (rojas) y potenciales (naranjas).
6. El cambio a regímenes basados en INI no potenciados debe considerarse una opción para pacientes con alto riesgo de daño por interacciones farmacológicas, como aquellos con múltiples comorbilidades, disfunción orgánica y polifarmacia.
7. La prevalencia de MPI en PC-VIH de edad avanzada fue del 37,31%. Los medicamentos principalmente involucrados fueron benzodiazepinas y AINE.
8. La polifarmacia y el sexo femenino se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de MPI en PC-VIH de edad avanzada.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(21):250-2.
2. Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981;30(25):305-8.
3. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. N Engl J Med. 1981;305(24):1425-31.
4. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, et al. An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med. 1981;305(24):1431-8.
5. Fauci AS. HIV and AIDS: 20 years of science. Nat Med. 2003;9(7):839-43.
6. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
7. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):865-7.
8. Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM, Oshiro LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science. 1984;225(4664):840-2.
9. Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodríguez Arrondo F, von Wichmann MA, Oyarbide J, Huarte I. [The AIDS patient of the 90s (I)]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994;12(8):398-407.
10. Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodríguez Arrondo F, von Wichmann MA, Oyarbide J, Huarte I. [The AIDS patient of the 90s (II)]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1994;12(9):455-64.
11. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L. Safety and efficacy of sulfamethoxazole and trimethoprim chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS. JAMA. 1988;259(8):1185-9.
12. Kitahata MM, Koepsell TD, Deyo RA, Maxwell CL, Dodge WT, Wagner EH. Physicians' experience with the acquired immunodeficiency syndrome as a factor in patients' survival. N Engl J Med. 1996;334(11):701-6.
13. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. Science. 1986;233(4761):343-6.

14. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*. 1999;397(6718):436-41.
15. Fauci AS, Folkers GK, Lane HC. Human Immunodeficiency Virus Disease: AIDS and Related Disorders. En: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. 20.^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018 [citado 12 de febrero de 2020]. Disponible en: accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1159622505
16. Alcamí J, Coiras M. [Immunopathogenesis of HIV infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):216-26.
17. Fauci AS. The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis. *Science*. 1988;239(4840):617-22.
18. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep*. 18 de diciembre de 1992;41(RR-17):1-19.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV: Guidelines and Recommendations [Internet]. 2020 [citado 13 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/clinicians/guidelines/index.html>
20. Francis DP, Curran JW, Essex M. Epidemic acquired immune deficiency syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71(1):1-4.
21. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*. 1984;224(4648):506-8.
22. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Enero 2019) [Internet]. Madrid: GeSIDA; 2019 [citado 24 de enero de 2020]. Disponible en: [Guía_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf](#)
23. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Julio 2020) [Internet]. Madrid: GeSIDA; 2020 [citado 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: [TAR_GUIA_GESIDA_2020_COMPLETA_Julio.pdf](#)
24. Merson MH. The HIV-AIDS pandemic at 25--the global response. *N Engl J Med*. 8 de junio de 2006;354(23):2414-7.
25. Sepkowitz KA. One disease, two epidemics--AIDS at 25. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2411-4.

26. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). UNAIDS Data 2019 [Internet]. Ginebra: ONUSIDA; 2019 [citado 24 de marzo de 2020]. Disponible en: 2019-UNAIDS-data_en.pdf
27. Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación/Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; 2019 [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VIH_SIDA_2019_21112019.pdf
28. Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España. Año 2017. Evolución 1981-2017. Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación/Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Madrid; 2019 [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/MortalidadX_VIH2017.pdf
29. Darbyshire J. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. *Lancet Lond Engl.* 1996;348(9023):283-91.
30. Cameron DW, Heath-Chiozzi M, Danner S, Cohen C, Kravcik S, Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1998;351(9102):543-9.
31. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet Lond Engl.* 1998;352(9142):1725-30.
32. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338(13):853-60.
33. Schambelan M, Benson CA, Carr A, Currier JS, Dubé MP, Gerber JG, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2002;31(3):257-75.

34. Deeks SG, Hecht FM, Swanson M, Elbeik T, Loftus R, Cohen PT, et al. HIV RNA and CD4 cell count response to protease inhibitor therapy in an urban AIDS clinic: response to both initial and salvage therapy. *AIDS Lond Engl*. 1999;13(6):F35-43.
35. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS Lond Engl*. 2001;15(11):1369-77.
36. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-56.
37. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services (DHHS) [Internet]. Estados Unidos: DHHS; 2020 [citado 24 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
38. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4):379.
39. Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2020;324(16):1651-69.
40. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 10.0. Noviembre 2019) [Internet]. Bruselas: EACS; 2019 [citado 5 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf
41. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 10.1. October 2020) [Internet]. Bruselas: EACS; 2020 [citado 25 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf
42. British HIV Association (BHIVA). BHIVA treatment guidelines: 2019 interim statement on two-drug regimens [Internet]. Londres: BHIVA; 2019 [citado 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.bhiva.org/file/5d97749ea9e89/LauraWaters.pdf>
43. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*. 2015;373(9):795-807.
44. Sharma S, Schlusser KE, de la Torre P, Tambussi G, Draenert R, Pinto AN, et al. The benefit of immediate compared with deferred antiretroviral therapy on CD4+ cell count recovery in early HIV infection. *AIDS*. 2019;33(8):1335-44.

45. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808-22.
46. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1133-44.
47. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* 2016;375(9):830-9.
48. Sterne JAC, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9672):1352-63.
49. HIV-CAUSAL Collaboration, Cain LE, Logan R, Robins JM, Sterne JAC, Sabin C, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):509-15.
50. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Porter K, et al. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet Lond Engl.* 2003;362(9392):1267-74.
51. CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* 2011;171(17):1560-9.
52. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1815-26.
53. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(13):921-9.
54. Bavinton BR, Pinto AN, Phanuphak N, Grinsztejn B, Prestage GP, Zablotska-Manos IB, et al. Viral suppression and HIV transmission in serodiscordant male couples: an international, prospective, observational, cohort study. *Lancet HIV.* 2018;5(8):e438-47.
55. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA.* 2016;316(2):171-81.

56. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10189):2428-38.
57. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS Lond Engl*. 2008;22(8):973-81.
58. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, Mandelbrot L, Hamrene K, Dollfus C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(4):585-96.
59. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyoni C, Mongwenyana C, Maletse G, et al. Initiating Antiretroviral Therapy for HIV at a Patient's First Clinic Visit: The RapIT Randomized Controlled Trial. *PLoS Med*. 2016;13(5):e1002015.
60. Koenig SP, Dorvil N, Dévieux JG, Hedt-Gauthier BL, Riviere C, Faustin M, et al. Same-day HIV testing with initiation of antiretroviral therapy versus standard care for persons living with HIV: A randomized unblinded trial. *PLoS Med*. 2017;14(7):e1002357.
61. Labhardt ND, Ringera I, Lejone TI, Klimkait T, Muhairwe J, Amstutz A, et al. Effect of Offering Same-Day ART vs Usual Health Facility Referral During Home-Based HIV Testing on Linkage to Care and Viral Suppression Among Adults With HIV in Lesotho: The CASCADE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(11):1103-12.
62. Ford N, Migone C, Calmy A, Kerschberger B, Kanters S, Nsanzimana S, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2018;32(1):17-23.
63. Girometti N, Nwokolo N, McOwan A, Whitlock G. Outcomes of acutely HIV-1-infected individuals following rapid antiretroviral therapy initiation. *Antivir Ther*. 2017;22(1):77-80.
64. Hoenigl M, Chaillon A, Moore DJ, Morris SR, Mehta SR, Gianella S, et al. Rapid HIV Viral Load Suppression in those Initiating Antiretroviral Therapy at First Visit after HIV Diagnosis. *Sci Rep*. 2016;6:32947.
65. Pilcher CD, Ospina-Norvell C, Dasgupta A, Jones D, Hartogensis W, Torres S, et al. The Effect of Same-Day Observed Initiation of Antiretroviral Therapy on HIV Viral Load and Treatment Outcomes in a US Public Health Setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2017;74(1):44-51.

66. Coffey S, Bacchetti P, Sachdev D, Bacon O, Jones D, Ospina-Norvell C, et al. RAPID antiretroviral therapy: high virologic suppression rates with immediate antiretroviral therapy initiation in a vulnerable urban clinic population. *AIDS Lond Engl*. 2019;33(5):825-32.
67. Colasanti J, Sumitani J, Mehta CC, Zhang Y, Nguyen ML, Del Rio C, et al. Implementation of a Rapid Entry Program Decreases Time to Viral Suppression Among Vulnerable Persons Living With HIV in the Southern United States. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(6):ofy104.
68. Wood E, Kerr T, Marshall BDL, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1649.
69. Montaner JSG, Lima VD, Barrios R, Yip B, Wood E, Kerr T, et al. Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9740):532-9.
70. Das M, Chu PL, Santos G-M, Scheer S, Vittinghoff E, McFarland W, et al. Decreases in community viral load are accompanied by reductions in new HIV infections in San Francisco. *PloS One*. 2010;5(6):e11068.
71. Montaner JSG, Lima VD, Harrigan PR, Lourenço L, Yip B, Nosyk B, et al. Expansion of HAART coverage is associated with sustained decreases in HIV/AIDS morbidity, mortality and HIV transmission: the «HIV Treatment as Prevention» experience in a Canadian setting. *PloS One*. 2014;9(2):e87872.
72. Molina J-M, Grund B, Gordin F, Williams I, Schechter M, Losso M, et al. Which HIV-infected adults with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *Lancet HIV*. 2018;5(4):e172-80.
73. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):126-33.
74. Choudhary SK, Vriskoop N, Jansen CA, Otto SA, Schuitemaker H, Miedema F, et al. Low immune activation despite high levels of pathogenic human immunodeficiency virus type 1 results in long-term asymptomatic disease. *J Virol*. 2007;81(16):8838-42.
75. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2017;75(2):211-8.

76. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:354908. doi:10.1155/2011/354908.
77. Hill A, Hughes SL, Gotham D, Pozniak AL. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate: is there a true difference in efficacy and safety? *J Virus Erad.* 2018;4(2):72-9.
78. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus Two Different Prodrugs of Tenofovir to Treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803-15.
79. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;71(6):1379-89.
80. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):1-10.
81. Arenas-Pinto A, Grund B, Sharma S, Martinez E, Cummins N, Fox J, et al. Risk of Suicidal Behavior With Use of Efavirenz: Results from the Strategic Timing of Antiretroviral Treatment Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;67(3):420-9.
82. Orkin C, Squires KE, Molina J-M, Sax PE, Wong W-W, Sussmann O, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;68(4):535-44.
83. Molina J-M, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV.* 2018;5(5):e211-20.
84. Van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med.* 2004;1(1):e19.
85. Molina J-M, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2011;378(9787):238-46.

86. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;378(9787):229-37.
87. Nelson MR, Elion RA, Cohen CJ, Mills A, Hodder SL, Segal-Maurer S, et al. Rilpivirine versus efavirenz in HIV-1-infected subjects receiving emtricitabine/tenofovir DF: pooled 96-week data from ECHO and THRIVE Studies. *HIV Clin Trials*. 2013;14(3):81-91.
88. Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(7):989-97.
89. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2095-106.
90. Montaner JSG, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naive, HIV-infected patients. *MedGenMed Medscape Gen Med*. 2006;8(2):36.
91. Bartlett JA, Johnson J, Herrera G, Sosa N, Rodriguez A, Liao Q, et al. Long-term results of initial therapy with abacavir and Lamivudine combined with Efavirenz, Amprenavir/Ritonavir, or Stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2006;43(3):284-92.
92. Daar ES, Tierney C, Fischl MA, Sax PE, Mollan K, Budhathoki C, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. *Ann Intern Med*. 2011;154(7):445-56.
93. Smith KY, Tierney C, Mollan K, Venuto CS, Budhathoki C, Ma Q, et al. Outcomes by sex following treatment initiation with atazanavir plus ritonavir or efavirenz with abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014;58(4):555-63.
94. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999*. 2013;63(1):77-85.
95. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-18.

96. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2015;70(5):515-9.
97. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014;65(3):e118-120.
98. NAMSAL ANRS 12313 Study Group, Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, et al. Dolutegravir-Based or Low-Dose Efavirenz-Based Regimen for the Treatment of HIV-1. *N Engl J Med*. 2019;381(9):816-26.
99. Eron J, Yeni P, Gathe J, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2006;368(9534):476-82.
100. Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2009;50(4):367-74.
101. Molina J-M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet Lond Engl*. 2008;372(9639):646-55.
102. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med*. 2013;14(1):49-59.
103. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet Lond Engl*. 2014;383(9936):2222-31.
104. Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaldo HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naive volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Ann Intern Med*.

2014;161(7):461-71.

105. Clumeck N, Molina J-M, Henry K, Gathe J, Rockstroh JK, DeJesus E, et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014;65(3):e121-124.

106. Squires K, Kityo C, Hodder S, Johnson M, Voronin E, Hagins D, et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV*. 2016;3(9):e410-20.

107. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2017;4(12):e536-46.

108. Gallant JE, Koenig E, Andrade-Villanueva J, Chetchotisakd P, DeJesus E, Antunes F, et al. Cobicistat versus ritonavir as a pharmacoenhancer of atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV type 1-infected patients: week 48 results. *J Infect Dis*. 2013;208(1):32-9.

109. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina J-M, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2014;384(9958):1942-51.

110. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):572-80.

111. Figueroa MI, Sued OG, Gun AM, Belloso WH, Cecchini DM, Lopardo G, et al. DRV/R FDC plus 3TC for HIV-1 treatment naive patients: Week 48 results of the ANDES study (Abstract #489). En: 25th CROI; March 4-7. Boston; 2018.

112. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina J-M, Avihingsanon A, et al. Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4(11):e486-94.

113. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet HIV*. 2015;2(4):e127-136.
114. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet Lond Engl*. 2013;381(9868):735-43.
115. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet Lond Engl*. 2019;393(10167):143-55.
116. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2020;83(3):310-8.
117. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke A, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naive adults with HIV-1 infection: 3-year results from the GEMINI studies (Abstract P018). En: 15th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Octubre 5-8. Glasgow; 2020.
118. Radford M, Parks DC, Ferrante S, Punekar Y. Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients. *AIDS Lond Engl*. 2019;33(11):1739-49.
119. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2063-72.
120. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H-J, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2017;390(10107):2073-82.
121. Stellbrink H-J, Arribas JR, Stephens JL, Albrecht H, Sax PE, Maggiolo F, et al. Co-formulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e364-72.

122. Wohl DA, Yazdanpanah Y, Baumgarten A, Clarke A, Thompson MA, Brinson C, et al. Bictegravir combined with emtricitabine and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection: week 96 results from a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2019;6(6):e355-63.
123. Orkin C, DeJesus E, Sax PE, Arribas JR, Gupta SK, Martorell C, et al. Fixed-dose combination bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir-containing regimens for initial treatment of HIV-1 infection: week 144 results from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet HIV*. 2020;7(6):e389-400.
124. Grennan JT, Loutfy MR, Su D, Harrigan PR, Cooper C, Klein M, et al. Magnitude of virologic blips is associated with a higher risk for virologic rebound in HIV-infected individuals: a recurrent events analysis. *J Infect Dis*. 2012;205(8):1230-8.
125. WHO Centre for Health Development (Kobe J. A glossary of terms for community health care and services for older persons. 2004 [citado 21 de enero de 2021]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68896>
126. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
127. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* [Internet]. 10 de octubre de 2017 [citado 31 de julio de 2019];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5635569/>
128. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD. Prescribing for older people. *BMJ*. 2008;336(7644):606-9.
129. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261-72.
130. Pugh MJV, Palmer RF, Parchman ML, Mortensen E, Markides K, Espino DV. Association of suboptimal prescribing and change in lower extremity physical function over time. *Gerontology*. 2007;53(6):445-53.
131. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012;28(2):173-86.
132. Rawle MJ, Cooper R, Kuh D, Richards M. Associations Between Polypharmacy and Cognitive and Physical Capability: A British Birth Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(5):916-23.

133. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65.
134. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(6):679-700.
135. Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging.* 2008;3(2):383-9.
136. Haefeli WE, Meid AD. Pill-count and the arithmetic of risk: Evidence that polypharmacy is a health status marker rather than a predictive surrogate for the risk of adverse drug events. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2018;56(12):572-6.
137. 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.
138. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on ART across the globe: comparisons with general population. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11(5):492-500.
139. Justice AC. HIV and aging: time for a new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7(2):69-76.
140. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA.* 2013;309(13):1397-405.
141. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging.* 2013;30(8):613-28.
142. 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.* 2015;27(12):1443-8.
143. Back D, Marzolini C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. *J Int AIDS Soc.* 2020;23(2):e25449.
144. 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 Lond Engl.* 2017;49(1):42-54.
145. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, et al. Polypharmacy and Drug–Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis.* 2020;71(2):353-62.

146. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):99.
147. 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.
148. Halloran MO, Boyle C, Kehoe B, Bagkeris E, Mallon P, Post FA, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. *Antivir Ther*. 2019;24(3):193-201.
149. 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.
150. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. *AIDS Patient Care STDs*. 2016;30(1):11-7.
151. Livio F, Rrustemi F, Moffa G. Polypharmacy, drug-drug interactions and potentially inappropriate prescribing in elderly patients of the Swiss HIV Cohort Study. En: 19th International Workshop on Clinical Pharmacology and Antiviral Therapy; May 22–24. Baltimore; 2018.
152. 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.
153. Núñez-Núñez M, Castañeda-Macías I, Sandoval-Fernández Del Castillo S. Potential interactions in a cohort of elderly hiv-positive patients. *Farm Hosp*. 2018;42(4):163-7.
154. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: a cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open*. 2018;8(6):e019985.
155. Ware D, Palella FJ, Chew KW, Friedman MR, D'Souza G, Ho K, et al. Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 [citado 10 de junio de 2019];13(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6133387/>
156. Courlet P, Livio F, Guidi M, Cavassini M, Battegay M, Stoeckle M, et al. Polypharmacy, Drug-Drug Interactions, and Inappropriate Drugs: New Challenges in the Aging Population With HIV. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz531.

157. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired-Turlán V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1149-57.
158. Ssonko M, Stanaway F, Mayanja HK, Namuleme T, Cumming R, Kyalimpa JL, et al. Polypharmacy among HIV positive older adults on anti-retroviral therapy attending an urban clinic in Uganda. *BMC Geriatr*. 2018;18(1):125.
159. 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.
160. Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP, editores. *Drug Interactions in Infectious Diseases* [Internet]. 3.^a ed. Nueva Jersey: Humana Press; 2011 [citado 27 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9781617792120>
161. Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1379-86.
162. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(10):1419-21.
163. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15(3):413-23.
164. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63.
165. Marzolini C, Livio F. Prescribing issues in elderly individuals living with HIV. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(7):643-59.
166. University of Liverpool. HIV Drug Interactions [Internet]. [citado 10 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/>
167. Centre Hospitalier de l' Université de Montreal. HIV Medication Guide [Internet]. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://interactions.hivmedicationguide.com/en>
168. Immunodeficiency Clinic, Toronto General Hospital. HIV/HCV Drug Therapy Guide. Drug Interaction Guide [Internet]. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app1.php>
169. Hospital Clinic de Barcelona. Interacciones VIH [Internet]. [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com/index.html>

170. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med.* 2011;171(11):1013-9.
171. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1525-33.
172. Dalleur O, Spinewine A, Henrard S, Losseau C, Speybroeck N, Boland B. Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging.* 2012;29(10):829-37.
173. Muhlack DC, Hoppe LK, Weberpals J, Brenner H, Schöttker B. The Association of Potentially Inappropriate Medication at Older Age With Cardiovascular Events and Overall Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18(3):211-20.
174. Reich O, Rosemann T, Rapold R, Blozik E, Senn O. Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization. *PloS One.* 2014;9(8):e105425.
175. Livio F, Marzolini C. Prescribing issues in older adults living with HIV: thinking beyond drug–drug interactions with antiretroviral drugs. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2019 [citado 11 de diciembre de 2019];10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777047/>
176. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(7):861-75.
177. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
178. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8.
179. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med.* 1991;151(9):1825-32.
180. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. [Spanish adaptation of Beers criteria]. *An Sist Sanit Navar.* 2015;38(3):375-85.

181. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46(2):72-83.
182. Brown G. Protecting Our Elderly Patients from Adverse Drug Reactions. *Can J Hosp Pharm.* 2016;69(4):265-6.
183. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of Hospital-Acquired Adverse Drug Reactions in Older People Using Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment Criteria: A Cluster Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1558-66.
184. 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.
185. Curtin D, Gallagher P, O'Mahony D. Deprescribing in older people approaching end-of-life: development and validation of STOPPFrail version 2. *Age Ageing.* 2020;
186. Livio F, Deutschmann E, Moffa G, Rustemi F, Stader F, Elzi L, et al. Analysis of inappropriate prescribing in elderly patients of the Swiss HIV Cohort Study reveals gender inequity. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(3):758-64.
187. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, Bellón JM, Pérez-Latorre L, López JC, et al. Potentially inappropriate medications in older adults living with HIV. *HIV Med.* 2020;21(8):541-6.
188. Blanco J-R, Morillo R, Abril V, Escobar I, Bernal E, Folguera C, et al. Deprescribing of non-antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020;76:305-18.
189. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl.* 2016;388(10053):1459-544.
190. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(1):17-25.
191. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011;53(11):1120-6.

192. Miller CD, El-Kholi R, Faragon JJ, Lodise TP. Prevalence and risk factors for clinically significant drug interactions with antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2007;27(10):1379-86.
193. 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.
194. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, Ghosn J, Parienti J-J. Risk and Cost Associated With Drug–Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy in France. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3):ofz051.
195. Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018;320(4):379-96.
196. EACS. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe (Version 9.12, Octubre 2018) [Internet]. [citado 10 de junio de 2019]. Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf
197. AIDS Study Group (GeSIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Executive summary of the GeSIDA consensus document on control and monitoring of HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(7):467-75.
198. Servicio Madrileño de Salud (SERMAS). Memoria Año 2017 [Internet]. Madrid: SERMAS; 2017 [citado 4 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM020190.pdf>
199. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 14/03, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se establecen los procedimientos para el seguimiento y control del Programa de asistencia Farmacoterapéutica a Pacientes Externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2003 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2003-14-RESOLUCION.pdf>
200. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 102/05 prescripción y dispensación de hormona de crecimiento a pacientes de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2005 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2005-102-RESOLUCION.pdf>

201. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid L. RESOLUCIÓN 213/08 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2008 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2008-213-RESOLUCION.pdf>
202. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 869/08, actualización de la relación de medicamentos incluidos en la Resolución 213/08. Sin efecto para todos los medicamentos excepto "peguisomant". [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2008 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2008-869-RESOLUCI%C3%93N.pdf>
203. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 288/09 de actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2009 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2009-288-RESOLUCION.pdf>
204. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 984/09 de actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2009 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2009-984-RESOLUCION.pdf>
205. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 210/10 de actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2010 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2010-210-RESOLUCION.pdf>
206. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 1050/2010, de actualización de los medicamentos incluidos en la resolución 213/08 de la extinta Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de farmacia Hospitalaria de la

- Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2010 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2010-1050-RESOLUCION.pdf>
207. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. RESOLUCIÓN 504/2017 de la Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria por la que se excluyen determinados medicamentos del programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los servicios de farmacia hospitalaria de la Comunidad de Madrid. [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad; 2017 [citado 17 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://saluda.salud.madrid.org/atematica/areafarmacia/NormativaNew/CONSEJERIA-2017-504-RESOLUCION.pdf>
208. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Estadísticas de Colegiados y Farmacias Comunitarias 2017 [Internet]. Madrid: CGCOF; 2017 [citado 19 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.micof.es/bd/archivos/archivo8946.pdf>
209. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2018 [Internet]. [citado 10 de junio de 2019]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
210. Loikas D, Wettermark B, von Euler M, Bergman U, Schenck-Gustafsson K. Differences in drug utilisation between men and women: a cross-sectional analysis of all dispensed drugs in Sweden. *BMJ Open* [Internet]. 2013 [citado 10 de junio de 2019];3(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646185/>
211. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health* 2002. 2014;23(2):112-9.
212. Kong AM, Pozen A, Anastos K, Kelvin EA, Nash D. Non-HIV Comorbid Conditions and Polypharmacy Among People Living with HIV Age 65 or Older Compared with HIV-Negative Individuals Age 65 or Older in the United States: A Retrospective Claims-Based Analysis. *AIDS Patient Care STDs*. 2019;33(3):93-103.
213. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1429-39.
214. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, Gibbons S, McAllister K, Scherrer AU, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in patients of the Swiss HIV Cohort Study in the era of HIV integrase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa918.

215. Seden K, Gibbons S, Marzolini C, Schapiro JM, Burger DM, Back DJ, et al. Development of an evidence evaluation and synthesis system for drug-drug interactions, and its application to a systematic review of HIV and malaria co-infection. *PLoS ONE* [Internet]. 2017 [citado 10 de junio de 2019];12(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5363796/>
216. Kigen G, Kimaiyo S, Nyandiko W, Faragher B, Sang E, Jakait B, et al. Prevalence of Potential Drug-Drug Interactions Involving Antiretroviral Drugs in a Large Kenyan Cohort. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [citado 10 de junio de 2019];6(2). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044141/>
217. Seden K, Merry C, Hewson R, Siccardi M, Lamorde M, Byakika-Kibwika P, et al. Prevalence and type of drug–drug interactions involving ART in patients attending a specialist HIV outpatient clinic in Kampala, Uganda. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3317-22.
218. Schlaeppli C, Vanobberghen F, Sikalengo G, Glass TR, Ndege RC, Foe G, et al. Prevalence and management of drug-drug interactions with antiretroviral treatment in 2069 people living with HIV in rural Tanzania: a prospective cohort study. *HIV Med*. 2020;21(1):53-63.
219. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2018;32(1):35-48.
220. Germain RMSt, Yigit S, Wells L, Giroto JE, Salazar JC. Cushing Syndrome and Severe Adrenal Suppression Caused by Fluticasone and Protease Inhibitor Combination in an HIV-Infected Adolescent. *AIDS Patient Care STDs*. 2007;21(6):373-7.
221. Saberi P, Phengrasamy T, Nguyen DP. Inhaled Corticosteroid Use in HIV-positive Individuals taking Protease Inhibitors: a Review of Pharmacokinetics, Case Reports, and Clinical Management. *HIV Med*. 2013;14(9):519-29.
222. Elliot ER, Theodoraki A, Jain LR, Marshall NJ, Boffito M, Baldeweg SE, et al. Iatrogenic Cushing’s syndrome due to drug interaction between glucocorticoids and the ritonavir or cobicistat containing HIV therapies. *Clin Med*. 2016;16(5):412-8.
223. Rogero-Blanco E, Lopez-Rodriguez JA, Sanz-Cuesta T, Aza-Pascual-Salcedo M, Bujalance-Zafra MJ, Cura-Gonzalez I. Use of an Electronic Clinical Decision Support System in Primary Care to Assess Inappropriate Polypharmacy in Young Seniors With Multimorbidity: Observational, Descriptive, Cross-Sectional Study. *JMIR Med Inform*. 2020;8(2):e14130.

224. GeSIDA-SEFH. Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH (Actualización Octubre 2018). [Internet]. Madrid: GeSIDA-SEFH; 2018 [citado 28 de enero de 2021]. Disponible en: Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH.pdf
225. Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(12):1329-52.
226. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Rabanaque-Hernández MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials*. 2015;16(3):117-24.
227. Iniesta-Navalón C, Franco-Miguel JJ, Gascón-Cánovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV Med*. mayo de 2015;16(5):273-9.

8 ANEXOS

ANEXO 1. Documento de clasificación de estudio clínico por la AEMPS

DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a MARIA C. DE LA CRUZ ARGUEDAS
S^o DE ONCOLOGÍA MÉDICA
FUNDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA DEL HOSP. GREGORIO MARAÑÓN
C/ DOCTOR ESQUERDO, 46
PABELLON DE GOBIERNO
28007 - MADRID

Fecha: 11 de julio de 2016

REFERENCIA: ESTUDIO PODIUM

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Polypharmacy and Clinically Significant Drug Interactions Among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy in The Region Of Madrid: A Population-Based, Cross-Sectional Study (PODIVM Study)", con código JBB-TEN-2016-01

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 13781 / RG 23923
Fecha: 12/07/2016 13:03:02

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JUAN BERENGUER BERENGUER

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **6 de julio de 2016**, por **D. JUAN BERENGUER BERENGUER**, para la clasificación del estudio titulado **"Polypharmacy and Clinically Significant Drug Interactions Among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy in The Region Of Madrid: A Population-Based, Cross-Sectional Study (PODIVM Study)"**, con código **JBB-TEN-2016-01** y cuyo promotor es **D. JUAN BERENGUER BERENGUER**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

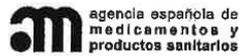
Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 11 de julio de 2016

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

ANEXO 2. Documento de aceptación del Comité Ético de Investigación Clínica



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional EPA-OD:

Código FIBHGM-EONC002-2016

TÍTULO: "Polypharmacy and Clinically Significant Drug Interactions Among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy in The Region Of Madrid: A population-Based, Cross-Sectional Study (PODIVM Study)"

Protocolo versión 1.0, 8 de julio de 2016.

Promotor: Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Se acepta la exención para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dr. Juan Berenguer Berenguer / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **29 de agosto de 2016, acta 14/2016** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología - Secretario)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- Dª. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- Dª. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatria)
- Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
- Dª. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- Dª. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- Dª. LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- Dª. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a **07 de septiembre de 2016**



Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Ciencias, Primera Planta, 28007 Madrid
ceic.hguum@salud.madrid.org Tlf. 91 586 4000, Dpto. apoyo 91 426 9378

ANEXO 3. Documento de solicitud y aprobación de Cesión de Datos de Consumo Farmacéutico

Dirección General de Coordinación
de la Asistencia Sanitaria
SERVICIO MADRILEÑO DE SALUD
CONSEJERÍA DE SANIDAD

SOLICITUD DE DATOS DE CONSUMO FARMACÉUTICO

DATOS DEL SOLICITANTE

Nombre: BEATRIZ LOPEZ CENTENO/ JUAN BERENGUER / M ^a JOSE CALVO
DNI: 46887532P/51332830G/11790000Q
Centro de trabajo: SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PS/SERMAS (HOSPITAL G.U. GREGORIO MARAÑON)
Teléfono: 91 586 72 52
e-mail: blcenteno@salud.madrid.org ; juan.berenguer@salud.madrid.org ; mariajose.calvo@salud.madrid.org

DATOS DEL ESTUDIO

Breve resumen del estudio para el que se solicitan los datos de consumo.
Adjuntar copia del protocolo de estudio:

TESIS DOCTORAL: BEATRIZ LOPEZ CENTENO. UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (FACULTAD DE FARMACIA)

1. Cuantificar el número de medicamentos concomitantes (Co-Meds) en personas infectadas con VIH en tratamiento antirretroviral en la región de Madrid, categorizadas por edad y sexo.
2. Comparar el número de Co-Meds entre la población infectada por VIH que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) y la población no infectada por el VIH, clasificados por edad y sexo, en la región de Madrid.
3. Evaluar la prevalencia de interacciones medicamentosas clínicamente significativas (CSDIs) entre fármacos antirretrovirales (ARVs) y Co-Meds en individuos tratados con TAR; con la descripción de los tipos de daños que se esperan de cada una de las diferentes CSDIs identificadas.

FINANCIACIÓN

Indicar, si existe, la fuente de financiación del estudio:

Externa (especificar): Aprobada la financiación en una convocatoria competitiva internacional con fondos privados: *Merck Investigator Studies Program (MISP)*; Para este proyecto se colaborará con DR-Shaye (Liverpool Molecular and Clinical Pharmacology Group. Universidad de Liverpool) como experto. Esta institución es propietaria de la base de datos de interacciones que cederán para el estudio.

Solicitud de cesión de datos de consumo farmacéutico



INFORMACIÓN SOLICITADA

COMUNIDAD DE MADRID; POBLACIÓN VIH A LA QUE SE LE HA DISPENSADO MEDICACIÓN DURANTE EL PRIMER SEMESTRE 2017; CIPA ANONIMIZADO; EDAD; SEXO; APORTACIÓN TSI; DETALLE DE LOS PRINCIPIO ACTIVOS (DISPENSACION HOSPITALARIA Y RECETA); DESCRIPCION Y ATC.

DATOS AGRUPADOS EN POBLACIÓN NO VIH POR EDAD, SEXO, APORTACIÓN TSI; DETALLE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS (DISPENSACIÓN HOSPITALARIA Y RECETA): DESCRIPCION Y ATC.

NOTA ACLARATORIA: Los datos de CIPAS anonimizados no van a salir del SERMAS. Además la financiación sólo es para utilizar la base de datos.

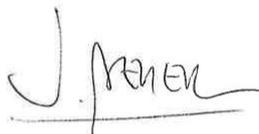
Madrid, a 01 de Septiembre de 2.017

VISTO BUENO

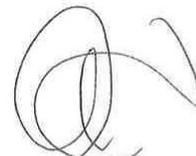
D/Dña:



Beatriz López Centeno



Juan Berenguer



Ma José Calvo

Solicitud de cesión de datos de consumo farmacéutico



DATOS DEL SOLICITANTE

Nombre: BEATRIZ LOPEZ CENTENO/ JUAN BERENGUER / M ^a JOSE CALVO
DNI: 46887532P/51332830G/11790000Q
Centro de trabajo: SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PS/SERMAS (HOSPITAL G.U. GREGORIO MARAÑON)
Teléfono: 91 586 72 52
e-mail: blcenteno@salud.madrid.org ; juan.berenguer@salud.madrid.org ; mariajose.calvo@salud.madrid.org

COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD

Adoptando las medidas pertinentes para garantizar la confidencialidad, el solicitante se compromete a cumplir las cláusulas que a continuación se refieren:

Primera.- La información procedente de la cesión sólo podrá ser utilizada para los fines objeto de la solicitud, para los cuales ha sido cedida.

Segunda.- El solicitante se compromete a no ceder ni comunicar a terceros la información procedente de la cesión.

Tercera.- El solicitante se responsabiliza de que los colaboradores, si los hubiere, utilicen los datos procedentes de la cesión comprometiéndose a garantizar la confidencialidad en los mismos

Cuarta.- El solicitante se compromete a citar la fuente de cesión de datos en cualquier documento o proceso en que se relacionen.

Quinta.- El solicitante se compromete a no hacer públicos los datos mediante su publicación, presentación a Congresos, Jornadas o similar sin autorización expresa, siempre y cuando no hubiera sido ese el objetivo para el que se solicitaron los datos en cuyo caso se considera autorizada la publicación.

Sexta.- El solicitante se compromete a remitir a la Subdirección de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios los resultados y conclusiones obtenidas tras la realización del estudio.

Madrid, a 01 de Septiembre de 2.017

VISTO BUENO

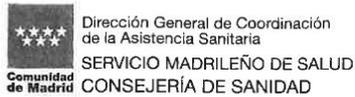
D/Dña:

Beatriz López Centeno

Juan Berenguer

M^a José Calvo

Solicitud de cesión de datos de consumo farmacéutico

**DATOS DEL SOLICITANTE**

Nombre: BEATRIZ LOPEZ CENTENO/ JUAN BERENGUER / M ^a JOSE CALVO
DNI: 46887532P/51332830G/11790000Q
Centro de trabajo: SUBDIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PS/SERMAS (HOSPITAL G.U. GREGORIO MARAÑON)
Teléfono: 91 586 72 52
e-mail: blcenteno@salud.madrid.org ; juan.berenguer@salud.madrid.org ; mariajose.calvo@salud.madrid.org

VISTO BUENO:

FECHA: 01 de Septiembre de 2017

RESPONSABLE DEL ENVÍO: Ángel Mataix Sanjuán

VOLUMEN DE INFORMACIÓN ENVIADA: 9 MB

FECHA DE ENVÍO: 11 de Septiembre de 2017

Madrid, a 11 de Septiembre de 2018



Ángel Mataix Sanjuán
Jefe de Área de Sistemas de Información
Subdirección de compras de Farmacia y PS

Solicitud de cesión de datos de consumo farmacéutico

ANEXO 4. Publicaciones del grupo de investigación

1. Publicaciones (JCR)

- **López-Centeno B**, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, Bellón JM, Pérez-Latorre L, López JC, Benedí J, Khoo S, Marzolini C, Calvo-Alcántara MJ, Berenguer J. **Potentially inappropriate medications in older adults living with HIV**. HIV Med. 2020;21(8):541-546.
- **López-Centeno B**, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, Balsalobre P, Pérez-Latorre L, Benedí J, Marzolini C, Aranguren-Oyarzábal A, Khoo S, Calvo-Alcántara MJ, Berenguer J. **Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study**. Clin Infect Dis. 2020;71(2):353-362.

2. Publicaciones en Congresos Internacionales y Nacionales

- **B. López-Centeno**, C. Badenes-Olmedo, A. Mataix-Sanjuan, JM. Bellón-Cano, L. Pérez-Torre, JC. López, J. Benedí, S. Khoo, C. Marzolini, M.J. Calvo-Alcántara, J. Berenguer. **Potentially Inappropriate Medications in Older Adults with HIV in the Region of Madrid (Spain)**. XI Congreso Nacional GeSIDA, Toledo, España 10-13 Diciembre 2019. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019;37 Supl Congr 3:I-IV:P-239.
- **B. López-Centeno**, C. Badenes-Olmedo, A. Mataix-Sanjuan, JM. Bellón-Cano, L. Pérez-Torre, JC. López, J. Benedí, S. Khoo, C. Marzolini, M.J. Calvo-Alcántara, J. Berenguer. **Potentially Inappropriate Medications in Older Adults with HIV in the Region of Madrid (Spain)**. 17th European AIDS Conference (EACS), Basel, Switzerland, 6-9 November 2019. HIV Med. 2019;20(Suppl 9):PE9/34.
- **B. López-Centeno**, C. Badenes-Olmedo, A. Mataix-Sanjuan, JM. Bellón-Cano, P. Balsalobre, S. Khoo, J. Benedí, MJ. Calvo-Alcántara, J. Berenguer. **Polypharmacy in HIV-infected and Non-HIV-infected Individuals in the Region of Madrid (Spain): A population-based Study**. X Congreso Nacional GeSIDA, Madrid, España 6-9 Noviembre 2018. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018;36(Espec Cong 3):PO-05.
- **B. López-Centeno**, C. Badenes-Olmedo, A. Mataix-Sanjuan, K. McAllister, JM. Bellón-Cano, P. Balsalobre, J. Benedí, S. Khoo, MJ. Calvo-Alcántara, J. Berenguer. **Polypharmacy and Drug-drug Interactions in HIV-infected subjects in the Region of Madrid (Spain): A population-based study**. HIV Glasgow 2018, Glasgow, UK 28-31 October 2018. J Int AIDS Soc. 2018;21(S8):P211.
- **B. López-Centeno**, C. Badenes-Olmedo, M.J. Calvo-Alcántara, J. Benedí, J. Berenguer. **Polypharmacy in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy in the Region Of Madrid (Spain)**. 16th European AIDS Conference (EACS), Milan, Italy, 25-27 October 2017.

