

ARTICULO ORIGINAL

Polifarmacia en pacientes mayores de 50 años con infección por el VIH.

Polypharmacy among HIV infected people aged 50 years or older

Sonia Fernández Cañabate¹ and Luis Ortega Valín¹

Complejo Asistencial Universitario de León, Servicio de Farmacia, León, España

*sfernandezca@saludcastillayleon.es

Resumen

Introducción:

El HAART, si bien no puede erradicar la infección por el VIH, mantiene suprimida la replicación viral obteniendo una progresiva reducción de la morbimortalidad. El aumento de la esperanza de vida ha convertido a esta enfermedad en una patología crónica y por tanto, a la aparición de comorbilidades. Paralelamente, se produce un incremento en el uso de medicamentos que califican al paciente VIH como polimedicado.

Objetivos:

Determinar el grado de polifarmacia, describir las interacciones relevantes, así como conocer las comorbilidades y la adherencia al HAART en pacientes VIH+ ≥50 años.

Métodos:

Estudio descriptivo, transversal. Se incluyeron pacientes ≥50 años VIH + con terapia HAART ambulatoria. Se recogieron las variables: edad, sexo, carga viral, CD4, comorbilidades, tratamiento antirretroviral, medicación concomitante, productos de herboristería y adherencia.

Resultados:

Se incluyeron 154 pacientes ≥50 años con HAART. La polifarmacia, definida como la presencia de 5 o más principios activos incluido el HAART, se presentaron en el 40.3% de los pacientes. El 73.4% tenía medicación concomitante: hipolipemiantes (33.8%), ansiolíticos/sedantes (28.6%), inhibidores de la bomba de protones (26,0%), antihipertensivos (23.4%). Se registraron 102 interacciones relevantes encontrándose diferencias estadísticamente significativas en relación a la presencia de polifarmacia y al grupo farmacológico antirretroviral ($p < 0,001$).

Conclusiones:

Existe una alta prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH+ ≥50 años. Las comorbilidades, las interacciones identificadas y la medicación concomitante fueron similares a las descritas en la literatura. Es necesario establecer prioridades en relación a las interacciones farmacológicas con la polifarmacia y un correcto abordaje de las patologías que se puedan desarrollar.



ACCESO ABIERTO

Citación: Fernández CS and Ortega VL. Polypharmacy among HIV infected people aged 50 years or older (MSM) Colomb Med (Cali). 2019; 50(3): 142-52. <http://dx.org/1025100/cm.v50i3.4128>

Recibido: 05 Feb 2019

Revisado: 05 May 2019

Aceptado: 09 Sep 2019

Palabras clave:

Tratamiento antirretroviral de gran actividad; interacciones medicamentosas; comorbilidades; envejecimiento; polifarmacia

Keywords:

highly active antiretroviral therapy, drug interactions, comorbidities, aging, polypharmacy

Copyright: © 2019. Universidad del Valle.



Conflicto de intereses:
No hay conflicto de Intereses

Abstract

Introduction:

Although HAART cannot eradicate HIV, it suppresses viral replication, resulting in a progressive reduction in HIV-related morbidity and mortality. The increase in life expectancy for HIV-infected patients has turned this disease into a chronic disease and, therefore, to the appearance of comorbidities. At the same time there is an increase in the use of concomitant medication, making HIV-infected patient a polymedicated patient.

Objective:

To determine the degree of polypharmacy and to describe clinically relevant drug interactions, as well as the comorbidities and adherence to HAART in HIV + patients over 50 years.

Methods:

Observational, transversal study. Patients ≥ 50 years on HAART ambulatory were included. The variables were collected: aged, sex, VL, CD4, comorbidities, ARV, concomitant medication, herbal products and adherence. Patients who did not sign informed consent were excluded.

Results:

Were included 154 patients ≥ 50 years on HAART. The presence of polypharmacy, defined as the use of 5 or more medications including HAART, was 40.3%. 73.4% of the patients had concomitant medication: lipid-lowering agents (33.8%), anxiolytics / sedatives (28.6%), proton-pump inhibitors (26.0%) antihypertensive agents (23.4%). 102 relevant interactions were recorded, finding statistically significant differences in relation to the presence of polypharmacy and pharmacologic drugs classes ($p < 0.001$).

Conclusion:

The prevalence of polypharmacy among HIV+ patients ≥ 50 years is high. Comorbidities, interactions and drugs associated were similar to those described in the literature. It is necessary to establish priorities in relation to drug interactions with polypharmacy and a correct approach to the pathologies that may develop.

Contribución del estudio

1) Por qué se realizó este estudio?

El estudio se realizó debido a la alta tasa de pacientes con VIH mayores de 50 años que acudieron a la farmacia a recoger el medicamento y para quienes en muchos casos el tratamiento concomitante que estaban tomando actualmente no se había actualizado.

2) Cuáles fueron los resultados más relevantes del estudio?

El uso de inhibidores de la integrasa puede ser una buena alternativa para aquellos pacientes polmedicados.

3) Qué aportan estos resultados?

A medida que aumenta el número de medicamentos utilizados, aumentan los problemas relacionados con la medicación, lo que conduce a una menor adherencia al TARGA, así como a un aumento en el número de posibles interacciones farmacológicas, por lo que se debe realizar un seguimiento más exhaustivo en este grupo de pacientes.

Introducción

La proporción de pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH ha aumentado, asociándose al incremento en la supervivencia de los pacientes en tratamiento antirretroviral (HAART) ¹. Se estima que casi la mitad de los pacientes con el VIH y el 16.4% de los nuevos diagnósticos de VIH son mayores de 50 años en España en 2017 ². Las mismas recomendaciones sobre el manejo de la infección por el VIH en adultos y adolescentes también se aplican a los adultos mayores, pero hay que tener en cuenta ciertos problemas importantes en esta población como son la polifarmacia y las comorbilidades asociadas al envejecimiento ³.

La exposición sexual es el modo más común de transmisión en este grupo, estando cercano al 40% en el caso de la transmisión heterosexual. El uso de drogas inyectables es un factor de riesgo importante pero menos común ⁴. Estos pacientes no son percibidos como población de riesgo de contraer el VIH y con frecuencia es menos probable que se realicen pruebas diagnósticas ⁴, de tal manera, que es más frecuente el retraso diagnóstico con las consecuencias de aumento de morbimortalidad que esto conlleva. A favor tienen que los pacientes mayores con infección por VIH tienden a ser más adherentes que los más jóvenes, con más del 95% de adherencia ^{5,6}.

Existen múltiples definiciones de polifarmacia, diferenciando además si atendemos a criterios de calidad o de cantidad. La OMS la define como “la administración simultánea de varios medicamentos o la administración de una cantidad excesiva de medicamentos” ⁷. Los criterios cuantitativos definen únicamente el número de fármacos empleados durante al menos 90 días, siendo cinco o más fármacos el valor más utilizado ⁸, sin determinar la idoneidad de la terapia. Atendiendo a criterios cualitativos, la polifarmacia se define como el consumo de más medicamentos que los clínicamente indicados. En una revisión sistemática se distinguen tres posibles situaciones: polimedicación adecuada (el paciente toma muchos fármacos, pero todos ellos tienen indicación clínica), polimedicación inadecuada (se toman más medicamentos de los clínicamente necesarios) y pseudopolimedicación (en la historia farmacoterapéutica están registrados más medicamentos de los que realmente el paciente está tomando) ⁹. A pesar de ser un problema de salud pública, existen pocos estudios publicados sobre la polifarmacia en pacientes con infección por VIH de mayor edad; convirtiéndose, junto con las interacciones medicamentosas, en un desafío particular para esta población.

Una revisión exhaustiva de todos los medicamentos y suplementos es un punto importante de la atención farmacéutica de estos pacientes. El estudio llevado por Greene et al. ¹⁰, en 89 pacientes infectados por VIH mayores de 60 años, la mediana del número de medicamentos por paciente fue de 13, y el 70% de los pacientes tenía al menos una posible interacción fármaco-fármaco de categoría D (considerar modificación) en comparación con el 39% de pacientes no infectados por VIH emparejados por edad y sexo.

La terapia HAART ha aumentado la supervivencia en personas con diagnóstico de VIH. A medida que disminuyen las muertes relacionada a SIDA y las infecciones oportunistas, las comorbilidades propias de la edad se han vuelto más prevalentes (enfermedad cardiovascular, metabólica, hepática, ósea y enfermedad maligna) ¹¹. Esto es debido en parte a la inflamación crónica, la activación inmune y la inmunosenescencia asociada con el VIH ¹².

El envejecimiento de la población VIH+ es una realidad emergente que genera incertidumbre y una dificultad adicional en el abordaje asistencial de estos pacientes especialmente frágiles. Profundizar en el conocimiento de las enfermedades más prevalentes y las terapias farmacológicas que se utilizan es necesario si se pretende ofrecer el mejor tratamiento posible a estos pacientes.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar el grado de polifarmacia y el número de interacciones clínicamente relevantes en pacientes VIH+ de 50 años o más, en tratamiento antirretroviral activo. Adicionalmente se pretende cuantificar las comorbilidades, el grado de adherencia, y establecer su posible relación con la polifarmacia.

Materiales y Métodos

Estudio descriptivo, transversal, realizado en el área de dispensación y atención farmacéutica a pacientes externos del Servicio de Farmacia.

El estudio se llevó a cabo durante un periodo de 4 meses (diciembre 2017 hasta marzo 2018). Se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de VIH+ con edad igual o superior a 50 años que acudieron a recoger su medicación antirretroviral desde al menos un año (tiempo mínimo de

diagnóstico) y que autorizaron mediante consentimiento informado su inclusión en el estudio. Aquellos con incapacidad física o mental, que no firmaron el consentimiento informado o que no acudieron personalmente a recoger medicación fueron excluidos. El Comité de Ética de Investigación Clínica de nuestro hospital aprobó los protocolos para la recolección de los datos.

Los datos clínicos, carga viral (VL), nivel de linfocitos CD4+, co-infección por virus de la hepatitis B y/o virus de la hepatitis C, se obtuvieron del módulo informático de laboratorio. La información relativa al tratamiento (terapia HAART actual, tiempo de tratamiento (<5 años ó >5 años), discontinuación de la terapia HAART en meses, medicación concomitante, carga posológica incluyendo la terapia HAART) y al tipo de comorbilidades se obtuvo de la historia clínica electrónica (Medora[®]), del programa de prescripción electrónica para pacientes externos (Farmatools[®]) y mediante entrevista directa estructurada con el paciente. La entrevista se elaboró teniendo en cuenta los objetivos de dicho estudio, por lo que las preguntas iban encaminadas a la consecución de dichos objetivos. La entrevista consta de tres bloques principales: datos demográficos y clínicos del paciente, datos relativos al tratamiento y a los hábitos de vida del paciente y por último datos de adherencia. Los medicamentos se clasificaron según el sistema ATC (Anatomical Therapeutic Chemical classification). Las comorbilidades se cuantificaron utilizando el índice de Charlson (CCI) ajustado por edad¹³. Este índice consta de 19 patologías valoradas del 1 al 6, con una puntuación total que varía entre 0 y 37 puntos; de 50 años en adelante se añade un punto por cada década. A todos los participantes se les asignó una puntuación inicial de 1 (según el CCI por punto añadido por la edad). Los pacientes con demencia no fueron incluidos en el estudio por lo que no se contabilizó. Los valores obtenidos se clasificaron en 3 categorías: 1-3, 4-8 y ≥9.

Los pacientes se clasificaron según el número de fármacos prescritos definiéndose polifarmacia como el uso de 5 o más principios activos concomitantes de uso crónico (en tratamiento durante al menos 90 días)¹⁴, considerando la terapia HAART como un único principio activo. Para las combinaciones de fármacos diferentes a los retrovirales se consideraron los principios farmacológicos y se contaron de forma individual. Se incluyeron los fármacos con prescripción condicionada (sólo si se producen ciertas situaciones) si el paciente había tomado el medicamento en las dos semanas anteriores de forma regular, definida como 4 o más días a la semana. Los fármacos para afecciones agudas, antibióticos, endovenosos, tópicos, colirios y nutrición enteral fueron excluidos¹⁵.

Los productos de herboristería no se incluyeron en la definición de polifarmacia.

Para determinar el número y el grado de interacción entre la terapia HAART-no HAART, se utilizó la base de datos online de interacciones de antirretrovirales de la Universidad de Liverpool¹⁶. Para aquella medicación concomitante no categorizada en esta base de datos, se recurrió a la base de datos online Lexi-Interact¹⁷, y para los productos de herboristería a la base de datos online Drug Interactions Checker¹⁸. Las interacciones fueron clasificadas como contraindicación, potencial interacción, débil interacción y no interacción. Posteriormente se analizó las interacciones contraindicadas y de potencial interacción y se estratificó según el tipo farmacocinético (con aumento o disminución de dosis) ó farmacodinámico.

La información sobre hábitos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol, abuso de sustancias, consumo de productos de herboristería (incluyendo vitaminas, minerales, y otros suplementos)) se obtuvo mediante entrevista directa estructurada con el paciente. El hábito tabáquico se clasificó según el paciente era fumador diario, ocasional, exfumador o nunca había fumado. El consumo de alcohol y de sustancias de abuso se clasificó en no consumo, consumo ocasional o consumo diario.

Los datos de cumplimiento terapéutico se consiguieron mediante métodos indirectos: el cuestionario validado SMAQ y de los registros de dispensación de los últimos 6 meses¹⁹. El cuestionario SMAQ consta de 6 preguntas con respuesta cerrada (SI/NO), el cuestionario es dicotómico, cualquier respuesta en sentido de no adherente se consideró no adherente. Los registros de dispensación de los últimos 6 meses, se obtuvieron del programa Farmatools[®]. Para calcular el grado de adherencia según estos registros se aplicó la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Adherencia} = \frac{\text{No. unidades dispensadas} - \text{No. unidades devueltas}}{\text{No. unidades prescritas}} \times 100$$

Tabla 1. Características sociodemográficas, prevalencia de las comorbilidades, índice de Charlson y hábitos de vida de los pacientes estudiados en función de la presencia de polifarmacia. Todos los resultados se expresan en porcentajes.

	Total pacientes (n=154) n (%)	Pacientes con polifarmacia (n=62) n (%)
Sexo		
Mujer	31.0 (20.1)	17 (11.0)
Edad (rango)	56.3 (50.0-73.0)	57.6 (50.0-73.0)
Comorbilidades		
Grupo etareo (años)	media (rango)	media (rango)
50-54 (n= 68)	3.5 (0.0-8.0)	5.2 (1-8)
55-59 (n=55)	4.0 (0.0-11.0)	6.1 (2-11)
60-64 (n=17)	4.8 (0.0-7.0)	7.3 (6-9)
65-69 (n=7)	4.3 (1.0-11.0)	11.0 (11)
≥70(n=7)	3.7 (1.0-5.0)	4.2 (3-5)
Tipo de comorbilidad(Puntuación)	n (%)	n (%)
Infarto de miocardio (1)	6 (3.9)	6 (9.7)
Enfermedad vascular periférica (1)	8 (5.2)	7 (11.3)
Enfermedad cerebro vascular (1)	5 (3.2)	2 (3.2)
Enfermedad pulmonar crónica (1)	10 (6.5)	9 (14.5)
Patología del tejido conectivo (1)	2 (1.3)	2 (3.2)
Enfermedad ulcerosa (1)	11 (7.1)	8 (12.9)
Patología hepática ligera (1)	33 (21.4)	15 (24.2)
Diabetes (1)	22 (14.3)	18 (29.1)
Diabetes con lesión orgánica (2)	1 (0.7)	1 (1.6)
Patología renal (moderada o grave) (2)	8 (5.2)	7 (11.3)
Neoplasias (2)	8 (5.2)	4 (6.5)
Linfomas malignos (2)	4 (2.6)	1 (1.6)
Patología hepática moderada o grave (3)	10 (6.5)	6 (9.7)
Índice de Charlson (ICC)		
1-3	61 (39.6)	18 (29.0)
4-8	49 (31.8)	21 (33.9)
≥9	44 (28.6)	23 (37.1)
Hábitos		
Consumo de tabaco	76 (49.4)	24 (38.7)
Diariamente	68 (44.2)	23 (37.1)
Ocasional	7 (4.6)	1 (1.6)
Nunca	20 (13.0)	8 (12.9)
Exfumador	59 (38.4)	30 (48.4)
Consumo de alcohol		
Diariamente	33 (21.4)	11 (17.7)
Ocasional	66 (42.9)	24 (38.7)
Nunca	55 (35.7)	27 (43.6)
Consumo sustancias de abuso		
Diariamente	9 (5.8)	2 (3.2)
Ocasional	9 (5.8)	1 (1.6)
Nunca	136 (88.3)	59 (95.2)

Se consideró paciente adherente aquel que simultáneamente cumplía con un porcentaje de adherencia $\geq 95\%$ y el cuestionario SMAQ positivo.

Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS®. Las variables cuantitativas continuas se describieron como media y desviación estándar, y las variables categóricas como un porcentaje (%). Mediante el test Ji-cuadrado de Pearson, se analizaron la asociación de las variables cualitativas. Las comparaciones de los valores cuantitativos se han realizado mediante la prueba T de Student o el ANOVA de un factor para muestras independientes según el caso. Aquellos valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron a 225 pacientes para la realización de la entrevista, de los cuales 54 pacientes rechazaron su inclusión en el estudio, 12 no acudieron personalmente a recoger la medicación, 3 presentaron dificultades cognitivas para comprender el estudio, y 2 finalmente no firmaron el consentimiento informado. Finalmente de los 154 pacientes que participaron en el estudio, el 20.1% (n= 31) eran mujeres con una media de edad de 56.3 (50-73). La polifarmacia se presentó en el 40.3% (n= 62). La información se detalla en la [Tabla 1](#).

En la [Tabla 1](#) se presentan las características sociodemográficas de los pacientes (n= 154) así como las características y distribución de las comorbilidades. Igualmente se muestran estos datos en los pacientes identificados como tratados con polifarmacia. Únicamente se encontró

significación estadística en el porcentaje de polimedcados en función de la edad ($p=0.004$) y de la comorbilidad ($p<0.001$).

La VL fue indetectable en el 90.9% ($n=140$) de pacientes, y sólo el 9.1% ($n=14$) restante presentaron VL superior a 20 copias/mL (21-2,683). La media de linfocitos CD4 fue de 723.92 ± 343.57 células/ μL . El 68.2% ($n=105$) presentaron una cifra de CD4 superior o igual a 500 cel/ μL (media 894.25 cel/ μL); el 28.6% ($n=44$) una cifra de CD4 comprendida entre los 200 y 499 cel/ μL (media 385.23 cel/ μL) y finalmente el 3.3% ($n=5$) una cifra de CD4 inferior a 200 cel/ μL (media 127.60 cel/ μL). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes con VL >20 copias/mL o cifras de CD4 entre los que presentaron o no polifarmacia.

En relación a la infección por VIH, el 92.9% ($n=143$) lleva más de 5 años en HAART.

El 93.6% ($n=131$) presentaba un régimen de triple terapia basado en 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos (NRTIs) más un tercer fármaco, siendo la combinación mayoritaria emtricitabina/tenofovir en el 58.8% ($n=77$) de los pacientes seguido de abacavir/lamivudina con el 40.5% ($n=53$) y finalmente zidovudina/lamivudina con el 0.8% ($n=1$). El tercer fármaco fue en el 43.5% ($n=57$) un inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (NNRTIs), en el 42.8% ($n=56$) un inhibidor de integrasa (INSTIs) y en 13.7% ($n=18$) un inhibidor de la proteasa potenciado (PI/p).

El 6.4% ($n=10$) presentaban otro régimen de triple terapia; el 5.2% ($n=8$) biterapia; el 2.0% ($n=3$) monoterapia; y sólo el 0.7% ($n=1$) para cuádruple terapia y quintuple terapia.

La media en el número de comprimidos al día de la terapia HAART fue de 2.1 (1-12).

Casi la mitad de los pacientes tuvieron hábito tabáquico (49.4%) con un consumo medio de 5.1 ± 3.0 paquetes de tabaco por semana; y solamente el 11.7% tomaba alguna sustancia de abuso en su mayoría cannabis (88.9%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las tres variables en función de la presencia de polifarmacia.

La descripción de la terapia no HAART se detalla en la [Tabla 2](#). El 73.4% ($n=113$) de los pacientes tenía alguna medicación concomitante, siendo los hipolipemiantes el grupo farmacológico más ampliamente prescrito (33.8%), seguido de los ansiolíticos/sedantes (28.6%) y de los inhibidores de la bomba de protones (26.0%). El 66.4% ($n=75$) de los pacientes con alguna terapia no HAART, tomaba entre 1 y 4 principios activos, y el 33.6% restante tomaba 5 o más principios activos.

Tabla 2. Proporción de uso de tratamientos concomitantes por grupo farmacológico

Terapia no HAART	n (%)
Hipolipemiantes	52 (33.8)
Ansiolíticos/Sedantes	44 (28.5)
Inhibidores de la bomba de protones	40 (26.0)
Antihipertensivos	36 (23.4)
Diuréticos	20 (13.0)
Antidiabéticos	19 (12.3)
Terapia respiratoria	16 (10.4)
Antiagregantes	13 (8.4)
Opioides	10 (6.5)
Antipsicóticos	9 (5.8)
Calcio y derivados	9 (5.8)
Hipertrofia prostática	9 (5.8)
AINES	8 (5.2)
Terapia cardiaca	7 (4.5)
Anticonvulsivantes	7 (4.5)
Antibacterianos	7 (4.5)
Antigotosos	7 (4.5)
Antihistamínicos	3 (2.0)
Antivirales VHC	3 (2.0)
Corticoides	3 (2.0)
Hierro oral	3 (2.0)
Otros antiulcerosos	3 (2.0)
Antivirales VHB	2 (1.3)
Anticoagulantes	1 (0.7)

$n=154$

Tabla 3. Análisis estadístico en relación al régimen antiretroviral y la presencia de interacciones farmacológicas

Familia de antirretrovirales	Presencia de Interacciones (OR)	IC 95%
Inhibidores de la proteasa	8.82	4.07-19.14
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	2.65	1.40-5.02
Inhibidores de la integrasa	0.72	0.35-1.48
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	0.10	0.04-0.25

La media del número de comprimidos al día no HAART fue de 3.8 (1-17), en el caso de pacientes con polifarmacia fue de 6.0 (3-17). El 57.8% de los pacientes tomaba algún producto de fitoterapia.

Se registraron 102 interacciones significativas HAART-no HAART en un total de 52 pacientes (96.1% interacciones potenciales y 3.9% interacciones contraindicadas); y 32 interacciones débiles en un total de 27 pacientes. Las interacciones contraindicadas correspondieron a 2 pacientes con tratamiento atazanavir-esomeprazol, 1 paciente con rilpivirina-omeprazol y otro paciente con quetiapina-lopinavir/ritonavir.

El 84.3% (n= 86) de las interacciones eran de tipo farmacocinético, de las cuales el 55.8% implicarían una reducción de dosis. El grupo de antirretrovirales principalmente implicado fue NNRTIs con un 36.4% de las interacciones significativas, e PI con un 34.5%.

Las interacciones potenciales detectadas con los antirretrovirales ocurrieron principalmente con los fármacos para el sistema nervioso central (23.0%), antihipertensivos (13.0%), con fármacos con sales de calcio (11.5%), antidiabéticos (6.9%), broncodilatadores (6.9%) e hipolipemiantes (5.8%).

Únicamente se registraron dos interacciones significativas HAART-productos fitoterápicos en dos pacientes correspondiente al uso de preparados con sales de magnesio-dolutegravir.

En relación al consumo de cannabis, se registraron en tres pacientes interacciones potenciales, todos ellos en tratamiento con un régimen con PI y presentando VL detectable.

En cuanto al HAART utilizado, la Tabla 3 muestra la influencia de los grupos de fármacos en la aparición de interacciones. La presencia de PIs y de NNRTs es un factor de riesgo significativo ($p < 0.001$).

El análisis estadístico mostró diferencias significativas en la aparición de interacciones relevantes (contraindicadas y potenciales) en pacientes con o sin polifarmacia ($p < 0.001$).

El estudio de la adherencia al HAART mostró que el 50.7% (n= 78) de los pacientes cumplieron los criterios de adherencia (simultáneamente un porcentaje de recogida/registro de dispensación (RD) $\geq 95\%$ y el cuestionario SMAQ positivo). Del total de pacientes el 53.3% (n= 82) presentaban el cuestionario SMAQ positivo y el 68.8% (n=106) un registro de dispensación $\geq 95\%$. Los resultados de ambos métodos discreparon en el 36.4% (n= 56) de los pacientes. Cuando se analizó el efecto de la presencia de polifarmacia, se observó que el 41.9% (n= 26) de los pacientes eran adherentes, el 40.3% (n=25) presentaban SMAQ positivo y finalmente el 64.5% (n= 40) presentó un registro de dispensación $\geq 95\%$. Las diferencias de adherencia en función de la polifarmacia resultaron estadísticamente significativas para cada uno de los métodos de medida ($p < 0.01$).

La Tabla 4 recoge los resultados de la adherencia a la terapia HAART en función de la polifarmacia y la edad de los pacientes.

Discusión

Los resultados de nuestro trabajo muestran una alta prevalencia de polifarmacia en la población infectada por el VIH con una edad superior a 50 años. Por otra parte, encontramos un porcentaje de pacientes con esa edad cercano al 50%. Estos hallazgos son concordantes con los datos procedentes de amplios estudios epidemiológicos²⁰. Se evidencia así la importancia que los pacientes con edades avanzadas van adquiriendo en el conjunto de pacientes y necesidad de estudiar las implicaciones que la presencia de numerosos fármacos puede producir en esta población.

Table 4. Cumplimiento a la terapia HAART según el cuestionario de adherencia SMAQ y el registro de dispensación de los últimos seis meses.

	Método de medida de Adherencia					
	Total pacientes			Pacientes con polifarmacia		
	RD95%+SMAQ n (%)	RD95% n (%)	SMAQ n (%)	RD95%+ SMAQ n (%)	RD95% n (%)	SMAQ n (%)
Edad (años)						
50-54	33 (48.5)	47 (69.1)	38 (55.9)	15 (65.2)	19 (82.6)	16 (69.6)
55-59	27 (41.8)	34 (61.8)	27 (49.1)	4 (40.0%)	8 (80.0)	2 (20.0)
60-64	9 (52.9)	13 (76.5)	8 (47.1)	4 (50.0)	7 (87.5)	4 (50.0)
65-69	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (100.0)
≥70	2 (28.6)	5 (71.4)	2 (28.6)	2 (28.6)	5 (71.4)	2 (28.6)

La prevalencia de polifarmacia en nuestro estudio (40.3% para ambos sexos) es ligeramente inferior a la descrita por Gimeno Gracia *et al.*²¹, (43.8% y 47.2% para hombres y mujeres respectivamente) en una población muy parecida a la nuestra. Es posible que esas diferencias reflejen los años transcurridos entre ese estudio (2015) y el nuestro, y la tendencia creciente a evitar la medicación que no sea estrictamente necesaria. Los grupos de fármacos no antirretrovirales más prescritos en nuestro estudio son semejantes a cohortes de pacientes de otros estudios previos^{10,22}, aunque con un mayor consumo de antiulcerosos. Este hecho puede ser relevante, ya que este grupo de fármacos es objeto de potenciales interacciones con relevancia clínica.

Con respecto a la presencia de otras patologías, el 94.8% de los pacientes del estudio presentaban alguna comorbilidad. Destacan las osteomusculares y del tejido conjuntivo; las endocrinas, nutricionales y metabólicas; las infecciosas y las del sistema circulatorio. Estos datos son similares a los datos de la cohorte VACH²³. En contra de lo esperable^{24,25}, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de comorbilidades en paciente con edad avanzada (edad >50 años) y paciente mayor (edad >65 años) ($p = 0.73$). Para interpretar este hecho debemos considerar que es posible que nuestra muestra de paciente sea insuficiente para poner de manifiesto esas diferencias, además de que factores como el tiempo hasta el diagnóstico, la duración del HAART o número de CD4 pueden influir en la presencia de comorbilidades²⁶.

En nuestro estudio todos los pacientes tenían un valor de CCI inicial de 1, la esperanza de vida a los 10 años fue superior al 90% en el 30.5% de los pacientes ($n = 47$) e igual o inferior a 0.01% en el 53.3% de los pacientes ($n = 82$). Sin embargo dicho índice presenta la limitación de que posteriormente a su publicación, la mortalidad en los pacientes VIH ha descendido considerablemente con la aparición de HAART²⁷, estimándose que para 2030 casi 3/4 de las personas que viven con el VIH tendrán 50 años o más²⁸. En nuestro estudio, la presencia de polifarmacia se asoció con valores más elevados de CCI ($p < 0.05$).

El riesgo de interacción obtenido (46%) es algo mayor al observado en otras publicaciones en la que dicho riesgo se encuentra alrededor del 35%^{22,29}. Nuestro trabajo investigó la presencia de fármacos no antirretrovirales combinando una metodología basada en los registros informáticos de dispensación, junto con la entrevista directa con el paciente. De esta forma, se pudo tener acceso a la presencia de la automedicación, entre la que encontramos el uso de antiulcerosos y de productos de medicina natural. Ampliamos así el número de fármacos presentes y consecuentemente el número de interacciones farmacológicas potenciales.

Los grupos de fármacos no antirretrovirales implicados en las interacciones potenciales se asemejan a los descritos en la literatura^{22,29}. Las interacciones contraindicadas de nuestro estudio correspondieron al tratamiento concomitante atazanavir-esomeprazol, rilpivirina-omeprazol y quetiapina-lopinavir/ritonavir.

El uso de concomitante de esquemas que incluyan atazanavir o rilpivirina y omeprazol produce un descenso sus concentraciones debido a que el aumento del pH gástrico producido por omeprazol disminuye su absorción favoreciendo así el riesgo de fallo virológico¹⁰. Por otro lado la quetiapina se metaboliza a través del CYP3A4 por lo que su coadministración con un inhibidor de este citocromo como es lopinavir produce un incremento en su concentración aumentando el riesgo de prolongación del intervalo QT¹⁰.

En el estudio de Cordova *et al.*²⁹, revelaron que los regímenes que incluyen PI o NNRTIs producen mayor número de interacciones sin observarse diferencias significativas entre ambos

esquemas. Nuestros resultados identificaron mayor riesgo de interacción con los regímenes que incluían un PI seguido de los regímenes que contenían un NNRTIs. Estos datos sugieren que el uso de INI sería una alternativa más segura en pacientes polimedrados.

El cumplimiento al tratamiento es otro de los elementos que pueden verse influidos negativamente por la polifarmacia, con la importancia que puede derivarse de ello.

El estudio demuestra una mayor adherencia en aquellos pacientes sin presencia de polifarmacia y en el grupo de edad de entre 65-69 años. Nuestro trabajo no mostró de forma significativa la relación entre los resultados virológicos de los pacientes y la polifarmacia. Es posible que el escaso número de pacientes y la metodología empleada para determinar la adherencia puedan contribuir a limitar la capacidad de establecer esta relación.

El 9.1% (n=14) de los pacientes tenían VL detectable de los cuales el 71.4% (n= 10) eran no adherentes por lo que el riesgo de presentar VL detectable en un paciente no adherente fue del 12.5% ($p < 0.5$). El cuestionario SMAQ tiene un carácter restrictivo ya que clasifica a un paciente como no adherente con una única respuesta negativa por lo que puede dar lugar a un porcentaje menor de pacientes adherentes que el registro de dispensaciones; sin embargo la simplicidad del mismo facilita su utilización. El registro de dispensaciones presenta una buena correlación con los resultados virológicos³⁰, además si la dispensación está centralizada es sencillo de obtener, pero no implica un cumplimiento correcto por parte del paciente. La discordancia entre ambos métodos fue del 36.4% (n= 56). Esto pone de manifiesto la infravaloración del cumplimiento por parte del cuestionario SMAQ sin aportar información sustancialmente predictiva siendo mejores indicadores los datos de registro de dispensación y la carga viral del paciente. Estos datos son contrarios a los presentados por Codina *et al.*³¹, en los que concluyeron que ambos métodos sobreestimaban la adherencia, aunque permiten asegurar que los pacientes clasificados como incumplidores realmente lo eran.

Nuestro estudio valoró el impacto de la polifarmacia en el HAART, pero no investigó el efecto de la polifarmacia en las terapias no HAART. Hay experiencias que demuestran su importancia³², aunque consideramos que superaba los objetivos del presente trabajo y posiblemente sean motivo de futuras investigaciones.

Es posible que si se hubiera dispuesto de una muestra más amplia, la potencia estadística habría puesto de manifiesto otros resultados. No obstante hay que considerar la dificultad que supone en la práctica el acceso a estos pacientes y a este tipo de información.

La elección de la metodología empleada en nuestro estudio, tanto para la determinación de la adherencia, como la definición de comorbilidad o incluso de la misma definición de polifarmacia, pueden ser cuestionadas, como demuestra el que son objeto frecuente de revisiones e investigaciones. A pesar de ello, creemos que nuestra elección se encuentra justificada, y que aunque se hubiera optado por otros criterios, ello no habría afectado notablemente nuestros hallazgos.

Conclusiones

Las comorbilidades asociadas al paciente con el VIH mayor de 50 años y la prevalencia de la polifarmacia es muy alta. A medida que aumenta el número de fármacos utilizados, aumentan los posibles problemas relacionados con la medicación, que incluyen un impacto negativo sobre la adherencia al HAART, así como un aumento del número de interacciones farmacológicas potenciales siendo más frecuentes en pacientes tratados con PI o NNRTIs. Estos datos nos llevan a establecer que la polifarmacia debe ser objeto prioritario de atención en este grupo de pacientes y a dirigir nuestros esfuerzos no sólo en establecer un adecuado control del VIH sino también a realizar un correcto abordaje farmacológico de las patologías que se puedan desarrollar a lo largo del tiempo.

Referencias

1. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013; 309:1397. doi:10.1001/jama.2013.2963
2. The Economist Intelligence Unit. Living and ageing with HIV: challenges in Spain's HIV management. Gilead; 2017. Disponible en: <https://perspectives.eiu.com/healthcare/living-hiv-challenges-spains-hiv-management>

3. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el VIH. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG); 2015. Disponible en <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-de-edad-avanzada-y-VIH.pdf>.
4. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Ministerio de Economía y Competitividad. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España. Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida; 2017. Disponible en https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf
5. Wutoh AK, Brown CM, Kumoji EK, Daftary MS, Jones T, Barnes NA, et al. Antiretroviral adherence and use of alternative therapies among older HIV-infected adults. *J Natl Med Assoc.* 2001; 93:243.
6. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging.* 2013; 30:809. doi: 10.1007/s40266-013-0107-7
7. World Health Organization. A Glossary of terms for community health care and services for older persons. Japan: WHO; 2004.
8. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
9. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly. A systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging.* 2003;20:817-32. doi:10.2165/00002512-200320110-00003
10. 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; 62:447. doi: 10.1111/jgs.12695
11. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2015; 69:161. doi: 10.1097/QAI.0000000000000556
12. Aberg JA. Aging, inflammation, and HIV infection. *Top Antivir Med.* 2012; 20:101.
13. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47(11): 1245-1251. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5
14. Gnjjidic 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):989-995. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018
15. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernandez MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Intervent Aging.* 2016;11:1149-57. doi: 10.2147/CIA.S108072.
16. HIV Drug Interactions. Having trouble viewing the interactions?. Liverpool, United Kingdom. 2019. Disponible en <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
17. Lexi-Comp Online, Lexi-Interact™ Online [Internet database]. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2018. Updated periodically. Disponible en https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
18. Drugs.com. Drug Interactions Checker™. Auckland, New Zealand. 2019. Disponible en: http://www.drugs.com/drug_interactions.html
19. GESIDA. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antiretroviral. 2008. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/Gesida_dcyrc2008_adherenciaTAR.pdf
20. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; Ministerio de Ciencias, Innovación y Universidades. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2018. Análisis de la evolución 2003- 2018. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida- S.G. de Promoción de la salud y Epidemiología. Madrid; 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2018_def.pdf.
21. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernandez MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Intervent Aging.* 2016;11:1149-57. doi: 10.2147/CIA.S108072.

22. 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: 413-23. doi: 10.3851/IMP1540.
23. Teira R, Suarez-Lozano I, Galindo M, Montero M, Geijo P, Muñoz-Sanz A, et al. Changes in the Prevalence of Cardiovascular, Renal and Bone Co-Morbidities and Related Risk Factor in HIV-Infected Patients in The Spanish VACH Cohort: A Cross-Sectional Study in 2010 and 2014. *HIV Drug Therapy* Glasgow. 23-26 October, Glasgow 2016. Poster ID: P166.
24. Heron JE, Norman SM, Yoo J, Lembke K, O'Connor CC, Weston CE, et al. The prevalence and risk of non-infectious comorbidities in HIV-infected and non-HIV infected men attending general practice in Australia. *PLoS One.* 2019;14(10):e0223224. doi: 10.1371/journal.pone.0223224
25. 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, *Clinical Infectious Diseases.* 2011;53(11): 1120-1126. Doi: 10.1093/cid/cir627
26. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van der Valk M, Geerlings SE, et al. Group AGCS Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(12):1787-1797. doi: 10.1093/cid/ciu701
27. Skiest DJ, Rubinstien E, Carley N, Gioiella L, Lyons R. The importance of comorbidity in HIV-infected patients over 55: a retrospective case-control study. *Am J Med.* 1996; 101(1996): 605-11. doi: 10.1016/S0002-9343(96)00329-4S
28. 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;47:1429-39. doi: 10.1177/1060028013504075
29. Cordova E, Porteiro N, Loiza E, Mingrone H. Prevalence of potential drug-drug interactions involving antiretroviral drugs in Buenos Aires, Argentina. *Rev Chilena Infectol.* 2016; 33(Suppl 1):54-59. doi:10.4067/S0716-10182016000700006.
30. Fairley C, Permana A, Read T. Long-term utility of measuring adherence by self-report compared with pharmacy record in a routine clinic setting. *HIV Medicine.* 2005; 6: 366-369. doi:10.1111/j.1468-1293.2005.00322.x
31. Codina C, Martínez M, Tuset M, del Cacho E, Martín MT, Miró JM, et al. Comparación de tres métodos de cálculo de adherencia en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas Microbiol Clin.* 2002; 20 (10): 484-490. doi : 10.1016/S0213-005X(02)72850-4
32. Jiménez GR, Montes EIM, Morillo VR. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. *INCOFAR Project. Farm Hosp.* 2016; 40(2):90-6. doi:10.7399/fh.2016.40.2.9932