

Mercedes Gimeno Gracia

Pacientes de edad avanzada con infección por VIH: tratamiento y utilización de servicios sanitarios

Departamento
Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

Director/es
Rabanaque Hernández, María José
Crusells Canales, María José

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606

Tesis Doctoral

PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON INFECCIÓN POR VIH: TRATAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS

Autor

Mercedes Gimeno Gracia

Director/es

Rabanaque Hernández, María José
Crusells Canales, María José

ISBN 978-84-617-4155-7

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

2016



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON
INFECCIÓN POR VIH: TRATAMIENTO Y
UTILIZACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS

Autor

Mercedes Gimeno Gracia

Directoras

Dra. María José Rabanaque Hernández

Dra. María José Crusells Canales

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA, PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

2016

Dña. María José Rabanaque Hernández Doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza y Profesora Titular del Departamento de Microbiología, Preventiva y Salud Pública, y Dña. María José Crusells Canales Doctora en Medicina por la Universidad de Zaragoza y Profesora Asociada del Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría de la Universidad de Zaragoza.

HACEN CONSTAR:

Que Dña Mercedes Gimeno Gracia, Licenciada en Farmacia por la Universidad de Navarra, ha realizado bajo su tutela y dirección, el trabajo titulado:

“Pacientes de edad avanzada con infección por VIH: tratamiento y utilización de servicios sanitarios “

Revisado el contenido de la memoria consideran que el trabajo reúne las condiciones necesarias para ser defendido públicamente para optar al grado de Doctor por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide la siguiente certificación en Zaragoza 12 de mayo de 2016

Fdo. María José Rabanaque Hernández

Fdo. María José Crusells Canales

AGRADECIMIENTOS

Gracias a las directoras de esta tesis, María José Rabanaque y María José Crusells. La realización de este proyecto sin vosotras nunca podría haberse llevado a cabo. Gracias por estar siempre dispuestas a compartir vuestro tiempo, conocimiento e infundir ánimos.

A mis padres quienes, con su entrega, ilusión y esfuerzo, pusieron las bases para que yo pudiera llegar un día tal como hoy hasta aquí y que les produce una alegría inmensa cada una de mis pequeñas conquistas. Gracias a ellos y por supuesto, también al resto de mi familia, de las que me he privado de su compañía durante este tiempo.

Y por supuesto, a mi marido, Raúl, una persona insustituible que siempre me acompaña y me apoya en todo momento, por su confianza, su alegría, sus ganas de vivir y por su cariño.

INDICE

1 INTRODUCCIÓN	9
1.1 EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.....	11
1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	12
1.3 TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH	15
1.3.1 Principios generales.....	15
1.3.2 Fármacos antirretrovirales.....	17
1.3.3 Importancia de la adherencia en la efectividad del tratamiento antirretroviral	24
1.4 PERSONAS MAYORES E INFECCIÓN POR VIH	26
1.4.1 Edad avanzada en la infección por VIH y comorbilidades	26
1.4.2 Tratamiento antirretroviral en pacientes mayores	28
1.4.3 Polifarmacia y sus consecuencias.....	29
1.5 UTILIZACIÓN DE SERVICIOS SANITARIOS EN LA POBLACIÓN VIH	32
1.6 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	34
1.7 HIPÓTESIS	36
1.8 OBJETIVOS.....	36
1.8.1 Objetivo general	36
1.8.2 Objetivos específicos	36
2 MATERIAL Y MÉTODO.....	39
2.1 PACIENTES	41
2.2 METODOLOGÍA	42
2.2.1 Tipo de estudio.....	42
2.2.2 Fuentes de información y variables	42
2.2.3 Análisis de datos.....	44
2.2.4 Análisis estadístico	52
2.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS, FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES.....	52
3 RESULTADOS.....	55
3.1 POBLACIÓN VIH EN EL PRIMER PERIODO DE ESTUDIO. AÑO 2011	57
3.1.1 Características demográficas y clínicas.....	57
3.1.2 Tipo de tratamiento antirretroviral.....	60

3.1.3	<i>Comparación de TAR entre población VIH de mayor de 49 años y de menor edad</i>	61
3.1.4	<i>Medicamentos concomitantes al TAR</i>	64
3.1.5	<i>Comparación de uso de medicamentos concomitantes de población VIH con población general</i>	66
3.2	POBLACIÓN VIH EN EL SEGUNDO PERIODO DE ESTUDIO. AÑO 2014	68
3.2.1	<i>Características demográficas y clínicas</i>	68
3.2.2	<i>Tipo de tratamiento antirretroviral</i>	72
3.2.3	<i>Comparación de uso de medicamentos concomitantes de la población VIH con la población general</i>	75
3.2.4	<i>Utilización de servicios sanitarios y coste sanitario global</i>	91
4	DISCUSIÓN	103
4.1	<i>DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA. DEBILIDADES Y FORTALEZAS</i>	105
4.2	<i>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</i>	109
4.2.1	<i>Características demográficas y clínicas de la población VIH</i>	109
4.2.2	<i>Características del tratamiento antirretroviral</i>	111
4.2.3	<i>Utilización de medicamentos concomitantes</i>	114
4.2.4	<i>Utilización de servicios y costes sanitarios</i>	120
4.3	<i>IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS</i>	124
4.3.1	<i>Implicaciones de los resultados para la práctica clínica</i>	124
4.3.2	<i>Líneas de investigación futuras</i>	127
5	CONCLUSIONES	129
6	BIBLIOGRAFÍA	133
7	ANEXOS	157

INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Fármacos antirretrovirales comercializados en España</i>	17
<i>Tabla 2. Distribución de pacientes, de 50 a 64 años, por tramos de edad y sexo de la población VIH a estudio, la población general del área III, y la muestra seleccionada de la población general. Año 2014</i>	48
<i>Tabla 3. Características demográficas de la población VIH mayor de 49 años en 2011</i>	58
<i>Tabla 4. Características basales relacionadas con el VIH en la población mayor de 49 años en 2011</i>	58
<i>Tabla 5. Porcentaje de pacientes mayores de 49 años, en función de la cifra de linfocitos CD4 al diagnóstico y los años transcurridos desde el mismo. Año 2011</i>	59
<i>Tabla 6. Distribución de pacientes mayores de 49 años, en función de la cifra de linfocitos CD4 y CVP al finalizar el 2011</i>	60
<i>Tabla 7 Porcentaje de pacientes VIH en tratamiento con fármacos antirretrovirales al finalizar 2011</i>	64
<i>Tabla 8 Características demográficas de la población VIH, de 50 a 64 años, en 2014</i>	69
<i>Tabla 9 Características basales relacionadas con el VIH de la población de 50 a 64 años, en 2014</i>	69
<i>Tabla 10 Distribución de pacientes VIH, de 50 a 64 años, en función de la cifra de linfocitos CD4 y CVP al finalizar el 2014</i>	70
<i>Tabla 11 Distribución de pacientes VIH, de 50 a 64 años, en función del tipo de comorbilidades no infecciosas presentadas en 2014</i>	72
<i>Tabla 12. Distribución de pacientes con infección por VIH, de 50 a 64 años, en función del tipo de fármaco antirretroviral recibido en 2014</i>	73
<i>Tabla 13 Distribución de pacientes con infección VIH, de 50 a 64 años, en función del tipo de tratamiento antirretroviral recibido y su adherencia en 2014</i>	74
<i>Tabla 14 Distribución de pacientes con infección VIH, de 50 a 64 años, en función del motivo de cambio de TAR en 2014</i>	74
<i>Tabla 15. Distribución de mujeres VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del número de medicamentos recogidos en 2014</i>	77
<i>Tabla 16. Porcentaje de varones VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del subgrupo farmacológico de medicamentos recogidos en 2014</i>	78
<i>Tabla 17 Porcentaje de mujeres VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del subgrupo farmacológico de medicamentos recogidos en 2014</i>	80
<i>Tabla 18. Porcentaje de pacientes VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del subgrupo farmacológico del grupo de antiinfecciosos recibidos en 2014</i>	83
<i>Tabla 19. Porcentaje de pacientes VIH y de población general, entre 50 y 64 años, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014</i>	84
<i>Tabla 20. Mediana de días duración (en DDD) por paciente y familia de antibióticos, de la población VIH y población general, de 50 a 64 años, durante 2014</i>	85

<i>Tabla 21. Porcentaje de pacientes de población VIH y población general, de 50 a 64 años, en función del antibiótico recibido en 2014</i>	86
<i>Tabla 22. Porcentaje de personas de la población general, de 50 a 64 años, por sexo, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014</i>	87
<i>Tabla 23. Porcentaje de pacientes de población VIH, de 50 a 64 años, por sexo, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014</i>	87
<i>Tabla 24. Porcentaje de varones VIH y de población general, entre 50 y 64 años, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014</i>	88
<i>Tabla 25. Porcentaje de mujeres VIH y de población general, entre 50 y 64 años, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014</i>	89
<i>Tabla 26. Porcentaje de varones de población VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del antibiótico recibido en 2014</i>	90
<i>Tabla 27. Porcentaje de mujeres de población VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del antibiótico consumido en 2014</i>	91
<i>Tabla 28. Porcentaje de varones VIH, de 50 a 64 años, que acudieron al médico de atención primaria y media de asistencia al año, en 2014</i>	92
<i>Tabla 29. Porcentaje de mujeres VIH, de 50 a 64 años, que acudieron al médico de atención primaria y media de asistencia al año, en 2014</i>	92
<i>Tabla 30. Mediana de utilización de servicios sanitarios de la población VIH, de 50 a 64 años, en función del número de comorbilidades no infecciosas en 2014</i>	93
<i>Tabla 31. Resultado del análisis de regresión logística para identificar variables asociadas al ingreso hospitalario. Modelo 1</i>	94
<i>Tabla 32. Resultado del análisis de regresión logística para identificar variables asociadas al ingreso hospitalario. Modelo 2</i>	95
<i>Tabla 33. Número de consultas con médicos especialistas de la población VIH, de 50 a 64 años, en 2014</i>	96
<i>Tabla 34. Número de ingresos hospitalarios de la población VIH, de 50 a 64 años, en 2014</i>	97
<i>Tabla 35. Utilización de servicios sanitarios en varones, de 50 a 64 años, infectados por el VIH y de población general en 2014</i>	99
<i>Tabla 36. Costes sanitarios anuales en la población con infección por VIH, de 50-64 años, en 2014</i>	101
<i>Tabla 37. Coste de TAR, número de pacientes y adherencia al TAR, en función del tipo de tratamiento en 2014</i>	102

INDICE DE GRÁFICOS

<i>Gráfico 1. Distribución de pacientes con TAR basados en ITINN, IP u otros, al finalizar 2011.....</i>	<i>62</i>
<i>Gráfico 2. Distribución de pacientes con las combinación de TAR: 1ITINN+2ITIAN, 1IP/r+2ITIAN, monoterapia (IP/r) u otros, al finalizar 2011</i>	<i>63</i>
<i>Gráfico 3. Distribución de pacientes VIH mayores de 49 años, en función del número de medicamentos no antirretrovirales recibidos en 2011</i>	<i>65</i>
<i>Gráfico 4 Mediana de días de duración (DDD), de cada subgrupo farmacológico de medicamentos por paciente VIH mayor de 49 años en 2011</i>	<i>66</i>
<i>Gráfico 5. Porcentaje de varones, de 50 a 64 años, de población general y población VIH, en función del subgrupo farmacológico de medicamentos recibido en 2011.....</i>	<i>67</i>
<i>Gráfico 6. Distribución de pacientes VIH, de 50 a 64 años, en función del número de comorbilidades presentadas en 2014</i>	<i>71</i>
<i>Gráfico 7. Distribución de varones VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del número de medicamentos recogidos en 2014</i>	<i>76</i>
<i>Gráfico 8 Porcentaje de pacientes VIH y de población general, de 50 a 64 años, por sexo, en función del grupo de medicamentos recibidos en 2014.....</i>	<i>81</i>
<i>Gráfico 9. Mediana de días de duración (en DDD) por paciente y grupo de medicamentos recibidos en la población VIH y la población general, de 50 a 64 años, durante 2014.....</i>	<i>82</i>
<i>Gráfico 10. Distribución del coste sanitario de los 199 pacientes VIH, de 50 a 64 años, en 2014.....</i>	<i>100</i>

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS DE LOS FÁRMACOS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
c	Cobicistat
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NVP	Nevirapina
r	Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina
SQV	Saquinavir
T-20	Enfuvirtida
TDF	Tenofovir diproxil fumarato

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AP	Atención Primaria
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ART	Antirretroviral
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CV	Cardiovascular
CVP	Carga viral plasmática
DDD	Dosis Diaria Definida
DMO	Densidad Mineral Ósea
ECDC	Centro Europeo para la prevención y el Control de las Enfermedades
GeSIDA	Grupo de Estudio del Sida-SEIMC
GI	Gastrointestinal
HSH	Sexo entre hombres
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNS	Plan Nacional sobre el Sida
RAM	Reacción adversa a medicamento
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
SINIVIH	Sistema de información de nuevas infecciones de VIH
SNC	Sistema Nervioso Central
SPNS	Secretaría del Plan Nacional sobre el sida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TI	Transcriptasa Inversa
UDI	Usuarios de drogas intravenosas
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

1 INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El virus de la inmunodeficiencia humana

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

El VIH es un virus ácido ribonucleico (ARN) retrovirus, de la familia *lentivirus* y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2, que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar. Tanto el VIH-1 como el VIH-2, provienen de diferentes saltos inter-especie de virus que infectan en la naturaleza a poblaciones de simios en África. El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de sida, mientras que el VIH-2, aunque también puede producir sida, se considera menos patógeno y menos transmisible. El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas de África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y EE.UU (1).

El VIH infecta los linfocitos T CD4, en los que se replica con una cinética muy agresiva. Su linfotropismo provoca una profunda inmunosupresión en el hospedador, debido tanto a la destrucción linfocitaria como a la interferencia con los mecanismos de activación inmune, lo que en situaciones avanzadas conlleva la aparición de infecciones oportunistas y tumores relacionados (1).

El linfocito CD4 una vez infectado, se destruye en 24 horas al completar el virus un ciclo infeccioso, sin embargo, unas pocas células infectadas no son destruidas y pueden revertir al estado quiescente después de la infección, albergando al virus latente durante periodos muy prolongados, en lo que se conoce como reservorio. Este reservorio de células latentemente infectadas, tiene una vida media de más de 4 años y es el obstáculo principal de la erradicación del virus. La infección por VIH es intrínsecamente incurable con antirretrovirales, porque, aunque sea posible frenar completamente la

replicación del virus durante largos periodos, al suspender el tratamiento se reinicia la replicación a expensas de este reservorio (1,2).

Una de las características de la replicación de los lentivirus, es su capacidad de generar una gran variabilidad en las proteínas estructurales del virus, gracias a la alta tasa de error de la transcriptasa inversa en el proceso de retrotranscripción. Esto tiene una doble consecuencia: por una parte, se produce una gran proporción de virus defectivos y, por otra, se genera una alta diversidad en las proteínas del virus que le permiten escapar al control de la respuesta inmunitaria específica (1). Si consideramos que en un paciente infectado se producen 10^{10} - 10^{12} partículas diarias, las posibilidades de que ocurra un cambio en una posición determinada son muy altas. Si alguno de estos cambios confiere una ventaja selectiva, como por ejemplo, evasión de respuesta inmune o resistencia a los antirretrovirales, esta secuencia tendría selección positiva. Este fenómeno ocurre constantemente y es una de las mayores dificultades con las que se enfrenta el sistema inmunológico y el diseño de estrategias antivirales como vacunas o fármacos (3).

1.2 Epidemiología de la infección por el VIH

El organismo encargado de estudiar la epidemiología del VIH y el SIDA a nivel mundial y de vigilar y proponer estrategias globales de prevención y cuidados relacionados es ONUSIDA, Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Según sus datos, en 2014, 36,9 millones de personas vivían infectadas por el VIH. El número de personas con el virus sigue aumentando, en gran parte debido a que un gran número de ellas en el mundo tienen acceso al tratamiento antirretroviral (TAR) y, como resultado de ello, viven más y con más salud. Según datos de junio de 2015, unos 15,8 millones de personas estaban en tratamiento. Al mismo tiempo, pese a que las nuevas infecciones por el VIH han disminuido, todavía hay un número alto de nuevas infecciones y de muertes relacionadas con el sida cada año. Se estima que en 2014, alrededor de 2 millones de personas se infectaron con el VIH y

1,2 millones de personas murieron de enfermedades relacionadas con el sida (4).

Las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 35 % desde el año 2000 al 2014 (en un 58 % entre los niños) y las muertes relacionadas con el sida han disminuido en un 42 % desde su punto más alto de 2004 (4).

En el 2013, se estima que 3,6 millones de personas tenían 50 años o más, la mayoría (2,9 millones) vivían en países de bajos y medianos ingresos, donde el porcentaje de adultos con VIH mayores de 50 años supera el 10%. En los países de altos ingresos casi un tercio de la población adulta que vive con el VIH son mayores de 50 años (5).

Las estimaciones de la enfermedad en Europa las realiza el Centro Europeo para la prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC). En el 2014, 29.992 personas se infectaron con el VIH, con una tasa de 5,9/100.000 habitantes (datos no corregidos por retraso de notificación). Los nuevos diagnósticos en ese año tuvieron una ratio hombre/mujer de 3,3, con una transmisión por sexo entre hombres (HSH) del 42% y heterosexual de un 33%. El 47% se diagnosticaron de forma tardía (cifras de CD4 inferior a 350células/mL) (6).

En España, el Instituto Carlos III realiza la vigilancia epidemiológica del VIH. Según este organismo, en el 2014 se diagnosticaron 3.366 personas, con una tasa de 7,25/100.000 habitantes (datos no corregidos por retraso de notificación), una ratio hombre/mujer de 5,5, el 84,7% eran hombres con una mediana de edad de 35 años, la transmisión en HSH fue la más frecuente, 53,9%, seguida de la heterosexual, 26,0%. De los nuevos diagnósticos en el 2014, un 13,2% tenían más de 49 años. Se presentó diagnóstico tardío (cifras de CD4 inferior a 350células/mL) en el 46,2% de todos los nuevos diagnósticos, siendo en mayores de 49 años el 66,1% de ellos (7). En el 2013, 750 fallecimientos fueron por VIH/sida, siendo la tasa de mortalidad global por VIH/SIDA de 1,61 por 100.000 habitantes (8).

La tendencia en los últimos años, 2009 a 2014, es un descenso en la tasa de diagnóstico, pasando de 10,2 a 7,25 por 100.000 habitantes, con un aumento del porcentaje de nuevos diagnósticos en mayores de 49 años, pasando de 11,4% a 13,2%, un aumento en el porcentaje de nuevos diagnósticos en HSH, y un descenso en heterosexuales y usuarios de droga intravenosas (UDI) (7,9).

Se estima que en el año 2012 en España había 150.000 (130.000-160.000) habitantes con infección VIH, de los cuales alrededor de la tercera parte desconocían su infección, esto presenta una prevalencia global en la población adulta española (15-49 años) del 0,4% (10).

El porcentaje de persona mayores de 49 años en España, ha aumentado desde 7,7% en el 2000 hasta 29,9% en el 2012 (9,11). Según un modelo de un estudio holandés, la estimación de la edad de los pacientes con VIH con más de 50 años en el 2030, será del 73% (12).

Durante el 2008 se puso en marcha el sistema de información de nuevas infecciones de VIH en Aragón (SINIVIH), para proporcionar una visión de la situación epidemiológica en esta comunidad (13). El número anual de nuevos diagnósticos de infección por VIH en Aragón, se mantiene estable en los siete años transcurridos desde que se puso en marcha el sistema. En el año 2014, se diagnosticaron a 103 personas, que supone una tasa de 7,7 por 100.000 habitantes, con un ratio hombre/mujer de 1,8 y una edad media de 38,3 años (rango de 18 a 71 años). De los nuevos diagnósticos, un 35% tenían entre 40 y 59 años y un 5,8% ≥ 60 años. La transmisión heterosexual fue la más frecuente en ambos sexos, 70,9%, seguida de la HSH, 13,6% y los UDI con un 5,8%. Se presentó diagnóstico tardío en 40,8% de los pacientes, siendo de 62,1% en los pacientes entre 40 a 59 años.

En el 2014, de los nuevos diagnósticos en Aragón el 53,4% fueron españoles y el 46,6% originarios de otros países. Este último porcentaje disminuye respecto al año anterior, tendencia descendente que se observa desde 2012 siendo más marcada en 2013.

Como acabamos de mostrar, el porcentaje de retraso de diagnóstico sigue siendo alto, a pesar de que la prueba del VIH es gratuita y confidencial para toda la población. Por tanto, la promoción del diagnóstico precoz es prioritaria para obtener beneficios a nivel individual (mejorar el pronóstico) y colectivo (reducir transmisión a otras personas).

1.3 Tratamiento de pacientes con infección por VIH

1.3.1 Principios generales

Los principales motivos para iniciar el tratamiento antirretroviral son la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por el VIH; la recuperación y preservación de la función inmunológica; evitar el efecto nocivo de la replicación del VIH sobre posibles comorbilidades existentes y la prevención de la transmisión del VIH (14–16).

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

El retraso de diagnóstico de la infección por VIH y por consiguiente el inicio tardío del tratamiento antirretroviral, repercute negativamente en el grado de recuperación inmunológica, así como en su mortalidad. Por otro lado, el riesgo de transmitir el virus, es mayor cuanto más tiempo se permanece sin conocer la infección, al no adoptar comportamientos de menor riesgo y al estar sin tratamiento antirretroviral, la carga viral estará posiblemente elevada, con el consiguiente mayor riesgo de transmisión. Estas consecuencias negativas en el grado de recuperación inmunológica, son especialmente más evidentes en los pacientes de edad avanzada. Por todo lo expuesto, la reducción del tiempo que pasa entre la infección y el diagnóstico del VIH es una prioridad de todos los programas de prevención (17–19).

Cada año, el sistema de información sobre nuevos diagnósticos de VIH del Instituto Carlos III, informa del número de pacientes con diagnóstico tardío o enfermedad avanzada (7), definidos como:

- Diagnóstico tardío: cuando la cifra de linfocitos CD4 en la primera determinación que se realiza tras el diagnóstico, es inferior a 350 células/mL
- Enfermedad avanzada: cuando la cifra de linfocitos CD4 en la primera determinación que se realiza tras el diagnóstico, es inferior a 200 células/mL.

La carga viral plasmática (CVP) desciende rápidamente tras el inicio de un TAR efectivo. Se entiende por respuesta virológica al tratamiento, la reducción de la CVP en más de 1 log a las cuatro semanas del inicio del TAR y ser indetectable (<50 copias/mL) tras 16-24 semanas de tratamiento, aunque en pacientes con CVP muy elevadas (superiores a 100.000 copias/mL) se puede tardar más de 24 semanas en conseguir niveles inferiores a 50 copias/mL. El objetivo de supresión de la CVP es conseguir, de forma permanente, unas cifras inferiores a 50 copias/mL, lo que se asocia a la máxima recuperación inmunológica y previene la aparición de mutaciones de resistencia (14).

Hoy en día, no existe ninguna duda sobre la necesidad de tratar a todos los pacientes con sintomatología relacionada con la infección por VIH, puesto que el tratamiento se relaciona con una mejora de la supervivencia (20). Por ello, la recomendación de iniciar el TAR, con independencia del número de linfocitos CD4, se aplica en toda persona con infección por VIH. Como excepción, se consideran los pacientes que mantienen CVP indetectable de forma mantenida sin TAR (controladores de élite). En este caso, no existe información que permita valorar el efecto beneficioso del TAR, por lo que no se puede establecer una recomendación al respecto (14).

El tratamiento antirretroviral ha cambiado la evolución de la enfermedad, con una reducción de la morbi-mortalidad asociada a la infección VIH y

reducción de progresión a sida. En los últimos años ha pasado de ser una enfermedad mortal a ser considerada una enfermedad crónica (15,21).

1.3.2 Fármacos antirretrovirales

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

En la actualidad (febrero 2016) existen comercializados en España 22 fármacos antirretrovirales, correspondientes a 6 familias, con los que es posible formar múltiples regímenes de TAR con capacidad para suprimir la replicación del VIH (Tabla 1).

Tabla 1. Fármacos antirretrovirales comercializados en España

ITIAN	ITINN	IP
Abacavir (ABC) Didanosina (ddI) Emtricitabina (FTC) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Tenofovir diproxil fumarato (TDF) Zidovudina (AZT)	Efavirenz (EFV) Etravirina (ETV) Nevirapina (NVP) Rilpivirina (RPV)	Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (FPV) Lopinavir (LPV) Ritonavir (r) Saquinavir (SQV)
INI	Inhibidores de la fusión	Inhibidores CCR5
Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Raltegravir (RAL)	Enfuvirtida (T-20)	Maraviroc (MVC)

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: Inhibidores de la proteasa; INI: Inhibidores de la integrasa; Inhibidores del correceptor CCR5

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

situaciones clínicas especiales, como en prevención de la transmisión. Por esta complejidad y por la rapidez con que se incrementan los conocimientos, se exige no sólo la elaboración de guías y recomendaciones sobre el TAR, sino también su actualización frecuente. A este respecto, el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas, y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Plan Nacional sobre el Sida (PNS) editan conjuntamente, desde hace 17 años, un documento de consenso sobre TAR en adultos que, al igual que los de otras instituciones y sociedades científicas (22,23), se ha venido actualizando anualmente.

A continuación se detallan las características generales de las diferentes familias de antirretrovirales y se detallan los fármacos que las integran:

1.3.2.1 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

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

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

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

fosforilados. Actualmente sólo existe un análogo de nucleótido comercializado, el tenofovir diproxil fumarato (TDF).

Las características farmacocinéticas más relevantes son la necesidad de fosforilación intracelular para desarrollar su actividad y el tener una lenta eliminación que permite su dosificación en una vez al día. La eliminación es en su mayoría renal, esto hace que la mayoría de fármacos de esta familia, requieran un ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal y minimiza el riesgo de interacciones farmacológicas.

El principal efecto adverso a nivel de grupo y de mayor relevancia clínica, es la toxicidad mitocondrial, daño producido por la inhibición de la enzima de ADN polimerasa existente en las mitocondrias. Las reacciones adversas más graves son la acidosis láctica y la esteatosis hepática, además de pancreatitis, neuropatía periférica y miopatía y lipoatrofia entre otros. Esta toxicidad mitocondrial no aparece en todos los ITIAN por igual, siendo más frecuente con estavudina, didanosina y zidovudina (AZT) y mucho más raro con lamivudina (3TC), abacavir (ABC) o tenofovir diproxil fumarato (TDF).

Además, existen unos efectos adversos más específicos de cada fármaco como es: la anemia producida por zidovudina; la reacción de hipersensibilidad grave y posible factor de riesgo cardiovascular de abacavir; alteraciones renales y óseas de TDF(24).

En nuestros días, la didanosina y estavudina están prácticamente en desuso por su mayor toxicidad. Las combinaciones más frecuentes y comercializadas en coformulación son AZT/3TC, ABC/3TC y FTC/TDF, siendo su administración de un comprimido una vez al día.

Hoy en día, esta familia de fármacos, sigue siendo la piedra angular en el tratamiento del paciente naive, fundamentalmente ABC/3TC y FTC/TDF, constituyendo el eje central del tratamiento antirretroviral.

1.3.2.2 Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

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

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

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

El riesgo de aparición de resistencia a estos fármacos es alto y se desarrolla muy rápidamente. EFV y NVP son antirretrovirales de baja barrera genética, la aparición de una sola mutación puede condicionarles resistencia, mientras que ETV y RPV precisan la acumulación de varias mutaciones para comprometer su eficacia.

EFV se administra en forma de un comprimido de 600mg al día. Su principal limitación es la frecuente aparición de síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC), que aparecen al inicio de su administración y que aunque suelen ser leves y transitorios, pueden dar lugar a discontinuaciones del mismo.

NVP se puede administrar tanto una vez al día (400 mg/día) como dos (200 mg/ 12 horas), aunque es importante hacer el inicio del tratamiento de manera escalonada (primeros 14 días con 200mg/día) para reducir la frecuencia de exantema. Está contraindicada en mujeres con más de 250

CD4/mL y en varones con más de 400 CD4/mL, por presentar mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad.

RPV se administra un comprimido de 25 mg/día, siempre con alimentos (al menos 390 Kcal) y está contraindicado su uso con inhibidores de la bomba de protones. No debe utilizarse en pacientes con CVP mayor a 100.000copias/mL.

ETV se administran dos comprimidos de 200mg en una sola toma al día o bien 200mg /12h, siempre acompañado de alimentos. Se pueden tomar enteros o disolver en un vaso de agua.

1.3.2.3 Inhibidores de la proteasa

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

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

Actualmente, el ritonavir (r) se utiliza como inhibidor de la isoenzima 3A4 del citocromo P450 y no por su actividad antiviral. A dosis bajas, el ritonavir inhibe el metabolismo del IP, lo que conlleva un aumento de sus concentraciones plasmáticas, con una mejor tolerabilidad y simplificación de tomas diarias, este efecto se conoce como efecto “booster” o potenciador. Todos los IP se utilizan potenciados a excepción del atazanavir (ATV), que se puede utilizar con (ATV300mg/ritonavir 100mg) o sin potenciar (ATV 400mg). El único IP coformulado con ritonavir es lopinavir (LPV/r).

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

Algunos de los efectos secundarios de clase más frecuentes son los problemas gastrointestinales (diarreas, náuseas y vómitos) y las complicaciones metabólicas, como dislipemia, resistencia a insulina y lipodistrofia. Estas reacciones adversas tienen diferente incidencia y gravedad en función de cada fármaco.

La mayoría de los IP presentan una elevada barrera genética frente a la resistencia viral.

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

LPV/r, primer IP comercializado, sigue siendo uno de los fármacos de elección en el embarazo (14).

1.3.2.4 Inhibidores de la integrasa

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

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

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

Son fármacos potentes, raltegravir y elvitegravir tienen baja barrera genética y resistencia cruzada entre ellos, en cambio, dolutegravir presenta una alta barrera genética.

Existen coformulaciones de estos fármacos con ITIAN: ABC/3TC/DTG, FTC/TDF/ELV/c

1.3.2.5 Inhibidores de la fusión

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

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

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

1.3.2.6 Inhibidores del correceptor CCR5

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

El VIH puede acceder a la célula por el receptor R5, por el receptor X4 o por los dos receptores, por lo que maraviroc sólo se podrá utilizar en aquellos pacientes portadores de población viral, en la que sólo se determinen poblaciones virales con un tropismo CCR5 puro.

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

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

1.3.3 Importancia de la adherencia en la efectividad del tratamiento antirretroviral

Se entiende por adherencia al TAR, la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento del mismo, a fin de conseguir una supresión adecuada de la replicación viral. La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico (14,25,26).

Antes de iniciar el TAR conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Se han identificado varios factores asociados con la mala adherencia, entre los que destacan la mala relación médico-paciente, consumo activo de drogas, enfermedad mental, edad más joven, nivel educativo del paciente, idioma, falta de apoyo social o complejidad del tratamiento (27). La adherencia es generalmente mejor en las poblaciones mayores que en las más jóvenes (27–29), sin embargo el deterioro cognitivo de la población de más edad, puede dificultar la misma, produciendo unos peores resultados en salud (30–34). Además, la sobreprescripción de fármacos de manera crónica y el consiguiente incremento de la carga posológica, que los pacientes con VIH de mayor edad están experimentando, puede contribuir a cansancio y desmotivación sobre la toma correcta de la medicación (35,36).

El grado de adherencia necesario para lograr el éxito terapéutico no se conoce con certeza. Estudios realizados con los primeros tratamientos antirretrovirales combinados, basados en IP sin potenciar, mostraban que era necesario un grado de adherencia prácticamente perfecto ($\geq 95\%$), aunque nuevas evidencias indican cómo las pautas empleadas en la actualidad, son más permisivas con el cumplimiento subóptimo, especialmente en pacientes que ya han conseguido tener viremias indetectables (37,38). De esta forma, la aparición de resistencias en pacientes con los tratamientos actuales de IP

potenciados, son más difíciles de adquirir a pesar de no tener una adherencia perfecta, debido a su elevada barrera genética (14,39,40).

Durante el tratamiento, es fundamental evaluar periódicamente la adherencia. Dado que no existe un método fiable de evaluación, se recomienda utilizar más de un método, como la entrevista, los cuestionarios estructurados, el recuento de medicación sobrante y/o el registro de dispensación por farmacia (14,27,41). En la mayoría de hospitales españoles, el método más utilizado para controlar la adherencia al TAR, es el registro de dispensaciones en el Servicio de Farmacia del hospital (42).

La adherencia del TAR en la población española varía en función de la metodología empleada en su medición: autoinforme, registro de dispensaciones, cuestionarios. En hospitales donde se trabaja proactivamente en fomentar la adherencia, obtienen unos porcentajes de pacientes adherentes de 86,7% (adherencia $\geq$ 90%) y de 79,3% (adherencia $\geq$ 95%) (39). Sin embargo, un meta análisis que incluye 23 estudios observacionales españoles, obtienen una adherencia al TAR $>90\%$ del 55%, detectándose una gran heterogeneidad entre los estudios (43).

Recientemente, en el estudio ARPAS (Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España), se obtuvo un 49,1% de pacientes adherentes, definido como aquel que simultáneamente lo fuera con el cuestionario SMAQ y con el registro de dispensaciones $\geq 95\%$. Atendiendo exclusivamente al cuestionario SMAQ, la adherencia fue del 61% de los pacientes y según el registro de dispensación el 91%(44).

1.4 Personas mayores e infección por VIH

1.4.1 Edad avanzada en la infección por VIH y comorbilidades

Como ya se ha expuesto, existe un “envejecimiento” de la población VIH, éste se debe principalmente a tres factores (5):

- Al éxito del tratamiento antirretroviral, que prolonga la vida de quienes presentan la infección
- A la disminución de la incidencia del VIH entre los adultos más jóvenes, con lo que la carga de morbilidad se desplaza a edades más avanzadas
- A conductas de riesgo en los mayores de 50 años, lo cual provoca nuevas infecciones

Como consecuencia de este aumento reciente de la población VIH mayor, diversos grupos han revisado las características particulares (multimorbilidad, polifarmacia, inmunosenescencia, inflamación, fragilidad entre otros) de esta “nuevo” grupo, que requiere un estudio pormenorizado (45–50).

El grupo español de Blanco JR y colaboradores (51), realizó un estudio con el objetivo de establecer el punto de corte definitorio de edad avanzada en la población con infección por VIH basándose en la respuesta inmunoviológica al tratamiento. En este estudio, los pacientes se estratificaron en grupos de edad y se observó que la edad de más de 49 años, era una variable determinante en la respuesta inmunológica al tratamiento y en la supervivencia, por lo que sugieren esta edad como definitoria de edad avanzada en la población con infección por VIH. De igual forma, este hallazgo se ha repetido en otras investigaciones (51,52),

Cada vez existen mayores evidencias en la literatura científica, que sugieren, que la población con infección por VIH experimenta cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento en la población anciana sin infección. Estos cambios inmunológicos se producen, fundamentalmente, como consecuencia de un estado basal de activación inmune e inflamación persistente, que de forma gradual llevan al

envejecimiento del sistema inmune de forma precoz, lo que denomina “inmunosenescencia”(53). Este envejecimiento se manifiesta en los distintos órganos y sistemas de la población con infección por VIH, lo que ocasiona un mayor número de comorbilidades y a una edad más temprana, respecto a lo que ocurre en la población sin infección (54–58).

Pese a alcanzar el TAR una correcta respuesta inmunoviológica, se produce un aumento en la incidencia de las denominadas complicaciones “no-SIDA”, entre las que se incluyen la enfermedad cardiovascular, renal, hepática, neoplasias y osteoporosis (16,59). Las causas de este exceso de patologías son múltiples y no del todo conocidas. Probablemente, la mayor prevalencia de factores de riesgo, como abuso de sustancias tóxicas, junto con la toxicidad del TAR y la disfunción inmunológica crónica juegan un papel importante (18,60).

La evidencia del envejecimiento precoz del sistema inmune asociado a la infección por el VIH, avala el aceptar la edad de 50 años como edad de corte para definir *edad avanzada* en este grupo poblacional, que marca el comienzo del declinar en la respuesta inmunológica al tratamiento. La población con infección por el VIH con edad mayor de 65 años es *población muy envejecida*, pero a la que habitualmente nos referiremos como población *mayor* (18).

Ante la falta de inclusión de esta población de edad avanzada VIH en ensayos clínicos, que den sustento a una evidencia científica para el cuidado de estos pacientes, diferentes sociedades científicas han emitido unas recomendaciones y estrategias de tratamiento en este grupo de población:

- La colaboración entre la Academia de Medicina para VIH, la Sociedad de Geriátría Americana y la Iniciativa de la Investigación para la Comunidad de VIH en América, publicaron en 2012 unas recomendaciones de estrategias de tratamiento y manejo de pacientes mayores con infección VIH (definen *mayor*, aquellos pacientes con 50 o más años) (61).

- En España, el Grupo de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), junto con Sociedad Española de Geriátría y Gerontología, publican el Documento de Consenso sobre edad avanzada e

Infección por el VIH en noviembre de 2015, con el objetivo de aportar información práctica relativa a los principales cuadros y síndrome clínicos que se producen en los pacientes con infección por el VIH con edad igual o mayor de los 50 años, con el fin de proporcionar estrategias de tratamiento adecuadas a cada paciente (18).

1.4.2 Tratamiento antirretroviral en pacientes mayores

Una actualización del conocimiento de los fármacos antirretrovirales en adultos infectados por el VIH y recomendaciones que pueden guiar las decisiones terapéuticas de los profesionales, queda recogido en un documento consenso que editan GESIDA, SEIMC y PNS, donde se prioriza la elección de determinadas pautas terapéuticas frente a otras disponibles, en base a los datos de eficacia, seguridad y tolerabilidad existentes, basadas en la evidencia científica. La escasa proporción de individuos de más de 50 años incluidos en los estudios pivotaes de los TAR y la poca presencia en estos estudios de múltiples comorbilidades, lleva a una limitación importante a la hora de la elección del tipo de TAR en este grupo de población (14,18,62).

La edad avanzada favorece una disminución de la reserva orgánica en la función renal y hepática, que pone en riesgo a una mayor toxicidad del TAR, debido a una exposición de mayores concentraciones de fármacos con respecto a la población más joven (63). Por otro lado, existe una baja representación de los pacientes mayores en los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos, por lo que no se sabe con exactitud su comportamiento en ellos (62).

Por todo esto, es necesario individualizar el TAR en cada paciente y tener en cuenta aspectos relevantes como su edad, existencia de comorbilidades o polifarmacia. Es necesario realizar una especial vigilancia de los posibles efectos tóxicos del TAR sobre riñón, hueso, efectos a nivel metabólico y cardiovascular. Todo esto hace pensar que en los pacientes de mayor edad, sea recomendable optar por una elección de pautas de tratamiento más seguras, con mejor perfil metabólico y menor número de interacciones.

1.4.3 Polifarmacia y sus consecuencias

En términos generales, la polifarmacia puede definirse como el uso concomitante de numerosos fármacos de manera simultánea. Sin embargo, existen múltiples definiciones del término, entre las que se incorporan aspectos como el uso de medicación potencialmente inapropiada, infrautilización del uso de fármacos o duplicidad farmacoterapéutica (64–67). En cuanto al número de medicamentos considerados para definir polifarmacia, el límite de 5 medicamentos es el umbral mayormente aceptado y a partir del cual se considera que se puede producir un impacto negativo en resultados en salud (68–71).

Estudios realizados en población mayor, muestran cómo la polifarmacia se asocia a resultados negativos en salud, esto es, incrementa la aparición de eventos adversos a los medicamentos, aumento el número de ingresos hospitalarios, aumenta del riesgo de caídas de esta población, incrementa el número de interacciones entre fármacos, aumenta el uso de medicación inapropiada, en resumen, la polifarmacia se relaciona con un empeoramiento de los resultados de salud (65,72–75).

El uso de medicamentos es cada vez más elevado, como se muestra en un estudio americano, donde el 87,7% de los pacientes de 62 a 85 años, recibían al menos un medicamento y un 35,8% al menos 5 medicamentos y/o medicina alternativa, estos datos aumentaron significativamente respecto a 5 años antes que se realizó el mismo estudio (76).

En otro estudio, con pacientes koreanos con 65 años o más años, estos porcentajes eran todavía más elevados, con una prevalencia de uso de más de 5 medicamentos del 86,4% y de más de 10 medicamentos un 44,9% y con más de 20 un 3,0% (77).

En población italiana de 65 años o más, se obtuvo un 46% que consumió 5 o más medicamentos durante el año a estudio. Esta información estaba basada en información de consumo de medicamentos, por lo que consideraron polifarmacia crónica sólo en 20% de ellos, cuando utilizaron al menos cuatro cajas del mismo medicamento al año (78).

En España, se ha llegado a describir un 0,72% de los pacientes que han retirado de las oficinas de farmacia hasta 16 fármacos distintos al mes (79).

Es de tal importancia el incremento de la polifarmacia en nuestras sociedad y más aún en la población de edad avanzada, que dentro de la Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud en España, uno de los objetivos es “Optimizar la terapia farmacológica en los pacientes con tratamientos crónicos, con especial atención a los pacientes polimedicados” (70).

En la misma línea, nuestra Comunidad Autónoma ha puesto en marcha en el año 2012, un Programa de Mejora de la Seguridad de la Farmacoterapia en el Anciano Polimedicado, con el objetivo de sistematizar e incorporar a la práctica habitual, un procedimiento de revisión del tratamiento farmacológico en esta población, que contribuya a mejorar la efectividad y la seguridad de los tratamientos. La población diana de este programa, son los mayores de 75 años que han tomado más de 5 principios activos diferentes durante últimos tres meses (80).

La mayoría de trabajos de polifarmacia en pacientes mayores se han desarrollado en población general, pero menor número de estudios se han realizado específicamente en la población con infección por VIH con edad avanzada, hasta ahora población minoritaria.

La consecuencia lógica del incremento de comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, alteraciones metabólicas, osteoporosis, neoplasias, insuficiencia renal o hepática) en los pacientes de edad avanzada infectados por el VIH, es el incremento de la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales, generándose una situación hasta ahora minoritaria, como es la polifarmacia en pacientes con dicha infección. Se ha descrito que la polimedicación, está relacionada con una disminución de la adherencia al TAR, con las graves consecuencias que esto supone, además de un incremento de probabilidad de interacciones (81,82).

Un estudio realizado en una cohorte suiza, mostró cómo un 68% de la población VIH mayor de 18 años tenía al menos un medicamento concomitante al TAR, siendo los más frecuentes fármacos para el sistema

cardiovascular (CV), 56%, y para el sistema nervioso central (SNC), un 31% (83). En esta misma población, se comparó el uso de medicamentos concomitantes al TAR y sus potenciales interacciones, entre la población ≥ 50 años y < 50 años. Un 82% de los ≥ 50 años recibieron al menos un medicamento comparado con el 61% de los menores de 50 años ($p < 0,001$). La población de más edad tenía un mayor porcentaje de uso de medicamentos sistema cardiovascular (53% vs 19%, $p < 0,001$), gastrointestinal (10% vs 6%, $p = 0,004$) y tratamiento hormonal (6% vs 3%, $p = 0,04$). Se registró una mayor frecuencia de interacción potencial en la población de más edad (51% vs 35%, $p < 0,001$), estando principalmente implicados los medicamentos para el sistema CV, SNC y metadona (84).

En otro estudio americano, analizaron la prevalencia de polifarmacia y el riesgo de interacciones con el TAR, en una población VIH en tratamiento antirretroviral, donde el 34% de los pacientes eran ≥ 50 años. Un 39% de los pacientes tenían prescrito al menos 5 medicamentos concomitantes al TAR, 54% en aquellos con ≥ 50 años y 32% en los de menor edad. El número de pacientes que tuvieron prescrito, en los 5 años de duración del estudio, una combinación de TAR/no-TAR contraindicada o una interacción moderada/alta fue del 7% y el 33% respectivamente. Las variables asociadas para tener una contraindicación entre el TAR/no-TAR fueron la mayor edad, la ansiedad, dislipemia, tener un alto número de medicamentos concomitantes y estar en tratamiento antirretroviral con inhibidores de la proteasa (85).

Investigadores canadienses, observaron cómo los pacientes ≥ 50 años infectados por el VIH, estaban en tratamiento con un mayor número de medicamentos que la población más joven (9 vs 7; $p < 0,0001$), a destacar fármacos para el sistema cardiovascular (65% vs 26%, $p < 0,0001$), y psicótropos (29% vs 21%, $p < 0,01$). Los pacientes de más edad tenían un mayor riesgo de tener una interacción potencial que los más jóvenes (86).

Sin embargo, la recogida rutinaria de medicamentos concomitantes del paciente VIH, la comunicación con atención primaria y registro de medicación, resulta en una mejor atención integral al paciente, reduciendo las potenciales interacciones entre medicamentos (87).

1.5 Utilización de servicios sanitarios en la población VIH

El tratamiento antirretroviral ha transformado la infección por VIH en una infección crónica (21). En la actualidad, con un diagnóstico temprano y atención médica, la esperanza de vida de estos pacientes se acerca a la de la población general (88–90). Con este aumento de la supervivencia, y consecuentemente una mayor edad de los pacientes con infección VIH la utilización de servicios sanitarios se incrementa. Los factores que se han asociado a una mayor utilización de recursos sanitarios han sido, estar en tratamiento antirretroviral, diagnóstico de SIDA, bajo recuento de linfocitos CD4 y edad avanzada (91).

Como consecuencia de este aumento de supervivencia y utilización de recursos sanitarios, el coste sanitario de estos pacientes, es uno de los más altos de las enfermedades crónicas (92). Su impacto económico ha sufrido un cambio importante en el tiempo, pasando de estar destinado fundamentalmente a pacientes ingresados a ser principalmente ambulatorios (93–95). Países como Estados Unidos y Suecia (estudios del 2000 a 2005) e Italia, Alemania e Irlanda (estudios de 2006 a 2012), han evaluado los cambios en los costes sanitarios y recursos utilizados en estos pacientes en los años recientes (96–101). En el estudio italiano y alemán, observaron un mayor coste económico en los pacientes más inmunodeprimidos y en aquellos pacientes que recibieron más líneas de tratamiento, ya que en ellos utilizaron combinaciones de fármacos más complejas y con nuevas familias de antirretrovirales, habitualmente de mayor coste (96,101).

Se ha descrito una asociación entre una cifra baja de linfocitos CD4 y unos mayores costes, debido principalmente al incremento de los ingresos hospitalarios. Así, diversos estudios utilizan a menudo la cifra de linfocitos CD4 como una aproximación de medida de salud (102–106). En los pacientes con diagnósticos tardíos, los costes médicos directos permanecen altos en el tiempo, a pesar de mejorar su cifra de CD4 (93).

En los años 2002 y 2003, se realizaron en España estudios de utilización de recursos sanitarios y su evaluación económica en la población VIH (105,107,108). En el trabajo de Velasco et al realizado en 2002, de todos los pacientes analizados un 66% del coste sanitario se debió al TAR y un 20% a ingresos, sin embargo el de Oliva-Moreno et al, el TAR consumió el 82,1% del gasto total sanitario. Se establece una relación de la severidad de la enfermedad (baja cifra linfocitos CD4) con un mayor coste (105,108).

El tratamiento antirretroviral tiene un coste muy elevado, pero es beneficioso tanto para el paciente, como para el sistema sanitario y la sociedad en general, debido a su impacto en la disminución de la mortalidad, disminución en la transmisión de la infección, menor utilización de recursos hospitalarios y posibilidad del mantenimiento de la actividad laboral de estos pacientes (109–111). El consumo del TAR y por consiguiente su coste, va a ir aumentando debido a la mayor supervivencia de esta población y por lo tanto mayor tiempo en tratamiento.

En estudios recientes, realizados de 2006 a 2009 y en el 2012 (96,98), el principal coste de los pacientes con infección por VIH fue el tratamiento antirretroviral. Sin embargo, estudios realizados en los años 2002 y 2006, encontraron los ingresos hospitalarios como la categoría de más alto importe para los pacientes con severa inmunosupresión (102,107).

Krentz et al, estudiaron el impacto de la edad en el coste asociado a la infección VIH, comparando la población de 50 años o más con la más joven, a lo largo de 11 años. Durante este tiempo, la mediana del coste por mes, por paciente de edad avanzada, fue siempre más alta que para los jóvenes, al igual que si consideramos únicamente el coste del TAR. En cuanto al coste ambulatorio (consultas médicas, análisis,...), se ha ido igualando con los años en las dos poblaciones. Referente a los nuevos diagnósticos, el coste medio del TAR es mayor en la población de más edad, sin embargo, los costes asociados a ingresos y atención ambulatoria fueron similares (93).

El mayor coste de utilización de servicios sanitarios en una población con infección por VIH, se ha asociado a categoría clínica C de las CDC (procesos incluidos en la definición de SIDA), polipatología (presencia

simultánea de dos o más comorbilidades no infecciosas), tener más de 50 años, tratamiento con IP, cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mL y cambio de TAR (106). El coste es menor en pacientes con alta cifra de CD4 y aumenta en los pacientes de más edad, debido a los costes asociados a la atención sanitaria, fundamentalmente por las comorbilidades no infecciosas (106).

1.6 Justificación del estudio

La media de edad de la población VIH ha aumentado gracias a la introducción del tratamiento antirretroviral, cada vez más potente y seguro, lo que da lugar a una mayor supervivencia de esta población, que además tiene una mejor calidad de vida. A esto, se le une el aumento del porcentaje de pacientes diagnosticados con esta edad (109).

Recientemente en España, respecto a la infección por VIH, se ha definido como *edad avanzada* a aquellos pacientes con edad igual o superior a 50 años y se ha definido *paciente mayor* como aquel con 65 años o más (18).

Diversos estudios muestran cómo los pacientes de edad avanzada que inician TAR, tienen la misma respuesta virológica que los más jóvenes, sin embargo, la restauración del sistema inmune, tanto cuantitativa como cualitativa, es peor y más lenta que en aquellos de menor edad (14,51).

Esta población *de edad avanzada* sufre un número de comorbilidades más elevado y a una edad más temprana, que la población general, ya que el envejecimiento en los distintos órganos y sistemas se manifiesta con 10 años de antelación. Las comorbilidades son debidas a la propia edad, a toxicidades de la terapia antirretroviral y a la propia cronicidad de la infección (14,54,55,57).

Una consecuencia lógica de todo lo comentado, es el aumento del número de medicamentos que se añaden al tratamiento antirretroviral de estos pacientes, por lo que su manejo se ve complicado. La polifarmacia deriva en una menor adherencia a los tratamientos, un aumento de probabilidad de

interacciones, un aumento de eventos adversos, un mayor número de ingresos hospitalarios e incremento de la mortalidad (30,68,74,82).

Otra consecuencia del incremento del número de comorbilidades de esta población VIH, es el aumento de utilización de los servicios sanitarios, con el consiguiente aumento del coste sanitario del paciente VIH.

Así como existen numerosos estudios de polifarmacia en el paciente anciano, es menos conocida esta situación en los pacientes con infección por VIH, tema que nos planteamos en este trabajo. Esta población es más susceptible al daño farmacológico, debido a la inflamación crónica que produce la enfermedad y su disfunción inmunitaria (68).

Recientes investigaciones se han centrado en la medicación concomitante al TAR de la población VIH de edad avanzada, en cuanto a la comparación de su uso con la población VIH más joven, o en relación al estudio de interacciones (59,83–86). Sin embargo, todavía falta por conocer si existen diferencias de uso de medicación y de utilización de servicios sanitarios respecto a la población general de su misma edad.

La línea de investigación, objeto de la presente Tesis Doctoral, pretende conocer las características demográficas y clínicas de la población VIH de edad avanzada, su tratamiento antirretroviral, medicación concomitante al TAR consumido, utilización de servicios sanitarios y coste que supone la asistencia sanitaria de estos pacientes. Además, pretende conocer las diferencias de la medicación concomitante y la utilización de servicios sanitarios respecto a la población general de la misma edad y sexo.

Como se ha comentado el estudio de la población de 50 años o más con infección por VIH, es un tema de gran interés para todos los profesionales sanitarios que atienden a estos pacientes, dado el aumento creciente de esta población, hasta ahora poco relevante.

1.7 Hipótesis

La población VIH de edad avanzada está en creciente aumento gracias a una buena respuesta inmunoviológica al tratamiento antirretroviral.

Debido a las diferencias farmacocinéticas, farmacodinámicas y al mayor número de comorbilidades y de polifarmacia, los pacientes VIH de edad avanzada, respecto a los más jóvenes, se les prescribe un tratamiento antirretroviral diferente.

La población VIH de edad avanzada tiene un perfil diferente de consumo de medicamentos y recibe un mayor número de fármacos no antirretrovirales que la población general.

En cuanto a la utilización de servicios sanitarios, existe un mayor uso en la población VIH que en la población general.

El principal coste sanitario de los pacientes con infección por VIH es derivado del uso del tratamiento antirretroviral.

1.8 Objetivos

1.8.1 Objetivo general

Estudiar las características clínicas y demográficas, el tratamiento antirretroviral, la medicación concomitante y la utilización de servicios sanitarios, de una población de edad avanzada con infección por VIH y comparar el consumo de medicamentos concomitantes al tratamiento antirretroviral y la utilización de servicios sanitarios, de la población VIH con la de la población general.

1.8.2 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas, clínicas y el tratamiento antirretroviral de la población de edad avanzada VIH.

- Comparar el tratamiento antirretroviral de la población de edad avanzada VIH con la población más joven.
- Estudiar la medicación concomitante al TAR de la población VIH de edad avanzada y compararla con la de la población general.
- Analizar la utilización de servicios sanitarios de la población con infección por VIH de edad avanzada y compararla con la de la población general.
- Estimar el coste sanitario del paciente con infección por VIH de edad avanzada en cuanto a consultas médicas, asistencia a urgencias, ingresos hospitalarios y tratamiento antirretroviral.

2 MATERIAL Y MÉTODO

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1 Pacientes

El estudio se ha realizado en dos periodos, 2011 y 2014, con un año de seguimiento en cada uno. Se ha desarrollado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de Zaragoza, un hospital de tercer nivel, que centraliza la dispensación de todos los tratamientos antirretrovirales del área III, de la que es el hospital de referencia, actualmente, con una población de unos 300.000 habitantes. Por lo tanto, todos los pacientes con infección VIH en TAR, incluidos en el estudio, son todos los posibles del área de referencia.

A continuación se presentan los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio.

Se incluyeron pacientes con infección por VIH, en tratamiento antirretroviral dispensado por el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, de 1 de enero a 31 de diciembre del 2011 para el primer periodo de estudio y del 2014 para el segundo. Durante el 2011, se incluyeron a los pacientes que a fecha 1 enero del citado año, tuvieran 50 o más años. Para el segundo periodo de estudio, el 2014, se incluyeron a los pacientes que a fecha 1 enero del citado año, tuvieran entre 50 y 64 años.

Se excluyeron los pacientes que recibieron tratamiento antirretroviral debido a la profilaxis postexposición a VIH, así como pacientes con infección VIH menores de 50 años en el 2011 y menores de 50 años y mayores de 64 en el 2014.

2.2 Metodología

2.2.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, retrospectivo en el que se analizó la población de edad avanzada VIH, sus características epidemiológicas y clínicas, el tratamiento antirretroviral recibido, adherencia al TAR, medicación concomitante al TAR, utilización de servicios sanitarios y coste que suponen. Además se comparó el uso de la medicación concomitante al TAR y la utilización de servicios sanitarios de la población VIH de edad avanzada con la población general de la misma edad.

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

2.2.2 Fuentes de información y variables

2.2.2.1 Fuentes de información

Las fuentes de información seleccionadas para recoger las variables expuestas posteriormente fueron:

- Historia clínica e historia clínica electrónica.
- Sistema informático del Servicio de Farmacia del hospital, gestión de pacientes externos.
- Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón (base de datos Farmasalud).
- Datos de actividad de la población del área III, del Servicio de Información para la Gestión del hospital.
- Precio de venta al laboratorio en 2014 de los fármacos antirretrovirales (precio financiado), obtenido de Integra, base de datos de medicamentos.
- Tarifas de cargos a terceros del año 2014, comunes para todo el área III, obtenidas del Servicio de Cargos a Terceros del hospital.

2.2.2.2 Variables demográficas y clínicas

Las variables recogidas para poder realizar el estudio, las dividimos en demográficas, relacionadas con la infección VIH, comorbilidades no infecciosas, relacionadas con el tratamiento antirretroviral, medicación concomitante al TAR y utilización de servicios sanitarios:

- Demográficas: sexo, edad, país de origen. Se recogió de la historia clínica y del sistema informático del Servicio de Farmacia del hospital.
- Variables relacionadas con la infección VIH: factor de riesgo de transmisión del VIH, año de diagnóstico de la infección, infección por virus de la hepatitis C, carga viral y cifra de linfocitos CD4 al diagnóstico y al finalizar cada periodo de estudio. Se obtuvo de la historia clínica.
- Comorbilidades no infecciosas de la población VIH en el 2014. Se obtuvieron de la historia clínica electrónica y asociadas al tipo de medicamento recogido en oficina de farmacia.
- Variables relacionadas con el tratamiento antirretroviral: año de inicio del TAR, fármacos antirretrovirales recibidos en cada año de estudio, realización de cambio de TAR, motivo del cambio y grado de adherencia al tratamiento antirretroviral dentro de los dos periodos de estudio. Se obtuvo de la historia clínica y del sistema informático del Servicio de Farmacia del hospital.
- Variables relacionadas con la medicación concomitante: fármacos dispensados en oficinas de farmacia, prescritos con receta médica oficial y con cargo al Servicio Aragonés de Salud durante los dos periodos de estudio (año 2011 y 2014). Se obtuvo de los datos obtenidos del programa Farmasalud.
- Utilización de servicios sanitarios durante el año 2014: consultas con médicos especialistas, diferenciando entre primera y sucesivas consultas, consultas con médico de atención primaria (AP), asistencias al Servicio de Urgencias, ingresos hospitalarios y días de ingreso. Se obtuvo de la historia clínica electrónica.

En cuanto al diagnóstico de la infección, se consideró que los pacientes presentaban enfermedad avanzada, cuando la cifra de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico fuera inferior a 200 cels/mL y se consideró que los pacientes presentaban diagnóstico tardío cuando esta cifra fuera inferior a 350 cels/mL (19).

2.2.3 Análisis de datos

En primer lugar, se describe el análisis de los datos del periodo de estudio del 2011, descripción de características demográficas, clínicas y de TAR de la población VIH de edad avanzada, se compara su TAR con el de la población VIH más joven. Se describe la medicación concomitante al TAR de la población VIH a estudio y se compara su uso con el de la población general.

A continuación, se describe el análisis de los datos del segundo periodo de estudio, año 2014, donde se describe las características demográficas, clínicas y de TAR de la población VIH de 50 a 64 años de edad y se compara el uso de la medicación concomitante al TAR de esta población, con una muestra de la población general, realizando un análisis más detallado de los medicamentos utilizados que en el periodo anterior. Durante el año 2014, se analiza la utilización de servicios sanitarios, se comparan con los de la población general y se realiza una estimación del coste sanitario de la población VIH de 50 a 64 años de edad.

2.2.3.1 Periodo de estudio: Año 2011

Durante el primer periodo de estudio, se describieron las características demográficas, relacionadas con la infección VIH y relacionadas con el TAR, anteriormente descritas, de la población VIH con 50 o más años de edad.

El análisis del tratamiento antirretroviral se hizo con el último TAR recibido en el periodo de estudio, éste se realizó por familias de medicamentos, por principios activos y por utilización de fármacos antirretrovirales a dosis fijas (AZT/3TC, ABC/AZT/3TC, ABC/3TC, FTC/TDF y EFV/FTC/TDF).

Se recogieron los cambios de TAR que se realizaron durante el año a estudio y los motivos que lo ocasionaron: toxicidad, simplificación, fallo virológico, interacciones y otros.

El grado de adherencia al TAR se estimó para el tratamiento con el que el paciente estuviera más tiempo durante el estudio. La adherencia se calculó utilizando el registro de dispensaciones del Servicio de Farmacia, como el porcentaje del número de unidades dispensadas entre número de unidades teóricas según prescripción médica, en un intervalo de tiempo, de al menos 3 meses. El umbral para considerar a un paciente adherente fue de $\geq 90\%$ (39,82).

Se realizó una comparación de los fármacos antirretrovirales utilizados al finalizar este periodo de estudio, entre la población infectada por el VIH de 50 o más años y la más joven (18 a 49 años), en base diferentes clasificaciones para conocer si existían diferencias en alguna de ellas, se detallan a continuación:

- a) Porcentaje de pacientes en TAR basado en: IP, ITINN, y el resto clasificado como *otros*.
- b) Porcentaje de pacientes con determinadas combinaciones de TAR: 1TINN+2ITIAN, 1IP/r+2ITIAN, monoterapia (IP/r) y otros.
- c) Porcentaje de pacientes con cada principio activo del TAR.

En cuanto al uso de medicamentos concomitantes al TAR, o extrahospitalarios, se incluyeron todos los fármacos dispensados en las oficinas de farmacia, prescritos con receta médica oficial y con cargo al Servicio Aragonés de Salud, que se registran en el Sistema de Información de Consumo Farmacéutico de Aragón (base de datos Farmasalud). A través de este sistema, se obtuvieron los medicamentos de tratamientos extrahospitalarios de la población VIH y de la población general, de enero a diciembre de 2011, para lo que se solicitó un permiso de acceso anonimizado. Se consideró que el paciente había sido tratado con un medicamento cuando, en la base de datos mencionada, constaba al menos una receta en el año de estudio.

Se definió paciente polimedicado, como aquel que recibió al menos 5 medicamentos de tratamiento concomitante al TAR durante el año a estudio. Esto no quiere decir que recibiera los cinco medicamentos simultáneamente, ya que la recogida de utilización de los medicamentos es durante un año. El límite de cinco medicamentos es el umbral mayormente aceptado y a partir del cual se considera que se puede producir un impacto negativo en resultados en salud (68–70).

Los medicamentos se agruparon según la clasificación ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hasta el 2º nivel de subgrupo farmacológico (ej. A02, N05, J01) (112). Se calculó la suma de las Dosis Diarias Definidas (DDD) de cada medicamento recogido por los pacientes durante el año 2011.

La DDD es una unidad técnica de medida que corresponde a la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía determinada en adultos. Se utilizan de forma conjunta con la clasificación ATC y se asignan a cada sustancia química. Las DDD de los principios activos las establece la OMS y están publicadas en la web de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Su valor no es estático y está sometido a continuas revisiones de este organismo, estos cambios sólo afectan a algunos de los principios activos. Los datos presentados se han realizado con la versión ATC/DDD del año 2012.

En los estudios de utilización de medicamentos del ámbito ambulatorio, se usa el indicador DDD/1000 habitante/día, para comparar el consumo de fármacos en diferentes poblaciones, cuando se desconoce su incidencia (113). En el presente trabajo, al conocer los pacientes en tratamiento, se calculó la proporción de pacientes con cada subgrupo farmacológico (a segundo nivel ATC, ej. J01) y la mediana de DDD/subgrupo farmacológico/paciente/año entre los pacientes que recogieron medicamentos de ese subgrupo farmacológico. Esta cifra nos orienta sobre la cantidad de fármaco que cada paciente consume al año.

Se debe tener en cuenta que la DDD es una unidad técnica de medida y que no necesariamente refleja la dosis diaria realmente prescrita o utilizada

por el paciente, aunque debería aproximarse a ella. Las discrepancias entre la DDD y la dosis realmente utilizada por la población, pueden hacer que los resultados expresados en DDD sobreestimen o infraestimen el uso real del medicamento.

Se realizó una comparación del consumo de medicamentos no antirretrovirales durante el año 2011, entre varones de 50 a 64 años, de la población VIH y de la población general. El análisis no se realizó para las mujeres ni para los pacientes mayores de 64 años, al disponer de un bajo número de representación de los mismos.

2.2.3.2 Periodo de estudio: Año 2014

Durante el segundo periodo de estudio, se describieron las características demográficas, relacionadas con la infección VIH y relacionadas con el TAR anteriormente descritas, de la población VIH entre 50 y 64 años de edad.

Se recopiló información respecto a las siguientes comorbilidades no infecciosas, en el año a estudio:

a) Procedentes de la historia clínica fueron: demencia, síndrome ansioso-depresivo, hipertensión arterial, dislipemia, cardiopatía (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias), enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica/asma, insuficiencia renal crónica, úlcera gastroduodenal, neoplasias sólidas no definitivas de SIDA, neoplasias hematológicas y osteoporosis.

b) Procedentes de los medicamentos recogidos en las oficinas de farmacia: síndrome ansioso-depresivo, hipertensión arterial y dislipemia.

La evaluación del tratamiento antirretroviral, se realizó con el último TAR recibido en el periodo de estudio, éste fue analizado por familias de medicamentos, por principio activo y por combinaciones determinadas de familias de fármacos en: a) 1ITNN+2ITIAN; b) 1IP/r + 2ITIAN; c) INI + 2ITIAN; d) IP/r (monoterapia); e) Otros.

El análisis de los cambios de TAR durante el año de estudio, y la estimación del grado de adherencia al TAR, se realizó de la misma forma que en el periodo anterior (año 2011).

La comparación del consumo de medicamentos concomitantes al TAR, o extrahospitalarios, durante el año 2014, se realizó entre la población VIH y una muestra de la población general, de 50 a 64 años, entre pacientes del mismo sexo. El análisis no se realizó para pacientes mayores de 64 años, al disponer de un bajo número de representación de pacientes VIH.

Se obtuvo una muestra de la población general del área III de Zaragoza, que tiene el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa como hospital de referencia. De un total de 54.798 personas del área III, entre 50 y 64 años, se seleccionó aleatoriamente una muestra estratificada por edad y sexo con la población VIH. Se obtuvo una muestra de 8.172 personas (Tabla 2).

Como se puede observar en la Tabla 2, existe una diferente distribución tanto por tramos de edad como por sexo, entre la población VIH y la población general, por ello, se obtuvo una muestra de la misma, con la se realizó la comparación del uso de medicamentos concomitantes.

Tabla 2. Distribución de pacientes, de 50 a 64 años, por tramos de edad y sexo de la población VIH a estudio, la población general del área III, y la muestra seleccionada de la población general. Año 2014

	Población VIH (n=199) n (%)		Población general (n=54.798) n (%)		Muestra de población general (n=8.172) n (%)	
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres
Edad(años)						
50-54	101 (50,7)	32 (16,1)	10.732 (19,6)	10.150 (18,5)	4.148 (50,8)	1.314 (16,1)
55-59	32 (16,1)	15 (7,5)	9.110 (16,6)	9.084 (16,6)	1.314 (16,1)	616 (7,5)
60-64	13 (6,5)	6 (3,0)	7.832 (14,3)	7.890 (14,4)	534 (6,5)	246 (7,0)
Todas edades	146 (73,4)	53 (26,6)	27.674 (14,3)	27.124 (49,5)	5.996 (73,4)	2.176 (26,6)

En cuanto al análisis del uso de medicamentos extrahospitalarios o concomitantes al TAR, se realizó igual que en el periodo anterior, salvo la recogida de las DDD, que se realizó con la versión ATC/DDD del año 2015 (114).

En este periodo de estudio, se diferenció a los pacientes en tres grupos, en función del número de DDD/paciente/año de cada agrupación de fármacos, para conocer los medicamentos consumidos de forma crónica (115–118):

- a) Fármacos con más de 1DDD/paciente/año, se considera que el paciente toma ese medicamento.
- b) Fármacos con más de 90DDD/paciente/año, indicando de esta forma, que el paciente ha consumido ese mismo medicamento al menos durante 3 meses.
- c) Fármacos con más de 180DDD/paciente/año, indicando de esta forma, que el paciente ha consumido ese mismo medicamento al menos durante 6 meses.

Polifarmacia crónica se definió como el uso de 5 o más medicamentos de manera crónica, es decir, considerando únicamente aquellos que tuvieran >90DDD/año o >180DDD/año por paciente, criterios similares a los de otros trabajos (78).

La posterior agrupación de los medicamentos para su análisis y comparación con la población general, además de realizarse como en el 2011, al segundo nivel de subgrupo farmacológico de ATC (ej. J01, N05), se hizo agrupando los medicamentos por aparatos o sistemas, en (ver Anexo I) (84) :

- Analgésicos
- Antiinfecciosos
- Medicamentos para el aparato digestivo (GI)
- Medicamentos para el aparato respiratorio
- Medicamentos para el sistema nervioso central (SNC)
- Medicamentos para el sistema cardiovascular (CV)

De esta forma, se obtiene una visión global de los tratamientos, ya que por ejemplo, pacientes que estén en tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina o con bloqueantes de canales de calcio, se agrupan como pacientes que están siendo tratados para el sistema CV, sin embargo en el análisis por subgrupo farmacológico, se clasificarían en diferentes grupos, C09 y C08.

Posteriormente, se analizaron en detalle, a nivel de principio activo, los fármacos incluidos en los subgrupos en los que se encontrara una mayor diferencia de uso entre poblaciones.

En cuanto a la utilización de servicios sanitarios de la población con infección VIH, se recogió de la historia clínica electrónica el número de consultas con médicos especialistas, diferenciando entre primera y sucesivas consultas, consultas con médico AP, asistencias al Servicio de Urgencias, ingresos hospitalarios y días de estancias. El uso de cualquiera de estos servicios, se definió como un episodio de utilización de servicios sanitarios.

Para identificar variables influyentes en la probabilidad de ingreso hospitalario, se elaboraron varios modelos de regresión logística, incluyendo como variables categóricas el sexo, la adherencia al TAR, el tipo de TAR y como variables cuantitativas la edad, la cifra de linfocitos CD4, el número de comorbilidades y el número de episodios de utilización de servicios sanitarios excluyendo los ingresos.

De la población general del área de referencia del hospital (área III), de 50 a 64 años, se obtuvieron datos de actividad proporcionados por el Servicio de Información para la Gestión del hospital, en cuanto a número de consultas con médicos especialistas, diferenciando entre primera y sucesivas consultas, asistencias al Servicio de Urgencias e ingresos hospitalarios.

Se realizó una comparación de la utilización de los servicios sanitarios entre los varones VIH positivos y los varones de la población general, por grupos de edad (50-54, 55-59 and 60-64 años). No se incluyeron en dicha comparación, las consultas con médicos especialistas en enfermedades infecciosas responsables de la indicación y control del TAR, para buscar las

posibles diferencias de uso con el resto de especialidades médicas. El análisis no se realizó entre mujeres al disponer de un bajo número de representación de mujeres VIH.

Se evaluaron en términos monetarios las consultas con médicos especialistas, con médico en atención primaria, la asistencia a Servicio de Urgencias, ingresos hospitalarios y el TAR de la población VIH durante este periodo de estudio.

El cálculo del coste de cada actividad se realizó como se indica a continuación.

- Tratamiento antirretroviral: precio financiado para el Sistema Nacional de Salud, en el 2014, con descuentos oficiales (-7,5%) más IVA (+4%). Se calculó el coste del tratamiento recibido a final del 2014, por los 12 meses del año según la adherencia real de cada paciente. En aquellos pacientes que no se pudo obtener el grado de adherencia, para el cálculo del coste TAR anual, se consideró la mediana de adherencia de la población VIH del estudio.
- Para la estimación del coste de las consultas con médico especialista (diferenciando entre primeras y sucesivas consultas); consultas con médico AP; visitas al Servicio de Urgencias del hospital y los días de estancia en el año a estudio, se aplicaron las tarifas comunes de cargos a terceros del año 2014, propias del sector III.

Para conocer si existía variación en los costes de los diferentes grupos de población VIH, se calculó la mediana de los costes del TAR y de los costes asociados a la utilización de los servicios sanitarios de: a) La población VIH total, b) La población VIH con y sin ingreso hospitalario en el año a estudio, c) La población VIH estratificada por la cifra de linfocitos CD4 al final de año a estudio.

Se incluyeron sólo costes directos para el sistema sanitario, la perspectiva social no se tuvo en consideración.

2.2.4 Análisis estadístico

Las variables cualitativas están expresadas en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medianas e intervalos intercuartílicos (IQR: cuartil 25 y 75). Las frecuencias de las variables cualitativas han sido comparadas por el test de Chi-cuadrado y las medianas con distribución no normal se han comparado usando el test de U Mann-Whitney.

Para obtener el tamaño de la muestra de la población general de 50 a 64 años de edad, se tuvo en cuenta que el tamaño de la población era de 54.798 personas, un nivel de confianza de 95%, error muestral del 5% y una prevalencia estimada a priori de 0,5.

Para identificar factores predictores de ingreso hospitalario, se elaboraron varios modelos de regresión logística, seleccionando, finalmente, el que presentaba mejor bondad de ajuste y tenía mayor capacidad explicativa.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa SPSS v. 15.0. licencia de la Universidad de Zaragoza.

2.3 Consideraciones éticas, financiación y conflicto de intereses

2.3.1 Consideraciones éticas

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

El Comité de Ética de Investigación Clínica de Aragón emitió un dictamen favorable a este estudio, dentro del proyecto “ Utilización de tratamiento antirretroviral en pacientes *naïve* y tratamiento concomitante en pacientes VIH mayores de 50 años”, de acuerdo a la legislación vigente (RD223/2004 y decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el decreto 292/2005).

2.3.2 Financiación

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

2.3.3 Conflicto de intereses

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

3 RESULTADOS

3. RESULTADOS

En el año 2011, la población VIH de edad avanzada supone en nuestro estudio un 19,8% del total de la pacientes en TAR en el área de referencia, aumentando a un 30,6% en el año 2014.

3.1 Población VIH en el primer periodo de estudio. Año 2011

3.1.1 Características demográficas y clínicas

Durante el 2011, 130 pacientes con 50 o más años, recibieron TAR en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, en al menos una ocasión, representando el 19,8% del total de pacientes VIH con TAR tratados en el Servicio en el mismo año.

Las características demográficas de estos pacientes de edad avanzada se muestran en la Tabla 3. A destacar que la mayoría tenían entre 50 y 59 años en el momento del estudio. Los factores de riesgo de transmisión de VIH, coinfección por hepatitis C, años desde el diagnóstico del VIH y años desde inicio del TAR se muestran en la Tabla 4. Respecto a los años transcurridos desde el diagnóstico de la infección, existía una gran variabilidad entre la población, desde 0,5 a 28 años; se diagnosticó en los últimos cinco años al 14% de los pacientes.

En el momento del diagnóstico, tenían al menos 50 años un 31% (40) de los pacientes. Este subgrupo presentaba diferencias respecto al subgrupo diagnosticado a una edad más joven en cuanto al principal factor de riesgo de adquisición del VIH, que fue la vía sexual (90% vs 60%, $p=0,0005$), además se obtuvieron diferencias aunque no fueron significativas de un mayor retraso de diagnóstico en este subgrupo de población (54,3% vs 48,3%, $p=0,672$).

Tabla 3. Características demográficas de la población VIH mayor de 49 años en 2011

	% (n)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Sexo		
Varón	77,7 (101)	
Mujer	22,3 (29)	
Edad		54,8 (51,9-58,8)
50-59 años	76,9 (100)	
60-69 años	16,9 (22)	
70-79 años	6,2 (8)	
País de origen		
España	83,1 (108)	
Otros	16,9 (22)	

n=130

Tabla 4. Características basales relacionadas con el VIH en la población mayor de 49 años en 2011

	% (n)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Factor de riesgo de transmisión del VIH		
Sexual	69,2 (90)	
UDI	26,9 (35)	
Desconocido	3,9 (5)	
Hepatitis C		
Si	26,9 (35)	
No	70 (91)	
Desconocido	3,1 (4)	
Años desde el diagnóstico de VIH (n=129)		13,4 (8,0-18,4)
≤ 10 años	31,8 (41)	
11 – 20 años	53,5 (69)	
>20 años	14,7 (19)	
Años desde el primer TAR* (n=122)		11,9 (7,0-14,7)
≤ 10 años	39,3 (48)	
11 – 20 años	57,4 (70)	
>20 años	3,3 (4)	

n=130; UDI: Usuarios drogas inyectables; TAR: Tratamiento antirretroviral

*5 de los 8 pacientes de los que no se dispone esta información eran traslados de otros centros por lo que no se dispone de esta información.

En cuanto a la información del estado inmunológico de los pacientes en el momento del diagnóstico, se obtuvo de 95 pacientes (73%). De los 35 pacientes restantes, en 5 no se tenía información, 8 eran traslados de otros centros y en 22 su tiempo de diagnóstico era superior a 15 años, por lo que no fue posible recoger toda la información. De los 95 pacientes, 50,5% tenían al diagnóstico una cifra de linfocitos CD4 <200 cels/mL, 20% CD4 200-349 cels/mL, 14,7% CD4 350-499 cels/mL y 14,7% CD4 ≥500 cels/mL.

Considerando únicamente los diagnosticados en los últimos 15 años, periodo del que se dispone de analítica más completa, el porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada (cifra linfocitos CD4 al diagnóstico <200/mL), disminuyó en los últimos años, aunque no de forma significativa (Tabla 5).

Tabla 5. Porcentaje de pacientes mayores de 49 años, en función de la cifra de linfocitos CD4 al diagnóstico y los años transcurridos desde el mismo. Año 2011

CD4 al diagnóstico	Años desde el diagnóstico de VIH		
	≤5años % (n)	6-10 años % (n)	11-15 años % (n)
<200 cels/mL	50 (9)	57,9 (11)	63,2 (24)
≥200 cels/mL	50 (9)	42,1 (8)	36,8 (14)
p=0,645			

Presentados los pacientes diagnosticados en los últimos 15 años

La CVP en el momento del diagnóstico fue mayor a 100.000 copias/mL en el 47,2% de los pacientes de los que se dispuso de esta información (n=72); de los 58 restantes, no se tuvo información de 7, 8 eran traslados de otros centros y 43 se diagnosticaron hace más de 15 años, coincidiendo con los inicios de cuantificación de la carga viral, lo que limitó la recogida de toda la información.

El estado inmunológico y virológico al finalizar el estudio se describe en la Tabla 6. A destacar que, el 58% de los pacientes tiene cifras de linfocitos

CD4 $\geq$ 500 cels/mL y sólo el 7% tiene CD4 inferior a 200 cels/mL, 6 de ellos con respuesta inmunológica discordante (CVP indetectable con inmunosupresión severa); en relación a las situación virológica, el 90,3% alcanza CVP indetectable.

Tabla 6. Distribución de pacientes mayores de 49 años, en función de la cifra de linfocitos CD4 y CVP al finalizar el 2011

CD4	%	n
<200 cels/mL	7,2	9
200-349 cels/mL	19,3	24
350-499 cels/mL	15,3	19
$\geq$ 500 cels/mL	58,1	72
CVP		
<50 copias/mL	90,3	112
50-200 copias/mL	3,2	4
>200 copias/mL	6,4	8

n=124, No incluidos 6 pacientes: 4 por inicio TAR en el año a estudio; 2 por falta de información; CVP: Carga viral plasmática

3.1.2 Tipo de tratamiento antirretroviral

Los fármacos antirretrovirales de los pacientes al final de este periodo de estudio se detalla a continuación:

- Tratados con IP el 55,3% de los pacientes, los fármacos de este grupo más utilizados fueron darunavir, lopinavir y atazanavir (23,1%, 14,6% y 13,1% respectivamente).
- Tratados con ITINN el 47,6% de los pacientes, concretamente nevirapina, efavirenz y etravirina (21,5%, 20% y 6,2% respectivamente)

- Tratados con INI el 3,8% de los pacientes, todos en tratamiento con raltegravir, único fármaco comercializado de esta familia en el 2011.
- Tratados con inhibidor del CCR5 el 0,8%, todos en tratamiento con maraviroc, único medicamento representante de esta familia.

La mayoría de los pacientes (82,3%) llevaban como parte de su TAR un medicamento en combinaciones fijas de principios activos: TDF/FTC, ABC/3TC, EFV/TDF/3TC, AZT/3TC y ABC/AZT/3TC, en un 39,2%, 25,4%, 14,6%, 2,3% y 0,8% de los pacientes respectivamente.

Durante el 2011, 21 pacientes (16,1%) cambiaron de TAR, siendo el motivo principal del cambio la toxicidad (71,4%).

La adherencia al TAR de la población mayor se pudo obtener en 126 pacientes, de los que se consideró adherentes (grado de adherencia $\geq 90\%$) a un 77,8%. Los motivos por los que no se pudo calcular la adherencia en 4 pacientes, fueron porque al ser 3 traslados de otros centros y 1 inicio de TAR en octubre 2011, no hubo tiempo suficiente entre dos dispensaciones para estimar su adherencia.

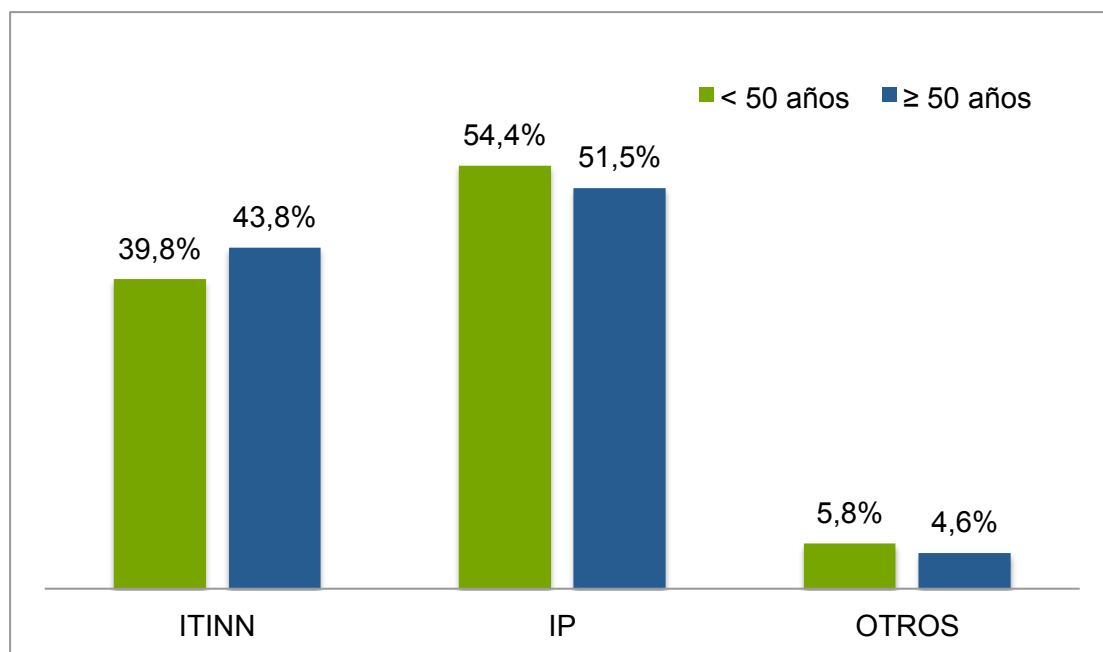
Se analizó la relación del grado de adherencia con la edad, con los años en TAR y con el tipo de TAR. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, se obtuvo un mayor grado de adherencia en los mayores de 60 años respecto al grupo de 50-59 años (88,5% vs 75,0%, $p=0,111$) y en aquellos pacientes que iniciaron TAR hace menos de 11 años respecto al resto (81,3% vs 74,3%, $p=0,256$).

3.1.3 Comparación de TAR entre población VIH de mayor de 49 años y de menor edad

El porcentaje de pacientes VIH de 50 años o más y la población más joven, que recibieron TAR basados en ITINN, IP, y otros, se muestra en el **Gráfico 1**. Cuando la clasificación de TAR se hace en función de la combinación de determinadas familias de antirretrovirales, la distribución de población VIH de edad avanzada y de la población más joven se muestra en el **Gráfico 2**.

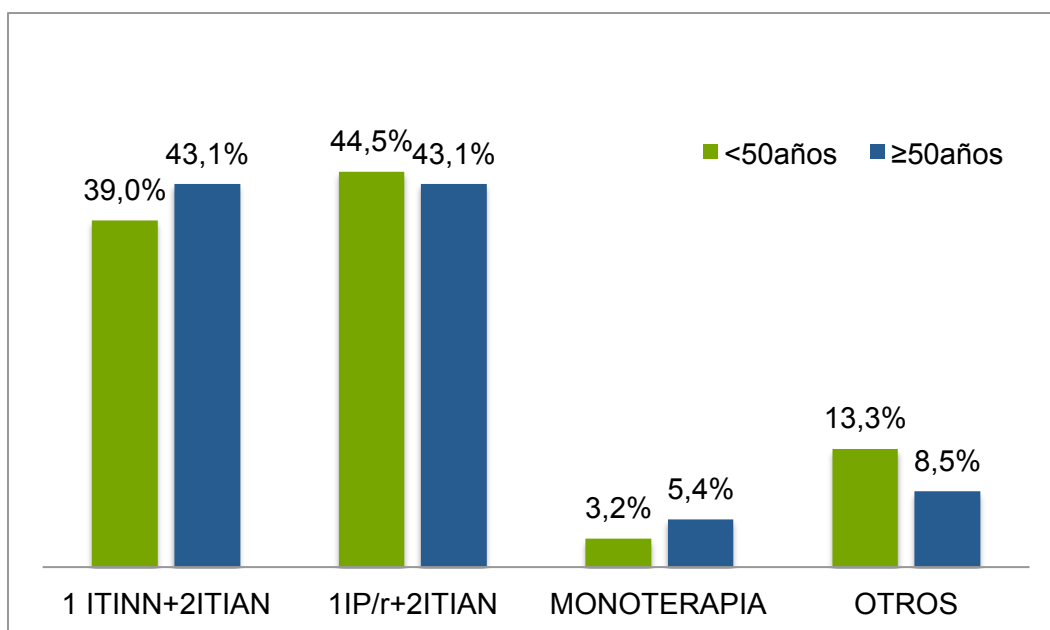
No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad, independientemente del análisis realizado por familias de antirretrovirales o por combinaciones de ellas.

Gráfico 1. Distribución de pacientes con TAR basados en ITINN, IP u otros, al finalizar 2011



TAR: tratamiento antirretroviral; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; IP: inhibidor de la proteasa

Gráfico 2. Distribución de pacientes con las combinación de TAR: 1ITINN+2ITIAN, 1IP/r+2ITIAN, monoterapia (IP/r) u otros, al finalizar 2011



TAR: tratamiento antirretroviral; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido/nucleótido; IP/r: inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir

La comparación de cada principio activo del TAR entre los dos grupos de población, se puede observar en la Tabla 7. A destacar que, a pesar de ser TDF el ITIAN más frecuentemente utilizado, la población de edad avanzada tuvo un menor uso de TDF (56,9% vs 64,8%, $p=0,105$) y mayor de ABC (26,9% vs 19,1%, $p=0,054$) que la más joven, aunque sin llegar a ser diferencias significativas.

Tabla 7 Porcentaje de pacientes VIH en tratamiento con fármacos antirretrovirales al finalizar 2011

Principio activo	<50años (n=528) %(n)	≥ 50años (n=130) %(n)	Dif %	p
LPV/r	16,1 (85)	14,6 (19)	1,5	0,789
DRV/r	29,2 (154)	23,1 (30)	6,1	0,191
ATV/r o ATV	9,3 (49)	13,1 (17)	-3,7	0,195
FPV/r	3,2 (17)	2,3 (3)	0,9	0,778
EFV*	20,1 (106)	20 (26)	0,1	1,000
NVP	17,0 (90)	21,5 (28)	-4,6	0,251
ETV	8,1 (43)	6,2 (8)	2	0,583
ABC*	19,1 (101)	26,9 (35)	-7,8	0,054
ABC/3TC	18,9 (100)	25,4 (33)	-6,5	0,113
TDF*	64,8 (342)	56,9 (74)	7,9	0,105
TDF/FTC	45,4 (240)	41,5 (54)	3,9	0,433
EFV/TDF/FTC	16,9 (89)	14,6 (19)	2,3	0,598
RAL	8,3 (44)	3,8 (5)	4,5	0,093

TAR: tratamiento antirretroviral; LPV/r: lopinavir/ritonavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; ATV/r: atazanavir/ritonavir; FPV/r: fosamprenavir/ritonavir; EFV: efavirenz; NVP: nevirapina; ETV: etravirina; ABC/3TC: abacavir/lamivudina; TDF: tenofovir; FTC: emtricitabina; RAL: raltegravir

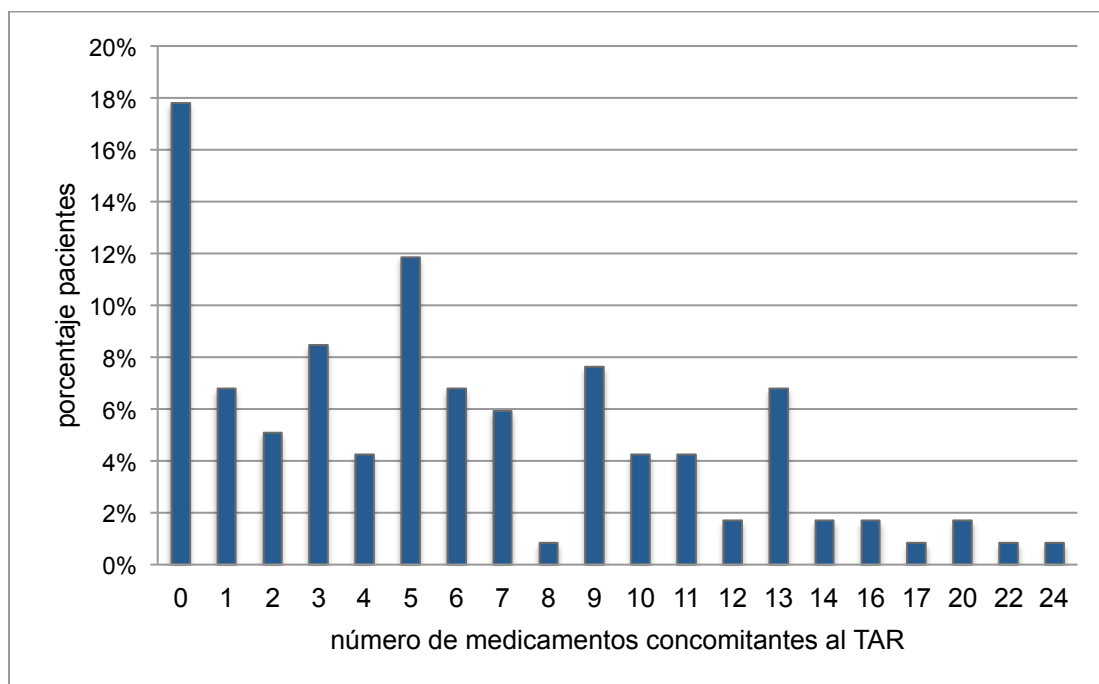
* sólo o combinado a dosis fijas

3.1.4 Medicamentos concomitantes al TAR

Del total de 130 pacientes VIH con al menos 50 años, no se pudo obtener información de la medicación concomitante al TAR en 12 pacientes, por lo que el siguiente análisis se realizó en los 118 pacientes restantes.

Los pacientes VIH que recibieron, durante el año a estudio, al menos un medicamento fue un 82,2% y al menos 5 medicamentos, un 57,6% (Gráfico 3). El consumo de fármacos no antirretrovirales por paciente fue de mediana 5 (IQR: 2 - 9,25). Se ha de tener en cuenta, que estos pacientes estaban en tratamiento antirretroviral, por lo que el número total de medicamentos que recibían sería la suma de los medicamentos no antirretrovirales más los antirretrovirales.

Gráfico 3. Distribución de pacientes VIH mayores de 49 años, en función del número de medicamentos no antirretrovirales recibidos en 2011



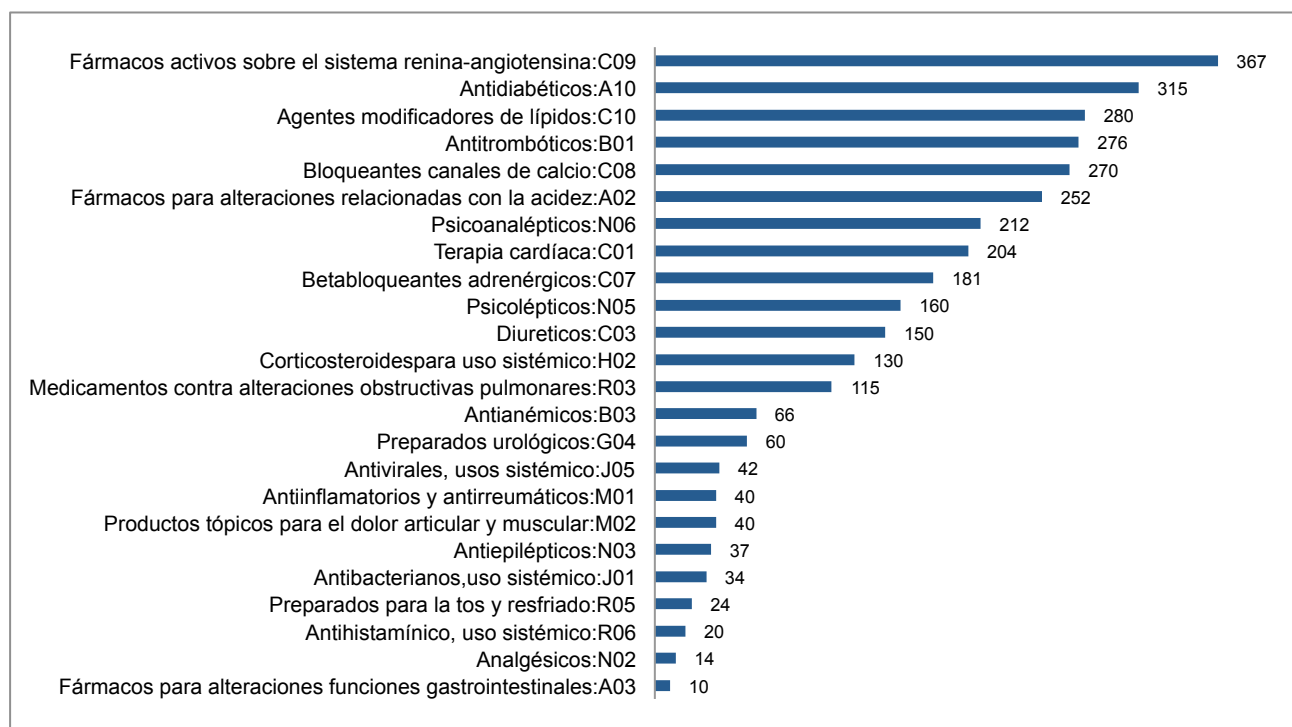
TAR: Tratamiento antirretroviral

Los medicamentos, clasificados en subgrupos farmacológicos, utilizados por un mayor porcentaje de pacientes VIH *de edad avanzada* fueron: antibacterianos de uso sistémico (J01), utilizado por un 44% de los pacientes; analgésicos (N02) un 44%; antiinflamatorios y antireumáticos (M01) un 39%; antiácidos (A02) un 38%; psicofármacos (N05) un 38%; preparados para la tos y el resfriado (R05) un 30%; agentes modificadores de los lípidos (C10) un 26%; fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina (C09) un 22%; antihistamínicos uso sistémico (R06) un 20%; antiepilépticos (N03) un 18% y medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares (R03) un 17%.

Los medicamentos utilizados en un mayor número de días por paciente en el año a estudio, partiendo del análisis de la mediana de las DDD, se muestra en el Gráfico 4. Como cabía esperar, fueron medicamentos de uso en patologías crónicas: fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina, antidiabéticos, agentes modificadores de lípidos, antitrombóticos y bloqueantes

de canales de calcio, con una mediana de días de tratamiento estimada al año de 367 días, 315 días, 280 días, 276 días y 270 días respectivamente.

Gráfico 4 Mediana de días de duración (DDD), de cada subgrupo farmacológico de medicamentos por paciente VIH mayor de 49 años en 2011



DDD: Dosis diaria definida

3.1.5 Comparación de uso de medicamentos concomitantes de población VIH con población general

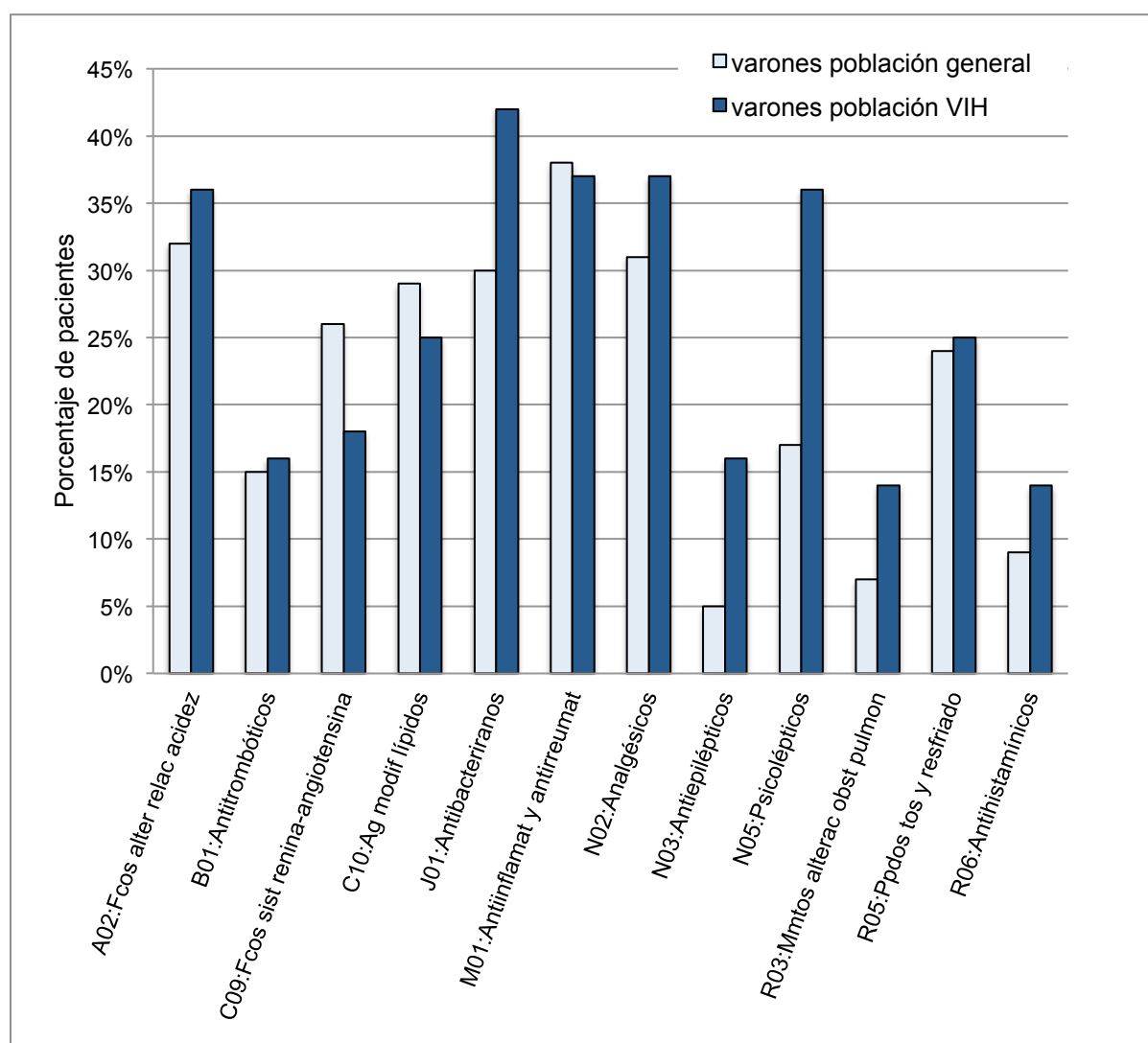
La comparación de uso de medicación concomitante recogida en oficinas de farmacia durante el año 2011, se realizó entre la población masculina de 50 a 64 años VIH (n=76) respecto al mismo grupo de edad y sexo de la población general del área III (n=26.265).

Un porcentaje similar de pacientes recibieron al menos un medicamento: 79,0% población general vs 80,3% población VIH (p=0,782).

Un mayor porcentaje de pacientes VIH utilizaron los siguientes subgrupos farmacológicos, con diferencias estadísticamente significativas:

J01-antibacterianos de uso sistémico (42,1% vs 29,7%, $p=0,018$), N03-antiepilépticos (15,8% vs 5,0%, $p=0,000$), N05-psicolépticos (35,5% vs 16,6% vs $p=0,000$) y R03-fármacos para EPOC (14,5% vs 6,8%, $p=0,008$) (Gráfico 5).

Gráfico 5. Porcentaje de varones, de 50 a 64 años, de población general y población VIH, en función del subgrupo farmacológico de medicamentos recibido en 2011



Los grupos de medicamentos mostrados son aquellos donde los pacientes VIH fueran mayor a 10

Al analizar, el número de días de medicamentos recibidos al año, en base a las medianas de DDD entre los pacientes en tratamiento, resultó que la población VIH estuvo más días en tratamiento, con diferencias

estadísticamente significativas, que la población general en los siguientes subgrupos: J01- antibacterianos de uso sistémico (25 días frente a 20 días, $p=0,01$) y N05-psicolépticos (180 días frente a 60 días, $p=0,0000$). Estableciendo dos grupos en función de la duración del tratamiento de hasta 90 días (basado en 90 DDD) o más de 90 días, también se observan diferencias estadísticas entre varones VIH y varones de población general. El 63% de los pacientes VIH con psicolépticos estuvieron más de 90 días con este tratamiento vs 41,8% de la población general ($p=0,031$) y en el caso de los fármacos antibacterianos, el 9,4% de los pacientes VIH con este tratamiento durante más de 90 días comparado con el 2,5% de la población general ($p=0,046$).

3.2 Población VIH en el segundo periodo de estudio. Año 2014

3.2.1 Características demográficas y clínicas

Durante el año 2014, 222 pacientes de 50 años o más recibieron TAR desde el Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en al menos una ocasión, representando el 30,6% del total de pacientes VIH con TAR. Para el estudio, se incluyeron aquellos que tenían entre 50 y 64 años, lo que supone 199 pacientes (27,4% de los pacientes en TAR del área III).

Las características demográficas de estos pacientes VIH entre 50 y 64 años de edad, se encuentra en la Tabla 8. Los factores de riesgo de transmisión, coinfección por hepatitis C, años desde el diagnóstico del VIH y años desde inicio del TAR se muestran en la Tabla 9.

Tabla 8 Características demográficas de la población VIH, de 50 a 64 años, en 2014

	% (n)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Sexo		
Varón	73,4 (146)	
Mujer	26,6 (53)	
Edad		52 (51-56)
50-54 años	66,8 (133)	
55-59 años	23,6 (47)	
60-64 años	9,5 (19)	
País de origen		
España	86,9 (173)	
Otros países	11,6 (23)	
Desconocido	1,5 (3)	

n=199

Tabla 9 Características basales relacionadas con el VIH de la población de 50 a 64 años, en 2014

	% (n)	Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
Factor de riesgo de transmisión del VIH		
Sexual	51,3 (102)	
UDI	39,2 (78)	
Desconocido	9,5 (19)	
Hepatitis C		
Sí	40,2 (80)	
No	58,8 (117)	
Desconocido	1 (2)	
Años desde el diagnóstico (n=198)		18,0 (10,1-24,0)
≤10 años	27,3 (54)	
11-20 años	34,8 (69)	
>20 años	37,9 (75)	
Años desde el primer TAR (n=190)		14,7 (8,2-18,0)
≤10 años	33,7 (64)	
11-20 años	51,6 (98)	
>20 años	14,4 (28)	

n=199; UDI: usuario drogas intravenosas; TAR: tratamiento antirretroviral

La información de la situación inmunológica de los pacientes en el momento del diagnóstico, se obtuvo en el 55,8% de los pacientes (111). De éstos, el 44,1% (49) tuvo una cifra de linfocitos CD4 inferior a 200/mL. De los 88 pacientes en los que no se pudo obtener esta información, 10 pacientes fueron diagnosticados hace 10 años, 18 entre 11 y 20 años y 59 fueron diagnosticados hace 20 años o más. Este bajo recuento de información es debido a la dificultad de la extracción de información de la historia clínica, en esos momentos no informatizada.

En cuanto a la estado virológico de los pacientes en el momento del diagnóstico, la CVP se obtuvo en el 40,7% (81) de los pacientes. Fue superior a 100.000copias/mL en el 44,4% (36) de los que se dispuso de esta información.

La situación inmunológica y virológica al finalizar el periodo de estudio de 2014, se describe en la Tabla 10. La CVP fue superior a 200copias/mL en el 5,1% de los pacientes y la mediana de la cifra de linfocitos CD4 fue de 635,1 /mL (IQR: 409,9-926,0).

Tabla 10 Distribución de pacientes VIH, de 50 a 64 años, en función de la cifra de linfocitos CD4 y CVP al finalizar el 2014

	n*	%
CD4 (cels/mL)		
<200	7	3,5
200-350	28	14,1
351-500	31	15,6
>500	132	66,7
CVP (copias/mL)		
<50	182	91,9
50-200	6	3,0
>200	10	5,1

*falta información de 1 paciente; CVP: Carga viral plasmática

La frecuencia de comorbilidades no infecciosas de la población VIH está descrita en el **Gráfico 6**. Un 88,9% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad y un 38,1% tenían tres o más (36,3% en varones y 43,4% en mujeres, $p=0,3625$). Las comorbilidades más frecuentes fueron dislipidemia (59,8%), síndrome ansioso-depresivo (27,1%) e hipertensión arterial (22,6%). Se encontró un mayor porcentaje de pacientes con osteoporosis entre las mujeres respecto a los hombres ($p=0,015$) (Tabla 11).

Gráfico 6. Distribución de pacientes VIH, de 50 a 64 años, en función del número de comorbilidades presentadas en 2014

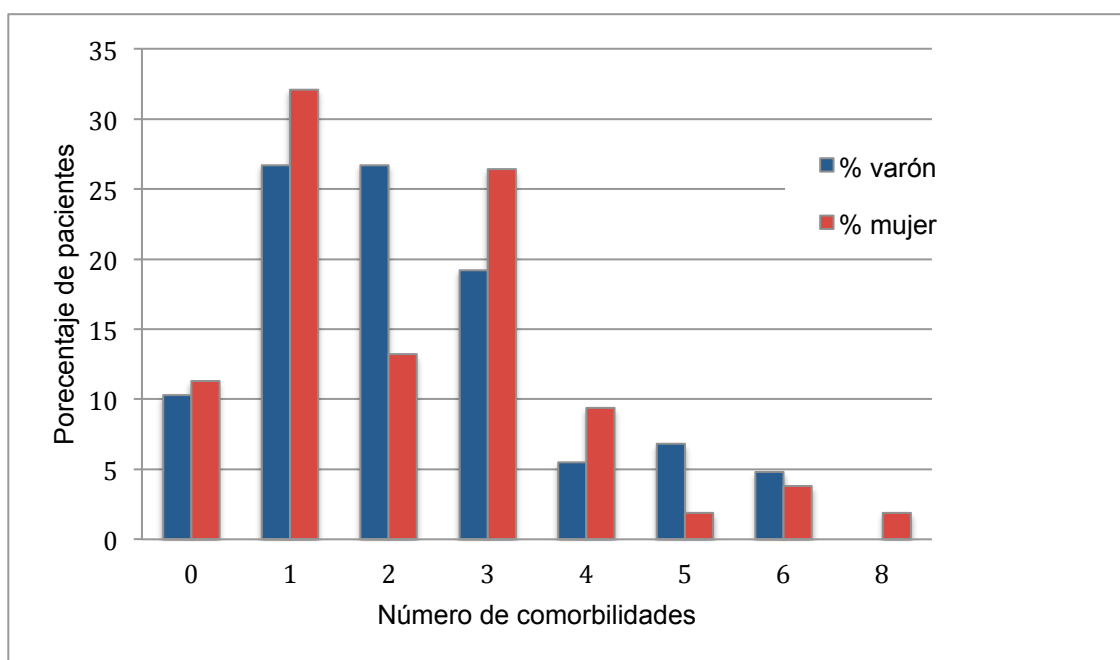


Tabla 11 Distribución de pacientes VIH, de 50 a 64 años, en función del tipo de comorbilidades no infecciosas presentadas en 2014

	Total (n=199) % (n)	Varones (n=146) % (n)	Mujeres (n=53) % (n)	<i>p</i>
Demencia	2,0 (4)	2,7 (4)	0 (0)	
Síndrome ansioso depresivo	27,1 (54)	24,0 (35)	35,0 (18)	0,159
Hipertensión arterial	22,6 (45)	24,0 (35)	17,0 (9)	0,293
Dislipemia	59,8 (119)	60,3 (88)	56,6 (30)	0,641
Cardiopatías (isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmias)	10,5 (21)	12,3 (18)	5,7 (3)	0,204
Enfermedad arterial periférica	1,5 (3)	2,0 (3)	0 (0)	
Enfermedad cerebrovascular	5,0 (10)	4,8 (7)	5,7 (3)	0,724
Diabetes mellitus	6,5 (13)	6,8 (10)	5,7 (3)	1,000
Enfermedad obstructiva crónica/asma	13,6 (27)	14,4 (21)	11,3 (6)	0,608
Insuficiencia renal crónica	9,5 (19)	7,5 (11)	15,1 (8)	0,099
Úlcera gastroduodenal	4,0 (8)	3,4 (5)	5,7 (3)	0,435
Neoplasias sólidas no definitivas de SIDA	7,5 (15)	8,2 (12)	5,7 (3)	0,763
Neoplasias hematológicas no definitivas de SIDA	3,0 (6)	2,7 (4)	3,8 (2)	0,654
Osteoporosis	7,5 (15)	4,8 (7)	15,1 (8)	0,013

3.2.2 Tipo de tratamiento antirretroviral

Los fármacos antirretrovirales recibidos por los pacientes VIH de 50 a 64 años, se detallan en la Tabla 12, a destacar que el 32,7% de los pacientes estaban en tratamiento con ABC/3TC y el 38,7% con TDF/FTC.

Tabla 12. Distribución de pacientes con infección por VIH, de 50 a 64 años, en función del tipo de fármaco antirretroviral recibido en 2014

	%	n
IP	57,8	105
ATV	7,0	14
DRV	36,2	72
LPV	9,5	19
ITINN	47,7	95
EFV	11,6	23
ETV	18,1	36
NVP	12,1	24
RPV	6,0	12
ITIAN	73,4	146
ABC/3TC	32,7	65
3TC	1,0	2
TDF	1,0	2
TDF/FTC	38,7	77
INI RAL	19,6	39
Inhibidores CCR5 MVC	1,5	3

n=199; IP: Inhibidores de la proteasa; ATV: atazanavir; DRV: darunavir; LPV: darunavir; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; EFV: efavirenz; ETV: etravirina; NVP: nevirapina; RPV: rilpivirina; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; ABC/3TC: abacavir/lamivudina; 3TC: lamivudina; TDF: tenofovir diproxil fumarato; TDF/FTC: tenofovir diproxil fumarato/emtricitabina; INI: inhibidores de la integrasa; RAL: raltegravir; MVC: maraviroc

El análisis del TAR por combinaciones de familias de antirretrovirales se detalla en la Tabla 13. La combinación de TAR más frecuente fue ITINN más 2ITIAN (37,2%), con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con mejor y peor estado inmunitario basado en cifra de CD4 (41,1% CD4 >350/mL vs 17,1% CD4 ≤350/mL, $p=0,008$).

La adherencia al tratamiento fue igual o superior a 90% en el 73,4% de los pacientes. No fue posible el cálculo de la adherencia en 9 pacientes, al no estar suficiente tiempo con el mismo TAR, por abandono o pérdida de seguimiento (Tabla 13). Dentro del año a estudio, se realizó cambio de TAR al 21,1% de los pacientes (34,3% en pacientes con CD4 ≤350/mL y 18,4% con CD4 >350/mL), debido principalmente a toxicidades (Tabla 14).

Tabla 13 Distribución de pacientes con infección VIH, de 50 a 64 años, en función del tipo de tratamiento antirretroviral recibido y su adherencia en 2014

	Todos (n=199) % (n)	Pacientes con CD4≤350/mL (n=35) % (n)	Pacientes con CD4>350/mL (n=163) % (n)	<i>p</i>
TAR				
ITINN+2ITIAN	37,2 (74)	17,1 (6)	41,1 (67)	0,008
IP/r+2ITIAN	22,6 (45)	31,4 (11)	20,9 (34)	0,176
INI+2ITIAN	8,0 (16)	14,3 (5)	6,7 (11)	0,138
IP/r	11,1 (22)	2,9 (1)	12,9 (30)	0,041
Otros	21,1 (42)	34,3 (12)	18,4 (30)	0,037
Adherencia*	73,4 (147)	67,7 (21)	79,7 (126)	0,142

*n=190; TAR: Tratamiento antirretroviral; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos; IP/r: Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; INI: Inhibidores de la integrasa.

Tabla 14 Distribución de pacientes con infección VIH, de 50 a 64 años, en función del motivo de cambio de TAR en 2014

Motivos de cambio de TAR	Todos (n=199) % (n)	Pacientes con CD4≤350/mL (n=35) % (n)	Pacientes con CD4>350/mL (n=163) % (n)
Toxicidad	50,0 (21)	50,0 (6)	50,0 (15)
Simplificación	19,0 (8)	0 (0)	26,7 (8)
Fallo virológico	11,9 (5)	33,3 (4)	3,3 (1)
Interacciones	9,5 (4)	0 (0)	13,3 (4)
Otros	9,5 (4)	16,7 (2)	6,7 (2)

TAR: Tratamiento antirretroviral

3.2.3 Comparación de uso de medicamentos concomitantes de la población VIH con la población general

El número de medicamentos recogidos durante el año 2014 fue analizado en 199 pacientes VIH (146 varones) y en una muestra de la población general, con igual distribución por edad y sexo que la población con infección VIH. Esta muestra la formaron 8.172 personas (Tabla 2).

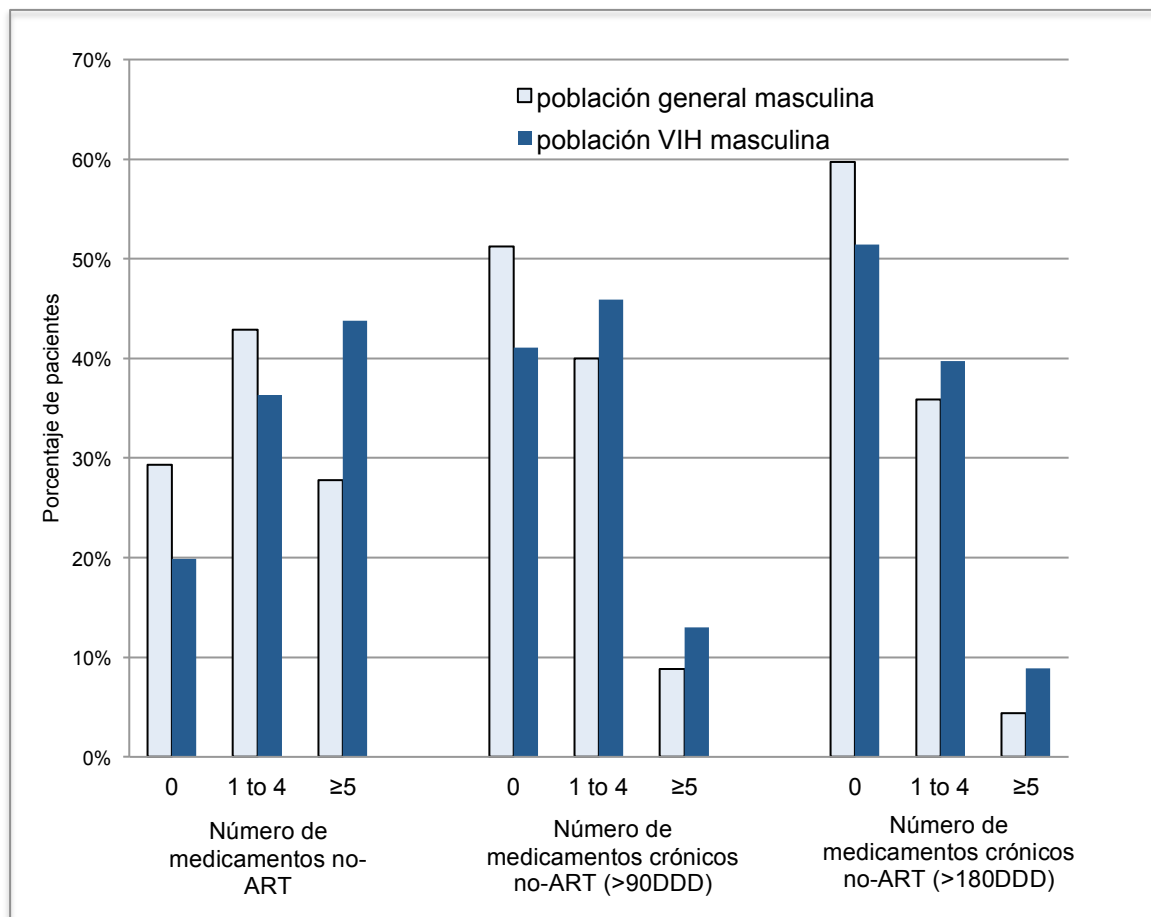
La mediana del número de medicamentos concomitantes al TAR fue mayor en los varones con VIH que en aquellos de la población general (4 [1-8] vs 2 [0-5]; $p<0,001$). No hubo diferencias entre las mujeres de las dos poblaciones (mediana (IQR): 4 [1-7]).

La comparación en cuanto el número de medicamentos consumidos, de los varones con infección VIH y de la población general, se muestra en el Gráfico 7, en él se diferencia entre el consumo de un medicamento, considerado como tal aquel que tiene al menos una receta (fármacos con $>1\text{DDD}/\text{paciente/año}$) y el consumo de los medicamentos considerados crónicos (es decir $>90\text{ DDD}/\text{fármaco}/\text{paciente/año}$ y $>180\text{ DDD}/\text{fármaco}/\text{paciente/año}$). Como resultados a resaltar, se observó lo siguiente:

- El porcentaje de pacientes que recogieron al menos un medicamento concomitante al TAR, fue más elevado en varones VIH que en varones de población general (80,1% vs 70,7%, $p=0,013$, para fármacos con $>1\text{DDD}/\text{paciente/año}$; 58,9% vs 48,8%, $p=0,016$, para fármacos con $>90\text{DDD}/\text{paciente/año}$; 48,6% vs 40,3%, $p=0,043$, para fármacos con $>180\text{DDD}/\text{paciente/año}$).

- El número de pacientes que recogieron al menos 5 medicamentos no antirretrovirales durante el año a estudio, también fue más frecuente en el grupo varón con infección por VIH, que en los varones de población general, para los fármacos con $>1\text{DDD}/\text{paciente/año}$ (43,8% vs 27,8%, $p=0,000$), para los fármacos con $>90\text{DDD}/\text{paciente/año}$ (13,0% vs 8,8%, $p=0,079$) y para los fármacos con $>180\text{DDD}/\text{paciente/año}$ (8,9% vs 4,4%, $p=0,010$).

Gráfico 7. Distribución de varones VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del número de medicamentos recogidos en 2014



ART: antirretroviral
DDD: Dosis Diaria Definida

De 53 mujeres VIH y 2.176 mujeres de población general, entre 50 y 64 años, 84,9% y 80,1%, respectivamente, recogieron al menos un medicamento no antirretroviral durante el año a estudio ($p=0,321$) y 47,2% y 40,4% recogieron al menos 5 medicamentos concomitantes ($p=0,321$) durante el año a estudio (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de mujeres VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del número de medicamentos recogidos en 2014

	Población VIH (n=53) % (n)	Población general (n=2.176) % (n)	p
<i>Fármacos con DDD>1/paciente/año</i>			
0	15,1 (8)	19,9 (434)	0,382
1-4	37,7 (20)	39,7 (863)	0,777
≥5	47,2 (25)	40,4 (879)	0,321
<i>Fármacos con DDD>90/paciente/año</i>			
0	45,3 (24)	43 (936)	0,742
1-4	35,8 (19)	47,2 (1027)	0,102
≥5	18,9 (10)	9,8 (213)	0,030
<i>Fármacos con DDD>180/paciente/año</i>			
0	52,8 (28)	55,1 (1199)	0,743
1-4	35,8 (19)	41,5 (904)	0,406
≥5	11,3 (6)	3,4 (73)	0,002

DDD: Dosis Diaria Definida

3.2.3.1 Comparación de uso de medicamentos por subgrupos farmacológicos

A continuación, se realizó el análisis comparativo de consumo de medicamentos concomitantes por subgrupos farmacológicos de segundo nivel de la ATC. En primer lugar se expondrán los resultados en la población masculina y en segundo lugar en la femenina.

Se obtuvo una mayor proporción de varones VIH respecto a varones de la población general, estadísticamente significativa, que utilizaron fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez, betabloqueantes adrenérgicos, antibacterianos de uso sistémico, analgésicos, antiepilépticos, psicodélicos, psicoanalépticos, medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares y antihistamínicos de uso sistémico (Tabla 16).

Tabla 16. Porcentaje de varones VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del subgrupo farmacológico de medicamentos recogidos en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Población VIH masculina (n=146) % (n)	Población general masculina (n=5.996) % (n)	p
A02	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez	32,2 (47)	24,1 (1445)	0,024
A10	Antidiabéticos	4,8 (7)	8,8 (525)	0,093
B01	Antitrombóticos	15,8 (23)	11,0 (658)	0,069
B03	Antianémicos	4,8 (7)	2,8 (168)	0,153
C03	Diuréticos	3,4 (5)	4,2 (251)	0,649
C07	Betabloqueantes adrenérgicos	11,6 (17)	6,8 (406)	0,022
C08	Bloqueantes canales de calcio	3,4 (5)	5,0 (302)	0,377
C09	Fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina	16,4 (24)	21,6 (1297)	0,131
C10	Agentes modificadores de lípidos	23,3 (34)	25,3 (1517)	0,580
J01	Antibacterianos, uso sistémico	47,9 (70)	24,0 (1441)	0,000
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	34,9 (51)	29,2 (1748)	0,130
N02	Analgésicos	41,1 (60)	23,7 (1423)	0,000
N03	Antiepilépticos	12,3 (18)	5,1 (305)	0,000
N05	Psicolépticos	31,5 (46)	16,0 (959)	0,000
N06	Psicoanalépticos	13,0 (19)	7,0 (420)	0,005
R01	Preparados nasales	4,8 (7)	6,3 (375)	0,471
R03	Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares	13,0 (19)	6,2 (371)	0,001
R06	Antihistamínicos, uso sistémico	15,8 (23)	9,1 (544)	0,006

Se muestran los subgrupos farmacológicos de ATC cuando la población varón VIH es ≥ 5

En cuanto al número de días de estos subgrupos de medicamentos, consumidos por paciente al año, basado en las mediana de DDDs, fue mayor en el varón VIH respecto al varón de la población general en, antitrombóticos (B01) 330,0 vs 270,0, $p=0,014$, agentes modificadores de lípidos (C10) 308,0 vs 205,3, $p=0,031$, antibacterianos de uso sistémico (J01) 27,7 vs 20,0, $p=0,001$, analgésicos (N02) 13,6 vs 13,3, $p=0,010$ y psicodélicos (N05) 177,5 vs 60,0, $p=0,001$.

Respecto al análisis comparativo entre mujeres, del consumo de medicamentos analizados por subgrupos farmacológicos de segundo nivel de la ATC, destacó un mayor porcentaje de mujeres VIH que recogieron en el año a estudio, psicoanalépticos (N06) en comparación con las mujeres de población general (28,3% vs 17,0%, $p=0,032$) (Tabla 17).

En cuanto al número de días consumidos de estos subgrupos de medicamentos, por paciente al año, basado en las mediana de DDDs, fue mayor en la población femenina VIH respecto a la de la población general en, fármacos relacionados con la acidez (A02) 364,0 vs 140, $p=0,010$, agentes modificadores de lípidos (C10) 415,3 vs 168,0 $p=0,005$ y psicodélicos (N05) 165,0 vs 80,0, $p=0,007$. Sin embargo, la mujer de la población general consumió un mayor número de DDD, de mediana, del grupo de antiinflamatorios y antirreumáticos (M01) que las mujeres de la población VIH, 34,6 vs 46,7 $p=0,027$.

Tabla 17 Porcentaje de mujeres VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del subgrupo farmacológico de medicamentos recogidos en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Población VIH femenina (n=53) % (n)	Población general femenina (n=2.176) % (n)	p
A02	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez	34,0 (18)	30,2 (657)	0,555
C09	Fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina	11,3 (6)	16,9 (367)	0,285
C10	Agentes modificadores de lípidos	15,1 (8)	21,6 (470)	0,254
J01	Antibacterianos, uso sistémico	45,3 (24)	33,7 (734)	0,079
M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos	52,8 (28)	44,5 (969)	0,230
N02	Analgésicos	41,5 (22)	33,7 (733)	0,234
N05	Psicolépticos	41,5 (22)	31,0 (675)	0,104
N06	Psicoanalépticos	28,3 (15)	17,0 (371)	0,032
R03	Medicamentos contra alteraciones obstructivas pulmonares	13,2 (7)	7,5 (164)	0,125
R06	Antihistamínicos, uso sistémico	20,8 (11)	14,4 (313)	0,194

Se muestran los subgrupos farmacológicos de ATC cuando la población mujer VIH es ≥ 5

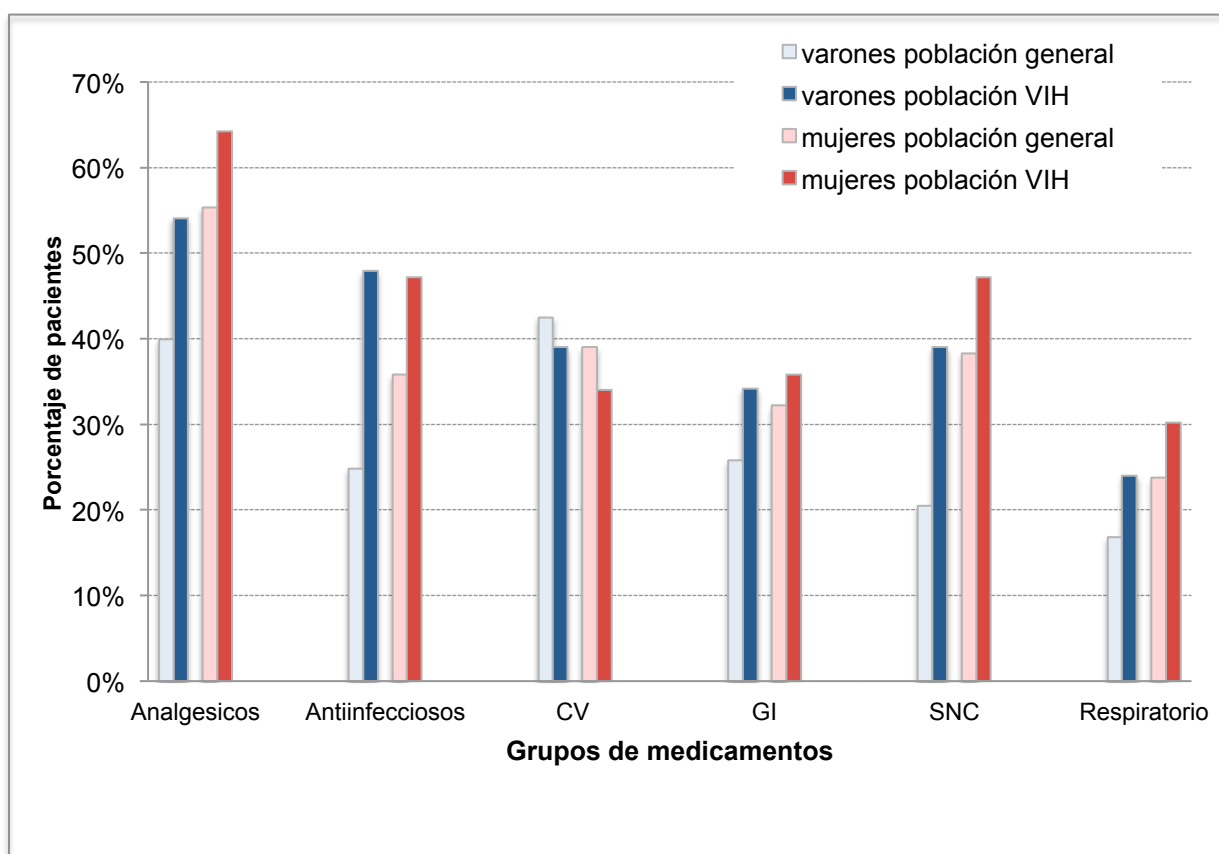
3.2.3.2 Comparación de uso de medicamentos por aparatos/sistemas

En el análisis comparativo de los medicamentos agrupados por aparatos o sistemas, una mayor proporción de varones VIH, respecto a los de población general, utilizaron analgésicos, antiinfecciosos, fármacos para el aparato digestivo, aparato respiratorio y SNC, de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$). En cambio, no se hallaron diferencias significativas en el

porcentaje de pacientes que consumieron medicamentos para el aparato cardiovascular entre ambas poblaciones, siendo mayor en los varones de población general (Gráfico 8).

Las diferencias en el porcentaje de pacientes que utilizaron estos grupos de medicamentos entre las mujeres VIH y las de población general, no fueron estadísticamente significativas, a pesar ello, siempre se encontró un mayor porcentaje de mujeres VIH que consumieron todos los grupos de medicamentos, salvo para el aparato cardiovascular, de manera similar a lo observado en varones (Gráfico 8).

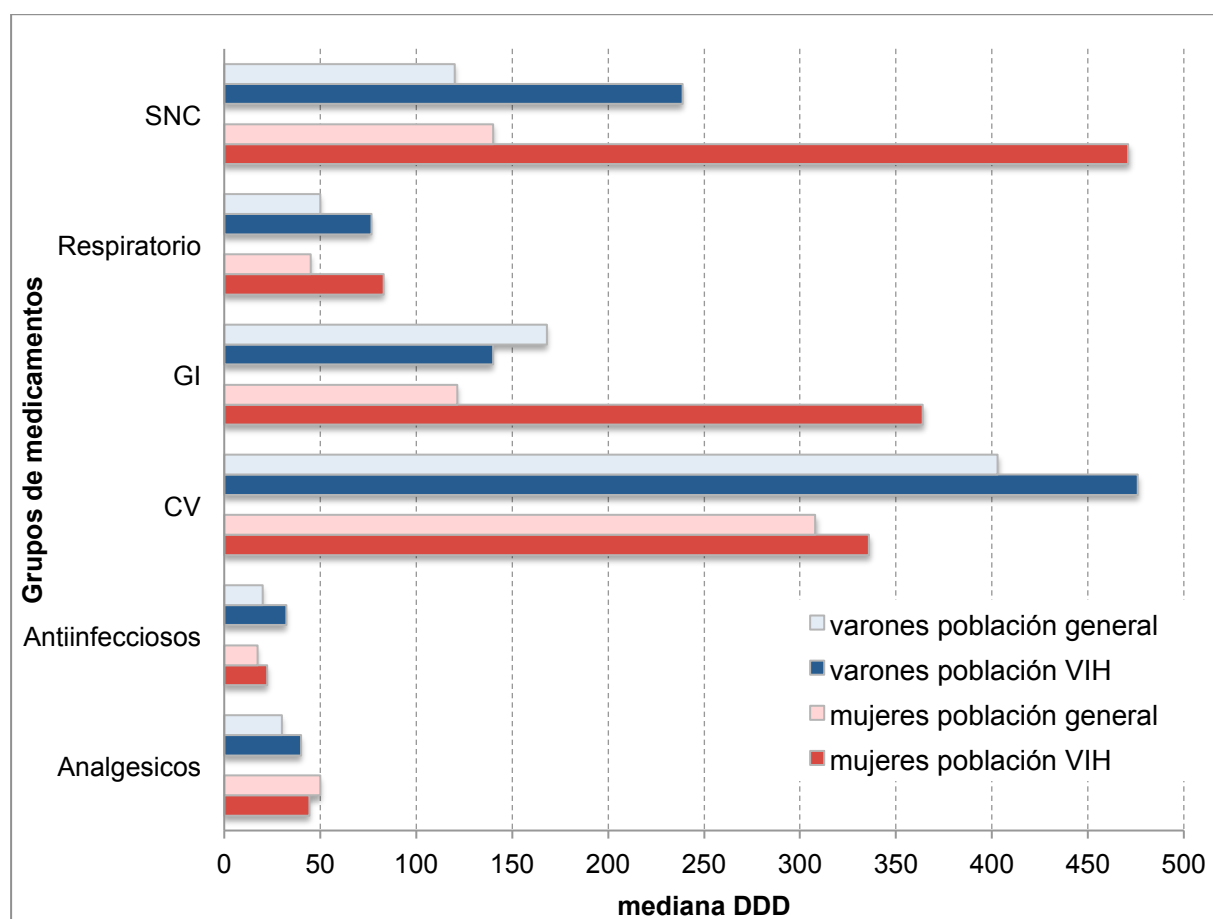
Gráfico 8 Porcentaje de pacientes VIH y de población general, de 50 a 64 años, por sexo, en función del grupo de medicamentos recibidos en 2014



CV: medicamentos para el aparato cardiovascular; GI: medicamentos para el aparato digestivo; SNC: medicamentos para el sistema nervioso central; respiratorio: medicamentos para el aparato respiratorio

En cuanto al número de días consumidos de estos grupos de medicamentos, por paciente al año, basado en mediana de DDDs, fue mayor en los varones VIH respecto a varones de población general, en antiinfecciosos (32,2 vs 20,0 DDDs, $p<0,001$) y fármacos para el SNC (238,7 vs 120,0 DDDs, $p=0,002$) (Gráfico 9). En las mujeres, fue mayor el consumo en la población VIH respecto a la general, en fármacos para el SNC (471,0 vs 140,0 DDDs, $p=0,003$), fármacos para el aparato respiratorio (83,1 vs 45,0 DDDs, $p=0,045$) y para el aparato digestivo (364,0 vs 121,3 DDDs, $p=0,022$) (Gráfico 9).

Gráfico 9. Mediana de días de duración (en DDD) por paciente y grupo de medicamentos recibidos en la población VIH y la población general, de 50 a 64 años, durante 2014



DDD: Dosis Diaria Definida; CV: medicamentos para el aparato cardiovascular; GI: medicamentos para el aparato digestivo; SNC: medicamentos para el sistema nervioso central; respiratorio: medicamentos para el aparato respiratorio

3.2.3.3 Comparación de uso de antibióticos

Los grupos de medicamentos concomitantes al TAR, que tanto en el 2011 como en el 2014, se utilizaron de forma diferente entre la población VIH y la población general, fueron los antiinfecciosos y los fármacos para el SNC. Estas diferencias se encontraron, tanto en el porcentaje de pacientes que los consumieron, como en el número de días al año (DDD). Dada la importancia del consumo de antibióticos en nuestro entorno, se decidió analizar este grupo en detalle.

En el año 2014, un mayor porcentaje de pacientes VIH consumieron algún medicamento del grupo antiinfeccioso comparado con la población general, la mayoría de ellos debido al subgrupo terapéutico J01, antibacterianos de uso sistémico, que a partir de ahora denominaremos antibióticos (47,2 % vs 26,6%, $p=0,000$) (Tabla 18).

Tabla 18. Porcentaje de pacientes VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del subgrupo farmacológico del grupo de antiinfecciosos recibidos en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Población VIH % (n)	Población general % (n)
G01	Antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos	2,5 (5)	0,6 (51)
J01	Antibacterianos, uso sistémico	47,2 (94)	26,6 (2175)
J02	Antimicóticos, uso sistémico	2,5 (5)	0,6 (50)
J04	Antimicobacterianos	0,5 (1)	0,1 (12)
J05	Antivirales, uso sistémico	1,0 (2)	0,7 (54)
P01	Antiprotozoarios	1,0 (2)	0,5 (44)
P02	Antihelmínticos	0	0,1 (6)

El análisis detallado por familias dentro del subgrupo, J01 de antibióticos, de la población VIH y de la población general se muestra en la Tabla 19. A destacar, un mayor porcentaje de pacientes VIH, con diferencias estadísticamente significativas, que utilizaron antibióticos de las familias “sulfamidas y trimetopim” (J01E), y “quinolonas bacterianas” (J01M).

Tabla 19. Porcentaje de pacientes VIH y de población general, entre 50 y 64 años, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Población VIH % (n)	Población general % (n)	<i>p</i>
J01A	Tetraciclinas	4,3 (4)	2,4 (52)	0,291
J01C	Beta-lactamasas, penicilinas	57,4 (54)	58,3 (1268)	0,870
J01D	Beta-lactamasas, otros	7,4 (7)	8,2 (179)	0,786
J01E	Sulfamidas y trimetropim	14,9 (14)	1,4 (30)	0,000
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	33,0 (31)	25,6 (556)	0,108
J01G	Aminoglucósidos	-	0,0 (1)	-
J01M	Quinolonas bacterianas	33,0 (31)	20,1 (438)	0,003
J01R	Combinaciones de antibacteriano	-	2,5 (54)	-
J01X	Otros antibacterianos	7,4 (7)	10,9 (236)	0,296

En cuanto al número de días de tratamiento con antiinfecciosos, basado en mediana de DDD, se observó una mayor consumo en la población VIH respecto a la población general (28,0 vs 19,0, $p=0,000$), fundamentalmente debido al subgrupo terapéutico J01, antibióticos, por lo que se analizó las DDD de este grupo en detalle (Tabla 20). A destacar, el mayor número de días de tratamiento, por paciente año en la población VIH con, “sulfamidas y trimetropim” (J01E) y “macrólidos, lincosamidas y estreptograminas” (J01F).

Tabla 20. Mediana de días duración (en DDD) por paciente y familia de antibióticos, de la población VIH y población general, de 50 a 64 años, durante 2014

Código ATC	Denominación ATC	Población VIH Mediana(P ₂₅ -P ₇₅)	Población general Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	p
J01A	Tetraciclinas	29 (13,5-52,0)	14 (12,1-34,8)	0,576
J01C	Beta-lactamasas, penicilinas	26,2 (20,0-41,2)	26,2 (17,5-32,5)	0,070
J01D	Beta-lactamasas, otros	10,0 (10,0-20,0)	10,0 (10,0-20,0)	0,933
J01E	Sulfamidas y trimetropim	25,0 (17,5-56,2)	10,0 (10,0-25,0)	0,009
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	5,0 (5,0-5,0)	5,0 (5,0-10,0)	0,014
J01G	Aminoglucósidos	-	2,5 (2,5-2,5)	-
J01M	Quinolonas bacterianas	7,0 (7,0-17,0)	7,0 (7,0-14,0)	0,072
J01R	Combinaciones de antibacteriano	-	5,0 (5,0-10,0)	-
J01X	Otros antibacterianos	2,0 (1,7-2,0)	2,0 (2,0-4,0)	0,080

Cuando el análisis de antibióticos consumidos, se realizó a nivel principio activo, se observó que un mayor porcentaje de pacientes de la población VIH respecto a la población general, utilizó trimetropim/sulfametoxazol, azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino, con diferencias estadísticamente significativas, durante el año a estudio (Tabla 21).

Tabla 21. Porcentaje de pacientes de población VIH y población general, de 50 a 64 años, en función del antibiótico recibido en 2014

Principio activo	Código ATC	Población VIH	Población general	<i>p</i>
		(n=94) % (n)	(n=2.175) % (n)	
Doxiciclina	J01AA02	2,1 (2)	1,0 (22)	
Minociclina	J01AA08	2,1 (2)	0,3 (7)	
Amoxicilina	J01CA04	20,2 (19)	26,1 (568)	0,201
Cloxacilina	J01CF02	4,3 (4)	2,5 (54)	
Amoxi/clav	J01CR02	38,3 (36)	34,9 (759)	
Cefuroxima	J01DC02	3,2 (3)	5,4 (118)	
Cefixima	J01DD08	3,2 (3)	1,3 (28)	
Cefditoren	J01DD16	1,1 (1)	1,2 (26)	
Cotrimoxazol	J01EE01	14,9 (14)	1,4 (30)	0,000
Eritromicina	J01FA01	1,1 (1)	1,0 (22)	0,024
Claritromicina	J01FA09	1,1 (1)	2,7 (59)	
Azitromicina	J01FA10	30,9 (29)	21,1 (459)	
Miocamicina	J01FA11	1,1 (1)	0,8 (18)	
Ciprofloxacino	J01MA02	10,6 (10)	9,9 (216)	0,000
Norfloxacino	J01MA06	2,1 (2)	1,3 (28)	
Levofloxacino	J01MA12	13,8 (13)	5,0 (109)	
Moxifloxacino	J01MA14	13,8 (13)	5,1 (112)	
Acido fusídico	J01XC01	1,1 (1)	0,3 (6)	0,201
Fosfomicina	J01XX01	6,4 (6)	10,5 (228)	

(se muestran los antibióticos que consumieron los pacientes con infección VIH)

ATC: anatomical therapeutic classification; Cotrimoxazol: trimetropim/sulfametoxazol

Para conocer, si existían diferencias en el consumo de antibióticos por sexo, se evaluó el consumo por familia de antibióticos entre varones y mujeres de la población general (Tabla 22), y entre varones y mujeres de la población VIH (Tabla 23).

En la comparación entre varones y mujeres de la población general, se observó, un mayor porcentaje de mujeres que recibieron antibióticos del grupo J01X (otros antibacterianos), fundamentalmente debido al uso de fosfomicina. En la comparación de varones y mujeres de la población con infección VIH, se mostró una tendencia de consumo parecida a la de la población general, pero al disponer de menor número de pacientes, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 22. Porcentaje de personas de la población general, de 50 a 64 años, por sexo, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Varones p.general (n=1.441) % (n)	Mujeres p.general (n=734) % (n)	p
J01A	Tetraciclinas	2,6 (37)	2,0 (15)	0,449
J01C	Beta-lactamasas, penicilinas	60,8 (876)	53,4 (392)	0,001
J01D	Beta-lactamasas, otros	7,4 (106)	9,9 (73)	0,038
J01E	Sulfamidas y trimetropim	1,5 (22)	1,1 (8)	0,409
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	24,9 (359)	26,8 (197)	0,330
J01G	Aminoglucósidos		0,0 (1)	
J01M	Quinolonas bacterianas	21,2 (305)	18,1 (133)	0,094
J01R	Combinaciones de antibacteriano	2,5 (36)	2,5 (18)	0,948
J01X	Otros antibacterianos	4,7 (68)	22,9 (168)	0,000

n=2.175

Tabla 23. Porcentaje de pacientes de población VIH, de 50 a 64 años, por sexo, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Varones VIH (n=70) % (n)	Mujeres VIH (n=24) % (n)	p
J01A	Tetraciclinas	4,3 (3)	4,2 (1)	1,000
J01C	Beta-lactamasas, penicilinas	52,9 (37)	70,8 (17)	0,124
J01D	Beta-lactamasas, otros	7,1 (5)	8,3 (2)	1,000
J01E	Sulfamidas y trimetropim	17,1 (12)	8,3 (2)	0,507
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	37,1 (26)	20,8 (5)	0,142
J01M	Quinolonas bacterianas	34,3 (24)	29,2 (7)	0,645
J01X	Otros antibacterianos	5,7 (4)	12,5 (3)	0,366

n=94

Al observar diferencias en el consumo de familias de antibióticos, entre la población masculina y la población femenina, se realizó el análisis en detalle del consumo de antibióticos entre la población VIH y la población general por sexo.

Los resultados por familias de antibióticos, para la población masculina se muestra en la Tabla 24, donde se observó un mayor porcentaje de varones con infección VIH, estadísticamente significativo, que consumieron antibióticos de los grupos “sulfamidas y trimetropim”, “quinolonas bacterianas” y “macrólidos, lincosamidas y estreptograminas”.

Tabla 24. Porcentaje de varones VIH y de población general, entre 50 y 64 años, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Varones de población VIH (n=70) % (n)	Varones de población general (n=1.441) % (n)	p
J01A	Tetraciclinas	4,3 (3)	2,6 (37)	0,428
J01C	Beta-lactamasas, penicilinas	52,9 (37)	60,8 (876)	0,185
J01D	Beta-lactamasas, otros	7,1 (5)	7,4 (106)	0,947
J01E	Sulfamidas y trimetropim	17,1 (12)	1,5 (22)	0,000
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	37,1 (26)	24,9 (359)	0,022
J01M	Quinolonas bacterianas	34,3 (24)	21,2 (305)	0,009
J01R	Combinaciones de antibacteriano	0	2,5 (36)	
J01X	Otros antibacterianos	5,7 (4)	4,7 (68)	0,572

Los resultados por familias de antibióticos, para la población femenina se muestran en la Tabla 25, donde, se observó un mayor porcentaje de mujeres VIH, estadísticamente significativo, que consumieron antibióticos del grupo “sulfamidas y trimetropim”.

Tabla 25. Porcentaje de mujeres VIH y de población general, entre 50 y 64 años, en función de la familia de antibiótico recibida en 2014

Código ATC	Denominación ATC	Mujeres de población VIH (n=24) % (n)	Mujeres de población general (n=734) % (n)	<i>p</i>
J01A	Tetraciclinas	4,2 (1)	2,0 (15)	0,406
J01C	Beta-lactamasas, penicilinas	70,8 (17)	53,4 (392)	0,092
J01D	Beta-lactamasas, otros	8,3 (2)	9,9 (73)	1,000
J01E	Sulfamidas y trimetropim	8,3 (2)	1,1 (8)	0,037
J01F	Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas	20,8 (5)	26,8 (197)	0,513
J01G	Aminoglucósidos		0,1 (1)	
J01M	Quinolonas bacterianas	29,2 (7)	18,1 (133)	0,170
J01R	Combinaciones de antibacteriano		2,5 (18)	
J01X	Otros antibacterianos	12,5 (3)	22,9 (168)	0,322

De igual forma, se estudió el consumo de antibióticos por principio activo diferenciado por sexo, entre la población VIH y la población general. Los resultados se muestran en la Tabla 26 para varones y en la Tabla 27 para mujeres. A destacar, un mayor porcentaje de varones VIH que utilizaron cotrimoxazol, azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino respecto a varones de la población general. En cuanto al consumo de antibióticos por las mujeres, no fueron unos resultados robustos, debido al bajo número en la población VIH.

Tabla 26. Porcentaje de varones de población VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del antibiótico recibido en 2014

Principio activo	Código ATC	Varones VIH (n=70) % (n)	Varones de población general (n=1.441) % (n)	p
Doxiclina	J01AA02	1,4 (1)	1,1 (16)	0,178
Minociclina	J01AA08	2,9 (2)	0,5 (7)	
Amoxicilina	J01CA04	18,6 (13)	25,7 (371)	0,178
Cloxacilina	J01CF02	4,3 (3)	2,8 (40)	
Amoxi/clav	J01CR02	35,7 (25)	37,1 (534)	
Cefuroxima	J01DC02	2,9 (2)	4,7 (68)	0,178
Cefixima	J01DD08	2,9 (2)	1,2 (18)	
Cefditoren	J01DD16	1,4 (1)	1,3 (19)	
Cotrimoxazol	J01EE01	17,1 (12)	1,5 (22)	0,000
Eritromicina	J01FA01	1,4 (1)	1,2 (18)	0,005
Claritromicina	J01FA09	1,4 (1)	2,4 (34)	
Azitromicina	J01FA10	34,3 (24)	20,4 (294)	
Miocamicina	J01FA11	1,4 (1)	0,8 (12)	
Ciprofloxacino	J01MA02	11,4 (8)	11,5 (165)	0,000
Norfloxacino	J01MA06	2,9 (2)	1,1 (16)	
Levofloxacino	J01MA12	15,7 (11)	5,2 (75)	
Moxifloxacino	J01MA14	11,4 (8)	5,1 (73)	
Acido fusídico	J01XC01	1,4 (1)	0,2 (3)	0,021
Fosfomicina	J01XX01	4,3 (3)	4,4 (63)	

Tabla 27. Porcentaje de mujeres de población VIH y de población general, de 50 a 64 años, en función del antibiótico consumido en 2014

Principio activo	Código ATC	Mujeres VIH (n=24) % (n)	Mujeres de población general (n=734) % (n)	p
Doxiclina	J01AA02	4,2 (1)	0,8 (6)	0,841
Amoxicilina	J01CA04	25,0 (6)	26,8 (197)	
Cloxacilina	J01CF02	4,2 (1)	1,9 (14)	0,114
Amoxi/clav	J01CR02	45,8 (11)	30,7 (225)	
Cefuroxima	J01DC02	4,2 (1)	6,8 (50)	
Cefixima	J01DD08	4,2 (1)	1,4 (10)	
Cotrimoxazol	J01EE01	8,3 (2)	1,1 (8)	0,849
Azitromicina	J01FA10	20,8 (5)	22,5 (165)	
Ciprofloxacino	J01MA02	8,3 (2)	6,9 (51)	
Levofloxacino	J01MA12	8,3 (2)	4,6 (34)	
Moxifloxacino	J01MA14	20,8 (5)	5,3 (39)	0,001
Fosfomicina	J01XX01	12,5 (3)	22,5 (165)	0,323

3.2.4 Utilización de servicios sanitarios y coste sanitario global

A continuación se exponen los resultados de la utilización de los servicios sanitarios de la población con infección VIH de edad avanzada, su comparación con la población general de la misma edad y finalmente, se describe el coste sanitario que supone la asistencia de estos pacientes VIH de edad avanzada.

3.2.4.1 Utilización de los servicios sanitarios de la población VIH

La utilización de servicios sanitarios se evaluó en la población VIH de 50 a 64 años de edad, en el segundo periodo de estudio, año 2014. El análisis se realizó diferenciando entre grupos de edad y por sexo.

Un 71,9% de los pacientes VIH, acudieron en al menos una ocasión a la consulta del médico de AP, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (71,0% y 75,5%, respectivamente, $p=0,494$) (Tabla 28 y Tabla 29). Los que acudieron al médico de AP, lo hicieron con una media de 3,1 veces al año

en varones y 3,4 en mujeres. Se observó un aumento de asistencia conforme aumentaba la edad de los varones, algo que no se apreció en las mujeres, probablemente debido al bajo número de ellas en el estudio.

Tabla 28. Porcentaje de varones VIH, de 50 a 64 años, que acudieron al médico de atención primaria y media de asistencia al año, en 2014

	Pacientes con asistencia a consultas de AP % (n)	Media de asistencia por paciente asistido
Edad varones (años)		
50 - 54 (n=101)	71,3 (72)	2,9
55 - 59 (n=32)	62,5 (20)	3,3
60 - 64 (n=13)	84,6 (11)	4,0
Total varones	71,0 (103)	3,1

AP: Atención Primaria

Tabla 29. Porcentaje de mujeres VIH, de 50 a 64 años, que acudieron al médico de atención primaria y media de asistencia al año, en 2014

	Pacientes con asistencia a consultas de AP % (n)	Media de asistencia por paciente asistido
Edad mujeres (años)		
50 - 54 (n=32)	75,0 (24)	3,9
55 - 59 (n=15)	80,0 (12)	2,6
60 - 64 (n=6)	66,7 (4)	3,5
Total mujeres	75,5 (40)	3,4

AP: Atención Primaria

La población VIH acudió a la consulta del médico de AP una mediana de 2 veces al año (IQR, 2-4); a la consulta de un médico especialista una mediana de 4 ocasiones (IQR, 2-6) y si se excluyen las consultas con los médicos especialistas en enfermedades infecciosas, acudieron una mediana de una consulta al especialista (IQR, 0-3). En general, hubo 7 episodios de utilización de servicios sanitarios (consultas AP, consultas especialista, urgencias e ingresos) de mediana por paciente VIH al año (IQR, 4-10).

Respecto al número de ingresos hospitalarios al año, hubo 45, con una mediana de 9,0 días de estancia (IQR,5-18). Estos ingresos correspondieron a 27 pacientes (13,6% del total). Los pacientes VIH más inmunocomprometidos ($CD4 \leq 350/mL$), ingresaron en el hospital con mayor frecuencia, que aquellos con mejor función inmune, al menos en una ocasión ($CD4 > 350/mL$) (34,3% vs 9,2%, $p=0,0001$).

Respecto al Servicio de Urgencias, se recogieron 142 visitas, distribuidas entre 76 pacientes (38,2%), de los que 44 acudieron en una ocasión y el resto desde 2 hasta en 11 ocasiones durante el año a estudio.

Se observó un mayor uso de servicios sanitarios entre los pacientes VIH con 3 o más comorbilidades, que en aquellos con menos de 3, con diferencias estadísticamente significativas en el número de consultas con el médico de AP, con los médicos especialistas y en general, con el número de episodios de utilización de servicios sanitarios (Tabla 30).

Tabla 30. Mediana de utilización de servicios sanitarios de la población VIH, de 50 a 64 años, en función del número de comorbilidades no infecciosas en 2014

	<3comorbilidades mediana (P ₂₀ -P ₇₅)	≥3comorbilidades mediana (P ₂₀ -P ₇₅)	<i>p</i>
Consultas con médico <i>atención primaria</i>	1 (0-3)	2 (1-4)	0,038
Consultas con médico <i>especialista</i>	3 (2-5)	5 (3-8)	0,000
Consultas con médico <i>especialista (excepto consulta con Enfermedades Infecciosas)</i>	0 (0-2)	2 (0-4)	0,001
Total episodios	6 (3-8)	8 (6-13)	0,000

Se realizó un análisis bivalente para identificar posibles variables asociadas a la probabilidad de ingreso hospitalario. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, cifras de linfocitos CD4, número de comorbilidades, número

de episodios de utilización de servicios sanitarios (excluyendo los ingresos), adherencia y tipo de TAR. Se asociaron con el ingreso hospitalario las bajas cifras de linfocitos CD4 ($p=0,000$), el mayor número de comorbilidades ($p=0,025$) y el mayor número de episodios de utilización de servicios sanitarios ($p=0,000$).

Se elaboraron diferentes modelos de regresión logística para identificar variables influyentes en la probabilidad de ingreso hospitalario, ajustadas por el resto de variables. Uno de los modelos (Tabla 31, modelo 1) incluía sólo las variables que resultaron asociadas al ingreso hospitalario en el análisis bivalente: número de episodios de utilización de servicios sanitarios excluyendo los ingresos, cifras de linfocitos CD4 y número de comorbilidades. Otro de los modelos (Tabla 32, modelo 2), incluía todas las variables que se consideró podrían estar relacionadas con el ingreso, además de las incluidas en el modelo 1, la edad, sexo adherencia y tipo de TAR. El modelo que presentó mejor ajuste (Test de Hosmer y Lemeshow, $p=0,146$) y una mayor capacidad explicativa (R^2 de Nagelkerke= 0,355) fue el descrito Tabla 32, que incluyó todas la variables descritas. No obstante, sólo la cifra de CD4 ($OR=0,997$; 95%IC: 0,995-0,999) y el número de asistencia a los servicios sanitarios (excluidos los ingresos) ($OR= 1,160$; IC:1,065-1,265) estuvieron asociados con la variable resultado.

Tabla 31. Resultado del análisis de regresión logística para identificar variables asociadas al ingreso hospitalario. Modelo 1

Variable	Odds ratio	I.C. 95% OR	
		Inferior	Superior
Número de episodios	1,154	1,070	1,244
Cifra de linfocitos CD4	0,997	0,995	0,999
Número de comorbilidades	1,151	0,883	1,499
R^2 de Nagelkerke = 0,299			

Incluye sólo variables que resultaron asociadas significativamente en el análisis bivalente. Todas las variables se han tratado como cuantitativas. Categoría de referencia el valor inferior

Tabla 32. Resultado del análisis de regresión logística para identificar variables asociadas al ingreso hospitalario. Modelo 2

Variable	Odds ratio	I.C. 95% OR	
		Inferior	Superior
Edad	1,059	0,920	1,219
Sexo			
Hombre	2,281	0,620	8,391
Mujer	1	-	-
Adherencia			
Sí	0,787	0,253	2,448
No	1	-	-
Número de episodios	1,160	1,065	1,265
Cifra de linfocitos CD4	0,997	0,995	0,999
Número de comorbilidades	1,046	0,771	1,420
TAR			
ITINN+2ITIAN	0,529	0,119	2,360
IP/r+2ITIAN	0,545	0,129	2,296
INI+2ITIAN	0,313	0,041	2,416
IP/r	0,604	0,094	3,866
Otros	1,000		
R ² de Nagelkerke=0,355			

Incluye todas las variables, resultaran o no significativas en el análisis bivalente. Las variables edad, número de episodios, cifra de linfocitos CD4 y número de comorbilidades se han tratado como cuantitativas, categoría de referencia ha sido el valor inferior, el resto de variables se han tratado como categóricas.

La descripción de la asistencia a la consultas del médico especialista se detalla en Tabla 33. De todas las consultas en el año a estudio, el 56% corresponden al Servicio de Enfermedades Infecciosas, seguidas por Oncología médica (4,5%), Oftalmología (3,8%) y Neurología (3,0%). En cuanto al número de pacientes que acudieron a consultas, además de las consultas del Servicio de Enfermedades Infecciosas, más del 5% de los pacientes fueron atendidos en, Cardiología, Cirugía General, Dermatología, Endocrinología, Ginecología, Neurología, Oftalmología y Traumatología.

Tabla 33. Número de consultas con médicos especialistas de la población VIH, de 50 a 64 años, en 2014

Servicios Médicos	Primeras	Sucesivas		Total	
	Consultas/ Pacientes n	Consultas n	Pacientes n	Consultas n (%)	Pacientes n (%)
Anestesia	9	1	1	10 (1,1)	1 (0,5)
Cardiología	7	15	10	22 (2,3)	14 (7,0)
Angiología y C. Vascular	3	4	4	7 (0,7)	7 (3,5)
Clínica del dolor	2	2	2	4 (0,4)	3 (1,5)
C. General y digestiva	8	14	5	22 (2,3)	10 (5,0)
Dermatología	11	10	5	21 (2,2)	14 (7,0)
Digestivo	3	10	6	13 (1,4)	6 (3,0)
Endocrinol.	5	13	7	18 (1,9)	11 (5,5)
Ginecología	7	27	14	34 (3,6)	16 (8,0)
Hematología	2	8	4	10 (1,1)	6 (3,0)
E.Infecciosas	9	524	194	533 (56,0)	194 (97,5)
M.Interna	1	8	4	9 (0,9)	5 (2,5)
Nefrología	0	5	3	5 (0,5)	3 (1,5)
Neumología	3	8	4	11 (1,2)	6 (3,0)
Neurocirugía	0	7	3	7 (0,7)	3 (1,5)
Neurología	7	22	12	29 (3,0)	16 (8,0)
Oftalmología	12	24	8	36 (3,8)	17 (8,5)
Onc. Médica	2	41	7	43 (4,5)	7 (3,5)
Onc. RDT	2	4	2	6 (0,6)	2 (1,0)
ORL	2	6	2	8 (0,8)	4 (2,0)
Psicosomática	6	11	7	17 (1,8)	9 (4,5)
Psiquiatría	3	9	5	12 (1,3)	7 (3,5)
Rehabilitación	6	16	6	22 (2,3)	9 (4,5)
Reumatología	1	12	6	13 (1,4)	6 (3,0)
Traumatología	7	15	10	22 (2,3)	13 (6,5)
Urología	6	12	6	18 (1,9)	10 (5,0)
Total	124	828		952 (100)	

n=199; Angiología y C. Vascular: Angiología y Cirugía Vascular; C. General y digestiva: Cirugía General y Digestiva; Endocrin: Endocrinología y Nutrición; E.Infecciosas: Enfermedades Infecciosas; M.Interna: Medicina Interna; Onc. Médica: Oncología Médica; Onc.RDT: Oncología Radioterápica; ORL: Otorrinolaringología;

Los ingresos hospitalarios se muestran en la Tabla 34, como era de esperar, el Servicio de Enfermedades Infecciosas fue el servicio donde más ingresaron, seguido del Servicio de Cardiología.

Tabla 34. Número de ingresos hospitalarios de la población VIH, de 50 a 64 años, en 2014

Servicios Médicos	Ingresos n	Pacientes n (%)
Angiología y Cirugía Vascular	3	3 (1,5)
Cardiología	7	5 (2,5)
Cirugía General y digestiva	3	3 (1,5)
Ginecología	1	1 (0,5)
Hematología	1	1 (0,5)
Enfermedades Infecciosas	20	14 (7,0)
Medicina Interna	1	1 (0,5)
Neurocirugía	4	2 (1,0)
Neurología	1	1 (0,5)
Oncología Médica	3	2 (1,0)
Traumatología	1	1 (0,5)

n=199

3.2.4.2 Comparación de la utilización de los servicios sanitarios entre varones de la población VIH y de la población general

La comparación de utilización de servicios sanitarios entre la población VIH y la población general, se realizó por tramos de edad, ya que, como se ha mostrado previamente (Tabla 2), la distribución de la misma difiere entre ambas. De esta forma, se diferenciaron tres grupos: de 50 a 54 años, de 55 a 59 años y de 60 a 64 años.

La comparación se realizó únicamente en varones, al disponer de un bajo número de mujeres con infección VIH para el análisis. Se excluyeron las consultas con los especialistas en enfermedades infecciosas en la población VIH, ya que éstas son parte de la rutina habitual, con al menos dos consultas

al año, y de esta forma, evitar que éste fuera el motivo de las posibles diferencias entre ambas poblaciones.

La comparación entre varones de la población VIH y de la población general, en cuanto a la utilización de servicios sanitarios se muestra en la Tabla 35. A destacar, la mayor frecuencia, estadísticamente significativa, de pacientes VIH con primeras consultas con médico especialista e ingresos hospitalarios (en los grupos de edad de 50 a 54 y de 55 a 59 años), y asistencia al Servicio de Urgencias del hospital en todos los tramos de edad. Entre los pacientes que utilizaron los servicios sanitarios, se pudo observar cómo la media de asistencia aumentaba con la edad en ambos grupos de población, existiendo una mayor frecuentación de los pacientes VIH en las consultas con el especialista analizadas en global y visitas al Servicio de Urgencias.

Tabla 35. Utilización de servicios sanitarios en varones, de 50 a 64 años, infectados por el VIH y de población general en 2014

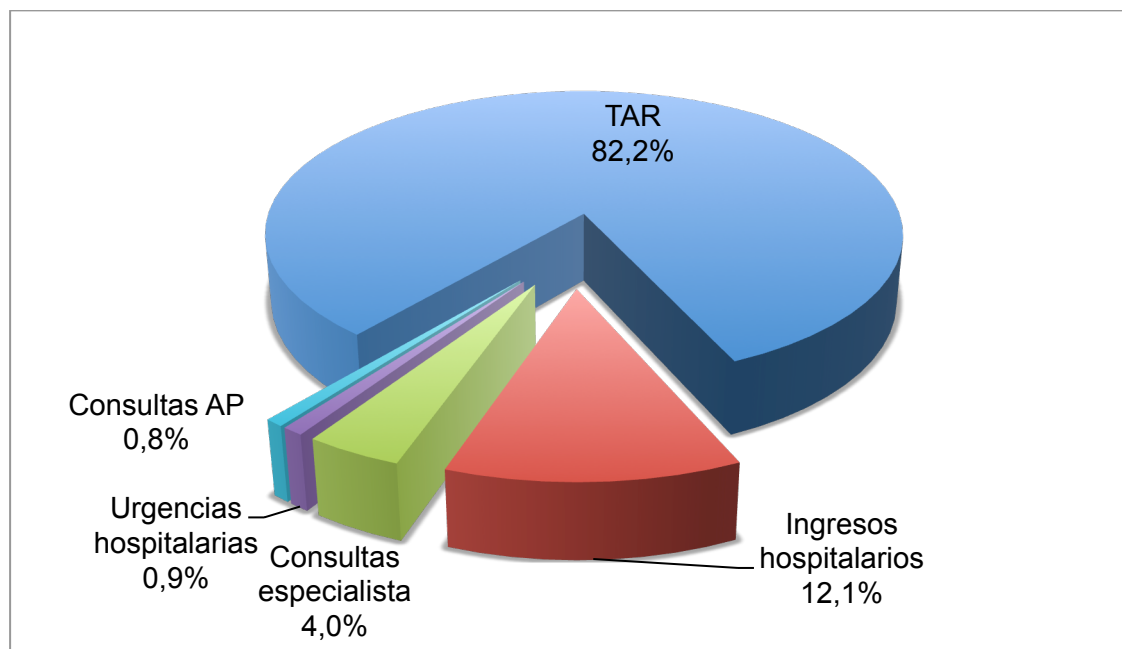
	Varones VIH n=146	Varones de población general n=27.674		Media de asistencia en pacientes que utilizan los servicios sanitarios	
Tipo de asistencia sanitaria	Porcentaje de pacientes		<i>p</i>	Varones VIH	Varones de población general
Médico especialista*:					
- Primeras					
Edad(años) 50-54	38,6%	25,4%	0,002	1,44	1,54
55-59	50,0%	31,9%	0,028	1,38	1,59
60-64	38,5%	36,9%	0,906	1,80	1,66
- Sucesivas					
Edad(años) 50-54	32,7%	34,6%	0,680	3,00	2,74
55-59	56,2%	46,3%	0,262	4,22	2,86
60-64	46,1%	55,9%	0,480	6,83	3,14
- TOTAL					
Edad(años) 50-54	48,5%	43,0%	0,270	3,16	3,12
55-59	68,7%	54,9%	0,117	4,45	3,34
60-64	53,8%	64,9%	0,404	7,14	3,65
Servicios de Urgencias					
Edad(años) 50-54	38,6%	19,6%	0,000	1,41	1,51
55-59	37,5%	21,9%	0,025	2,58	1,56
60-64	46,1%	22,9%	0,047	4,33	1,62
Ingresos hospitalarios					
Edad(años) 50-54	12,9%	6,8%	0,017	1,38	1,36
55-59	21,9%	9,2%	0,013	2,29	1,38
60-64	15,9%	12,9%	0,791	2,00	1,41

* En las consultas con médicos especialistas no se contabilizó las consultas con médicos especialistas en enfermedades infecciosas en la población VIH

3.2.4.3 Evaluación de los costes sanitarios de la población VIH

El coste anual sanitario de esta población VIH, de 199 pacientes de 50 a 64 años, es de 2.028.974€, con una distribución de 82,2% (1.667.097,5€) correspondiente al TAR; 12,1% (245.760,5€) a ingresos hospitalarios; 4,0% (81.798,9€) consultas con especialista (0,8% primeras y 3,2% sucesivas); 0,9% (18.256,9€) visitas a urgencias hospitalarias y 0,8% (16.060,4€) a consultas al médico de atención primaria (Gráfico 10).

Gráfico 10. Distribución del coste sanitario de los 199 pacientes VIH, de 50 a 64 años, en 2014



AP: Atención Primaria; TAR: Tratamiento antirretroviral

La mediana del coste sanitario anual por paciente VIH es de 8.929€, en su mayoría debido al TAR (7.520€). La Tabla 36 muestra los diferentes costes sanitarios, en función de la cifra de linfocitos CD4 de la población VIH. Se observó un aumento total del coste sanitario y un aumento del TAR, con el mayor grado de inmunodepresión de los pacientes.

Tabla 36. Costes sanitarios anuales en la población con infección por VIH, de 50-64 años, en 2014

	Coste (€) n=199	Coste (€) CD4* <200/mL n=7	Coste (€) CD4* 200- 350/mL n=28	Coste (€) CD4* 351- 500/mL n=31	Coste (€) CD4* >500/mL n=132
TAR	7.520 (5.575-10.039)	10.361 (8.649-15.478)	8.343 (6.546-10.501)	8.306 (5.423-10.448)	7.004 (5.400-9.519)
Primera C. especialista	0 (0-131)	131 (0-262)	65 (0-131)	0 (0-131)	0 (0-131)
Sucesiva C. especialista	236 (157-393)	236 (236-393)	341 (177-393)	314 (236-393)	236 (157-393)
C. médico atención primaria	70 (0-140)	105 (0-140)	105 (35-210)	40 (0-105)	70 (0-131)
Visita a urgencias	0 (0-129)	257 (257-386)	64 (0-129)	0 (0-129)	0 (0-129)
Ingresos	0 (0-0)	981 (0-8.830)	0 (0-2.820)	0 (0-0)	0 (0-0)
Suma total costes	8.929 (6.489-11.427)	16.189 (10.597-26.214)	11.008 (7.330-13.385)	9.998 (6.153-11.738)	7.811 (6.422-10.617)

Mediana y rango intercuartílico; C: consulta; TAR: tratamiento antirretroviral; *No datos de 1 paciente que no tiene información sobre cifras de linfocitos CD4

Además, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el coste total del paciente ingresado y del no ingresado (14.441€ vs 8.292€, $p=0.000$), con una mediana del TAR de 8.051€ en los pacientes ingresados respecto a 7.360€ en los no ingresados ($p=0,075$). También existe un mayor coste de los pacientes con cifras de linfocitos $CD4 \leq 350/mL$ respecto aquellos con $CD4 > 350/mL$ al final del estudio (11.059€ vs 8.302€, $p=0,001$).

El principal coste sanitario de estos pacientes fue el tratamiento antirretroviral, por ello, se analizaron los costes de los distintos tipos de TAR y su adherencia (Tabla 37).

Tabla 37. Coste de TAR, número de pacientes y adherencia al TAR, en función del tipo de tratamiento en 2014

	Coste TAR (€) Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	Pacientes % (n)	Pacientes adherentes* % (n)
ITINN+2ITIAN	6.483 (5.096-7.190)	37,2 (74)	87,8 (65)
IP/r+2ITIAN	8.675 (7.774-9.891)	22,6 (45)	61,5 (24)
INI+2ITIAN	11.200 (10.533-11.754)	8,0 (16)	86,7 (13)
IP/r	4.891 (4.556-5.212)	11,1 (22)	72,7 (16)
Otros	10.568 (8.529-17.247)	21,1 (42)	72,5 (29)
Total	7.520 (5.575-10.039)	199	73,4 (147)

*no datos de adherencia en 9 pacientes: 6 pacientes del grupo IP/r+2ITIAN, 1 paciente en el grupo Inhlnt+2ITIAN y en 2 pacientes en el grupo de Otros.

TAR: tratamiento antirretroviral; ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos/nucleótidos; IP: inhibidor de la proteasa; r: ritonavir; INI: inhibidor de la integrasa.

La estimación del coste anual del TAR por paciente, se hizo en función de la adherencia de cada paciente, para que fuera lo más real posible. Se observó una variación desde 6.483€ de mediana por paciente/año con ITINN+2ITIAN, a 11.200€ con INI+2ITIAN.

Por otro lado, se observó una variación del porcentaje de pacientes adherentes en función de la combinación de TAR utilizado, desde un 61,5% en pacientes en IP/r+2ITIAN a 87,8% en aquellos con ITINN+2ITIAN ($p=0,001$) (Tabla 37).

4 DISCUSIÓN

4- DISCUSIÓN

El trabajo presentado se centra en los pacientes de edad avanzada con infección VIH, definida edad avanzada aquella de más de 49 años, población en creciente aumento en los últimos años, debido principalmente al aumento de supervivencia de esta población.

Se describen sus características demográficas, clínicas, TAR y medicación concomitante al TAR. Además, se compara el consumo de medicamentos extrahospitalarios de esta población VIH, con el de población general, así como la utilización de servicios sanitarios. Finalmente, se describe el coste sanitario que suponen los pacientes VIH de edad avanzada.

En este apartado se realizará en primer lugar, una discusión sobre las debilidades y fortalezas metodológicas del presente estudio, para posteriormente analizar y discutir los resultados obtenidos.

4.1 Discusión de la metodología. Debilidades y fortalezas

El estudio se realiza en dos periodos de tiempo, del 1 enero a 31 de diciembre del 2011 y del 1 enero a 31 de diciembre del 2014, en éste último se completaron los análisis con los resultados obtenidos en el 2011. Se aumentó el número de pacientes, de 130 pacientes con infección por VIH en el año 2011 a 222 pacientes en el año 2014, por lo que se pudo ampliar el análisis comparativo de medicación concomitante hecho en varones en el 2011, a realizarlo también en mujeres en el 2014, población minoritaria en todos los estudios de VIH (128).

Al tratarse de un estudio retrospectivo, tiene debilidades asociadas, como la falta de información de alguna variable de los pacientes, entre las que se encuentran las fechas de diagnóstico de la infección o alguna determinación analítica, la posibilidad de realizar un cuestionario de adherencia para adecuarnos a la recomendaciones vigentes de su estimación (27), aunque los datos obtenidos fueron suficientes para realizar el análisis

planteado. Otra limitación es la relacionada con las comorbilidades recogidas, éstas se obtuvieron de la historia clínica electrónica de atención primaria, pero existe una diversidad del registro en la misma entre los profesionales sanitarios, por lo que también se obtuvieron de forma indirecta a través de los medicamentos empleados.

Una limitación común a los estudios de utilización de medicamentos, que tienen como fuente de datos los sistemas de información de consumo farmacéutico, es que se obtienen únicamente los fármacos con receta médica, dejando sin analizar aquellos que no requieren prescripción médica, fármacos indicados dentro del ámbito sanitario privado y plantas medicinales. El uso de plantas medicinales, suplementos o medicación alternativa, es importante y varía del 16 al 95% de los pacientes, en función de lo que se incluya dentro de “medicina alternativa” (119–121). En el estudio no se incluyen los medicamentos de los que no se dispone DDD, como colirios y cremas. No obstante se considera que, dada la cobertura universal del sistema sanitario español, el número de fármacos consumidos sin receta en el sistema público es bajo.

Una fortaleza del estudio, es la disponibilidad de acceso a los fármacos recogidos en las oficinas de farmacia, información más real de la toma de medicación de los pacientes. Esta fuente de información es diferente a otros estudios de revisión de medicamentos, donde utilizan, la historia clínica y/o la entrevista clínica, donde el paciente enumera los medicamentos que toma, con la posibilidad de falta de registro o posibilidad de sesgo por olvido del paciente. Se ha visto cómo existen discrepancias entre lo que el paciente debería tomar, lo que el médico cree que toma y lo que el paciente realmente toma (122–126). O dicho de otra forma, en ocasiones existen diferencias entre los fármacos que constan en la historia clínica (a veces fragmentada entre hospital y atención primaria), los que dice que toma el paciente (posibilidad de olvidos y equívocos) y los que en realidad recoge en las oficinas de farmacia, aunque esto no implica que el paciente cumplimente de forma correcta la medicación, sí que está claro que lo que no recoge en las oficinas de farmacia no se lo

puede tomar. Cada método presenta ventajas e inconvenientes, algunos autores proponen el método de “la bolsa marrón” (“brown bag”), por el que se pide al paciente que traiga a la consulta toda su medicación, de manera que el profesional sanitario pueda comprobar junto con el paciente, todo lo que está tomando, incluyendo plantas medicinales y medicación sin receta (50,93), pero no existe una clara evidencia de cual es el método más adecuado para realizar una correcta revisión del tratamiento.

Otra circunstancia que no se puede evitar ni controlar, es que el paciente retire de la oficina de farmacia más medicación de la prescrita, algo ahora cada vez más difícil debido a la puesta en marcha de la receta electrónica en nuestra comunidad, instaurada en nuestra área III en el año 2013. Ésta permite recoger en las oficinas de farmacia únicamente la medicación prescrita en la receta electrónica y la cantidad en función de la posología en ella detallada.

Al realizarse el estudio durante un año, nos ofrece la posibilidad de cuantificar la utilización de medicamentos, en forma de DDD, para de esta manera poder comparar entre poblaciones. En el análisis quedan reflejados medicamentos de uso en patologías agudas y crónicas, para diferenciarlos en el 2014, se clasificó a los fármacos en función de las DDD consumidas, entendiendo como medicamentos crónicos aquellos consumidos con más de 90DDD/fármaco/paciente/año o más de 180DDD/fármaco/paciente/año, es decir, una utilización de los mismos durante más de 3 o 6 meses (78,115–118).

Se debe tener en cuenta que la DDD es una unidad técnica de medida y que no necesariamente refleja la dosis diaria realmente prescrita o utilizada por el paciente, aunque debería aproximarse a ella. Las discrepancias entre la DDD y la dosis realmente utilizada por la población, pueden hacer que los resultados expresados en DDD sobreestimen o infraestimen el uso real del medicamento. De esta forma, cuando en el estudio se han obtenido consumos de DDD/fármaco/paciente mayores a 365, quiere decir, que las dosis de estos pacientes eran superiores a las consideradas de mantenimiento para la indicación principal de ese medicamento. Un ejemplo que ilustra lo

mencionado sería, amlodipino tiene una DDD de 5mg, su dosis de inicio es 5mg/día pero se puede aumentar a 10mg/día, por lo que los pacientes que tengan prescrito la dosis de 10mg/día, a lo largo de una año, habrán utilizado más de 365 DDD (730DDD con adherencia y recogida de medicación perfecta). Este razonamiento sirve para medicación crónica, pero con el uso de fármacos en procesos agudos, el tener un mayor o menor número de DDD/año, puede indicar o bien que se han prescrito dosis mayores a la indicación principal considerada (como en caso descrito anterior) o bien que ha habido un mayor número de procesos agudos durante el año, por lo que el número de DDD aumenta.

Esta metodología no se ha usado previamente en este grupo de población, pero creemos que puede resultar muy útil para observar diferencias de consumo.

Las poblaciones a comparar (VIH y general) pertenecen a la misma área geográfica y se estudian durante el mismo periodo de tiempo, evitando de esta formas sesgos de selección.

En el 2014, se seleccionó una muestra de la población general para compararla con los pacientes con infección VIH, de tal forma que tuviera la misma distribución por edad y sexo que la población VIH, ya que ambas difieren de forma importante como se muestra en la Tabla 2, esto hizo, que el estudio comparativo fuera más adecuado al realizado en 2011. A diferencia de otros estudios, la comparación de utilización de medicamentos concomitantes al TAR se realizó entre pacientes del mismo sexo, ya que el perfil de uso difiere entre ellos (73,78,79,129).

Los resultados obtenidos en el 2011, respecto al menor porcentaje de pacientes con infección VIH respecto a la población general, que utilizaron subgrupos farmacológicos relacionados con el aparato cardiovascular y puesto que la bibliografía muestra una mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en esta población (54,55,130,131), llevó a modificar el análisis de medicamentos en el siguiente periodo de estudio. En el 2014, se realizó la comparación de medicamentos concomitantes con una muestra de la

población general, más homogénea a la población VIH y se agruparon los fármacos por aparatos o sistemas, para de esta manera analizar su utilización de una forma más global. A pesar de esta variación en el análisis, los resultados principales se repitieron, lo que nos refuerza la idea de la consistencia de los mismos.

En cuanto al análisis de los costes, no se ha tenido en cuenta las analíticas y otras pruebas realizadas, así como los costes del ingreso por GRD (Grupo Relacionado con el Diagnóstico). Esto ha podido ocasionar un leve desvío, pero creemos que sin variación sustancial, vista la importancia del coste del TAR. Además, los costes de los fármacos antirretrovirales, se calcularon con su precio financiado y según la adherencia de cada paciente, lo que hace que el coste total se adecúe más a la realidad. El resto de precios utilizados, se hicieron en base a las tarifas aplicadas a terceros en nuestra área III, todo esto hace, que el coste estimado sea lo más cercano posible a nuestro medio.

4.2 Discusión de los resultados

El análisis y discusión de los resultados versarán sobre los hallazgos más relevantes encontrados en el estudio, abordando las características demográficas y clínicas de la población VIH, para continuar con el tratamiento antirretroviral utilizado en estos pacientes de edad avanzada, utilización de medicamentos concomitantes al TAR y la utilización de los servicios sanitarios y su coste.

4.2.1 Características demográficas y clínicas de la población VIH

Las personas de 50 años o más, constituyen una parte cada vez más importante de la epidemia del VIH. Así, nuestra población de edad avanzada (≥ 50 años) con infección VIH ha aumentado de 19,8% en el año 2011, a 30,6%

en el año 2014, de todos los pacientes en tratamiento antirretroviral del área de referencia. La mayoría tenía entre 50 y 59 años, concretamente un 76,9% en el año 2011 y algo superior en el 2014. Como en prácticamente todos los trabajos en pacientes VIH (132), tres cuartas partes de la población fue masculina.

El porcentaje de pacientes de edad avanzada de nuestro estudio, es algo inferior al observado en la cohorte suiza de pacientes con TAR, donde ya en los años 2008-2009, era de un 31% (59,84). En España, en la Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH, (corte transversal de pacientes VIH en contacto con el Sistema Nacional de Salud), en los años 2011 y 2014, los pacientes en edad avanzada eran un 23,6% y un 36,1% respectivamente; hay que considerar que no todos los participantes de la encuesta recibían TAR, concretamente, un 11,3% en el año 2011 y un 7,7% en el año 2014 (133,134). Estas cifras son algo inferiores a las estimaciones de la CDC, que preveían para el 2015 que un 50% de la población VIH tuviera una edad de 50 años o más.

Parece que en la población inmigrante con infección por VIH, a diferencia de la española, existe una mayor proporción de jóvenes y de mujeres (135), por lo que se podría esperar que en la población del presente estudio, al tener una edad avanzada, hubiera una menor proporción de inmigrantes, pero, sin embargo, resulta ser similar (16,9%), a la obtenida en la encuesta hospitalaria (16,1%) en el año 2011, pero inferior a la cohorte CoRis (2004-2006), donde un 28,4% era inmigrante (133,136).

Más del 65% de los pacientes de edad avanzada del presente trabajo, se diagnosticaron hace más de 10 años y más del 60% están en tratamiento antirretroviral desde hace más de 10 años. El diagnóstico de VIH a la edad de 50 años o más, se realizó en el 31% de los pacientes (en el año 2011), ésta población mostró características relacionadas con la infección, algo diferentes respecto a los diagnosticados a una edad más joven, la principal vía de transmisión fue la sexual (90% vs 60% en los diagnosticados a una edad más temprana) y un mayor porcentaje de pacientes se diagnosticaron con enfermedad avanzada ($CD4 < 200/mL$) (54,3% vs 48,3% en los diagnosticados

a una edad más joven). Estas cifras de retraso de diagnóstico, son similares a otros estudios, a pesar de centrarse éstos en poblaciones con un diagnóstico más reciente (17,137,138).

Existe una relación entre la mayor edad y el retraso de diagnóstico. En el año 2014 en España, un 66,1% de pacientes mayores de 49 años y un 30,5% de la población más joven (20-24años) se diagnosticaron de forma tardía ($<350/\text{mL}$) (7,139). Nuestro estudio muestra una evolución favorable en el tiempo, ya que se observa una ligera disminución en el porcentaje de diagnósticos con enfermedad avanzada en los últimos años, al igual que se observa entre 2003 y 2007, en el análisis de los Sistema de Información de Nuevos Diagnósticos de VIH (SINIVIH) en España o al menos una estabilización de los mismos entre 2009 y 2014 (7,17).

La respuesta inmunoviológica al TAR es buena en la práctica totalidad de los pacientes, siendo la carga viral, en los años 2011 y 2014, inferior a 50 copias/mL en un 90,3% y 91,5% de la población respectivamente y la cifra de linfocitos CD4 $\geq 350/\text{mL}$ en un 73,4% y 82,3% de la población en los mismos años. Como se comprueba en el trabajo, en la actualidad, los tratamientos antirretrovirales son muy eficaces, llegando a más del 90% de los pacientes con carga viral indetectable, algo totalmente inaccesible al inicio de la epidemia del VIH (140).

4.2.2 Características del tratamiento antirretroviral

Las diferencias en el uso de tratamiento antirretroviral en el 2011, entre la población de edad avanzada y la más joven, no fueron relevantes, en cuanto a la utilización de familias de fármacos antirretrovirales o combinaciones de las mismas. Se observó un mayor uso de TAR basados en IP, respecto a la cohorte suiza, donde los TAR más frecuentes en la población mayor fueron los basados en ITINN y en la población más joven, los basados en IP (59,84). La combinación de ITIAN más frecuente en ambas poblaciones de edad de nuestro estudio, fue TDF/FTC, pero se encontró un mayor uso de ABC y algo inferior de TDF en los pacientes mayores. Esta tendencia se siguió

observando en el segundo periodo de estudio, en 2014, donde la frecuencia de uso de ABC en pacientes mayores, aumentó de 26,9% a 32,7% y de TDF disminuyó de 56,9% a 38,7%.

Una de las toxicidades asociadas al uso acumulado de tenofovir disoproxil fumarato, es la caída del filtrado glomerular y evolución a enfermedad renal crónica (141–145). Este puede ser uno de los motivos por los que se tiende a un menor uso de TDF en población mayor, ya que la edad avanzada se relaciona con una prevalencia más alta de insuficiencia renal crónica, por lo que el uso de TDF debe seguirse con una vigilancia estrecha de los parámetros de función renal en estos pacientes (18).

Cualquier TAR se asocia con una pérdida de masa ósea, sobre todo en el primer año, con recuperación parcial posterior (146). Esta posible reacción adversa (RAM) debe contemplarse en pacientes mayores y mujeres postmenopáusicas (18), además la incidencia de fracturas por fragilidad está aumentada en la población con infección por el VIH y éstas son más frecuentes a mayor edad (147,148). Así, otro condicionante del menor uso de TDF en pacientes mayores puede ser su efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO) (149,150). Un estudio que comparó el efecto a largo plazo de ABC/3TC vs TDF/FTC, observó una disminución mayor de la DMO con TDF/FTC (151).

En el 2014, el porcentaje de pacientes que tenían como parte de su tratamiento ITINN o IP no varió de forma importante respecto al periodo anterior, año 2011. Sin embargo, se observó un aumento en la utilización de INI, un 3,8% de los pacientes con 50 años o más estuvieron en tratamiento con raltegravir en 2011 y ascendió a un 19,6% de los pacientes entre 50 y 64 años en el 2014. Los INI ha sido la última familia de medicamentos antirretrovirales comercializada, se trata de fármacos con pocos efectos adversos y bajo riesgo de interacciones, por lo que su uso facilita el manejo en pacientes polimedicados (152,153).

En cuanto a la combinación de familias de medicamentos antirretrovirales en los dos periodos de estudio, 2011 y 2014, se observó una disminución del uso de ITINN+2ITIAN (de 43,1% a 37,2%), disminución de uso

de IP/r+2ITIAN (de 43,1% a 22,6%), un aumento de la monoterapia con IP/r (de 5,4% a 11,1%) y un aumento de otras combinaciones (de 8,5% a 29,1%).

La opción de considerar el cambio a monoterapia, se plantea con el objetivo de evitar efectos adversos y toxicidad a los fármacos acompañantes, además de simplificar el TAR, estrategia recogida en otros trabajos (154–156). Este cambio es factible, siempre y cuando los pacientes cumplan unos criterios concretos como, carga viral indetectable durante al menos 6 meses, no mutaciones de resistencias a IP y buena adherencia al TAR (157). Aunque en nuestro trabajo no se analizó el motivo concreto del cambio a monoterapia, sí que conocemos que durante el periodo de estudio del 2014, un 50% de los cambios de TAR fueron debidos a toxicidad (de forma proactiva o reactiva) y un 19% a simplificación.

El grupo de “otras combinaciones” también ascendió notablemente del 2011 al 2014, esto puede deberse a que cada vez las combinaciones de fármacos antirretrovirales son más variadas y se alejan de las clásicas combinaciones de inicio de TAR recomendadas en las guías de tratamiento (14,22,158), a esto se une la circunstancia de que, una vez el paciente alcanzada la supresión virológica mantenida, se individualiza el TAR de acuerdo a las características y preferencias del paciente (14,159).

El porcentaje de pacientes adherentes ($\geq 90\%$) de la población de edad avanzada del estudio fue, 77,8% en el año 2011 y 73,4% en el 2014, similar a otros trabajos (160) y superior a la media de 62%, obtenida en un metanálisis que sintetizó ochenta y cuatro estudios observacionales de veinte países, y adherencia también superior al 55% observado en otro metanálisis de estudios españoles (43,161). Aunque estos grados de adherencia, varían enormemente entre los estudios, en función del tipo de población que lo integran y la metodología utilizada en su evaluación. El estudio ARPAS (Adherencia, Satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en paciente infectados por el VIH con TAR en España), constató diferencias en el grado de adherencia obtenido, en función de la metodología empleada, con cifras más elevadas de pacientes adherentes cuando se utilizó registros de dispensación,

que cuando se realizó con el cuestionario SMAQ, por ello recomiendan utilizarlos de forma conjunta. Con la metodología combinada (simultáneamente adherentes con cuestionario SMAQ y registro de dispensación >95%) consideraron un 49,1% de los pacientes buen adherentes y cuando sólo tuvieron en cuenta el registro de dispensaciones, obtuvieron una media de grado de adherencia del $91\pm 40\%$ (27,44).

Al realizar estas comparaciones del grado de adherencia entre diferentes trabajos, hemos de tener en cuenta que nuestra población tiene más de 49 años y las poblaciones de los estudios mencionados son mayores de 18 años.

Habitualmente se ha relacionado en pacientes VIH, el tener una mayor edad con una mejor grado de adherencia (28), aunque diversos autores están poniendo de manifiesto, la implicación que puede llegar a tener el envejecimiento, debido a los trastornos neurocognitivos asociados, con la adherencia al TAR en esta población (30–34).

En nuestro estudio se obtuvo una mayor adherencia en el 2014, en los pacientes en tratamiento con ITINN+2ITIAN respecto a otras alternativas, esto se puede explicar porque es una combinación que requiere una única administración diaria y existe comercializada una especialidad en comprimido único, hechos asociados a una mejor grado de adherencia (44,160,162).

4.2.3 Utilización de medicamentos concomitantes

La utilización de medicamentos concomitantes al TAR, es decir, aquellos fármacos dispensados por receta médica en oficinas de farmacia, se analizaron en dos periodos de tiempo, de un año cada uno. Se ha de tener en cuenta, que son medicamentos que se han utilizado durante un año y no necesariamente han tenido que utilizarse de forma simultánea. Este registro de medicación durante un año, permitió reflejar tanto el uso de medicamentos para procesos agudos como para situaciones crónicas.

En cuanto al uso de al menos un medicamento no antirretroviral en los pacientes con infección por VIH de edad avanzada, durante el 2011, se obtuvo

una cifra similar (82,2%) al estudio de Marzolini (84), (82%) y algo inferiores al de Tseng (86) (96%), ambos trabajos también centrados en población VIH de edad avanzada, sin embargo, hemos de resaltar, que la metodología de la recogida de información sobre la medicación utilizada es diferente.

Puesto que el perfil de consumo de medicamentos es distinto entre hombres y mujeres, nuestro análisis se realizó entre pacientes del mismo sexo. Se observó cómo un mayor porcentaje de mujeres, consumieron al menos un fármaco en el año 2014 (84,9% mujeres vs 80,1% varones en población VIH y 80,1% mujeres vs 70,7% varones de población general), al igual que se observa en otros trabajos (163). Esto mismo se encontró con el consumo de polifarmacia al año (47,2% en mujeres y 43,8% en varones VIH vs 40,4% en mujeres y 27,8% en varones de población general), cifras en población VIH similares a las encontradas en la literatura (35,68,85). Esta proporción disminuyó, si sólo tenemos en cuenta la polifarmacia de medicamentos considerados en este estudio como crónicos (>90DDD/año, >180DDD/año).

A pesar de no contabilizar los fármacos antirretrovirales de los pacientes VIH en este análisis, el número de medicamentos concomitantes de éstos, siempre fue superior al de la población general, tanto en hombres como en mujeres, tanto con fármacos con más de 1DDD, como con aquellos con más de 90 o 180 DDD/paciente/año (163). De esta forma, el número de medicamentos totales en pacientes VIH (TAR + no-TAR), aumentaría notablemente respecto a lo que aquí se muestra (164).

Se estudió en el año 2011, la medicación concomitante de la población VIH con 50 o más años, según la clasificación ATC de la OMS, hasta el segundo nivel de subgrupo terapéutico (112) y se calculó las DDD anuales de cada fármaco al nivel enunciado, para de esta forma conocer la cantidad de medicamento consumido. En la evaluación del análisis, se observaron dos grupos de medicamentos:

a) Fármacos utilizados a demanda o de forma limitada en el tiempo (tratamientos agudos): analgésicos, antiinflamatorios, preparados para la tos y

resfriado, antibióticos, utilizados por un alto porcentaje de pacientes (44%, 39%, 30% y 44%, respectivamente), pero con un consumo muy pequeño (medianas de 14, 40, 24 y 34 DDD/paciente/año)

b) Fármacos utilizados de forma crónica: medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, antidiabéticos orales, hipolipemiantes, antitrombóticos y bloqueantes de canales de calcio, consumidos una mediana de 367, 315, 280, 276 y 270 DDD/paciente/año, por un porcentaje de pacientes 22%, 9%, 26%, 14%, 6% respectivamente.

En el primer periodo del estudio, se observó una mayor porcentaje de varones con infección VIH respecto a la población general, que fueron tratados a lo largo del año con, antibióticos, antiepilépticos, psicofármacos y fármacos para EPOC. Estos resultados se confirmaron en el segundo periodo, 2014, ampliándose a antiácidos, beta bloqueantes, analgésicos, psicoanalépticos y antihistamínicos, probablemente debido al aumento de la población VIH del estudio, de 72 varones a 146.

El estudio en mujeres se realizó en el 2014, donde se obtuvo un mayor porcentaje de mujeres VIH en tratamiento con psicoanalépticos que en la población general, en el resto de subgrupos de medicamentos se obtuvo un perfil similar al de varones, pero sin hallarse diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de mujeres con infección VIH del estudio (n=53).

La mediana de días con medicamentos en pacientes tratados, basado en DDDs, en los dos periodos de estudio, fue mayor en varones VIH respecto a varones de la población general, en cuanto al consumo de antibióticos y psicofármacos, estas diferencias se ampliaron en el 2014 a otros subgrupos de medicamentos, antitrombóticos, analgésicos y agentes modificadores de lípidos. En la comparación entre mujeres, hubo un mayor número de días consumidos en pacientes VIH de fármacos relacionados con la acidez, agentes modificadores de lípidos y psicofármacos respecto a las mujeres de población general.

De estos resultados, cabe destacar, el mayor porcentaje de pacientes VIH que utilizaron antibióticos, psicofármacos y psicoanalépticos, como los

antidepresivos. La población VIH llegó a consumir, el doble de cantidad de medicamentos psicolépticos que la población general que también consumió este tipo de fármacos. Esta familia de medicación incluye fármacos para el tratamiento de la esquizofrenia, para el trastorno bipolar, ansiolíticos, sedantes e hipnóticos como las benzodiacepinas. Estos resultados son acordes con la mayor prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas (demencia, depresión, abusos de sustancias) en la población VIH de edad avanzada respecto a la población general (46,165–169).

Cuando se analizó el consumo de medicamentos globalmente, por grupos, se observó un mayor porcentaje de pacientes VIH que utilizaron analgésicos, antiinfecciosos, medicamentos para el aparato digestivo, respiratorio y SNC, que en la población general, siendo estadísticamente significativo en la comparación entre varones, es decir, en todos los grupos de medicamentos, salvo para el aparato cardiovascular. La comparación entre mujeres siguió el mismo patrón, pero sin diferencias estadísticas, probablemente debido al bajo número de mujeres VIH (n=53). Como en otros trabajos realizados, esto refleja, que la población de edad avanzada con infección por VIH está polimedicada, con un aumento de tratamiento con fármacos para diferentes patologías (64,84,85,170).

Entre los resultados esperados figuraba, la mayor utilización de los medicamentos cardiovasculares por la población VIH, ya que la literatura muestra, cómo ésta población VIH de edad avanzada, tiene mayor comorbilidad CV que la no infectada (54,55,130,131). Sin embargo, en los dos periodos analizados, existió un menor porcentaje de pacientes VIH que consumieron este tipo de medicamentos en relación a la población general. Así mismo, tomando como referencia otras investigaciones en pacientes VIH mayores de 49 años, el porcentaje de nuestra población que usó fármacos CV fue menos frecuente que en ellas (39% en varones y 34% en mujeres de nuestro estudio, vs 53%-65%) (84,86).

No tenemos información clínica completa de los pacientes analizados, por lo que no podemos explicar con exactitud el motivo del menor uso de

medicación CV en la población VIH, pero algunas de las explicaciones podrían ser, un infradiagnóstico de enfermedades CV en estos pacientes y/o un menor tratamiento de profilaxis primaria y/o secundaria cardiovascular. Está descrito cómo sólo, 1 de cada 5 pacientes VIH candidatos a recibir ácido acetilsalicílico para profilaxis primaria CV, están en tratamiento (171), también, una menor proporción de pacientes VIH reciben esta profilaxis respecto a la población no infectada (172). Además, se ha comprobado cómo, un menor porcentaje de pacientes VIH respecto a población no infectada, reciben agentes modificadores de lípidos, tengan o no enfermedad cardiovascular (173).

La historia clínica electrónica de atención primaria de nuestra área, tiene automatizada la evaluación de los indicadores de riesgo cardiovascular, por lo que facilita la tarea de identificación de pacientes y candidatos a recibir tratamiento profiláctico cardiovascular, esto apoyaría la idea de un mayor uso de estos fármacos en la población general.

La infección por VIH, se asocia a un aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio, de insuficiencia cardíaca y de accidente cerebrovascular isquémico (130,174,175) y aunque la mortalidad de pacientes VIH ha disminuido en la última década, la asociada a origen cardiovascular ha aumentado en los últimos años (176).

La población VIH de edad avanzada, es más susceptible al daño cardiovascular y nuestra población, probablemente esté infratratada en base a los resultados aquí mostrados.

La mediana de días con los grupos de medicamentos en pacientes tratados, basado en DDDs, fue mayor en los varones VIH para antiinfecciosos y SNC y en mujeres VIH para fármacos del aparato respiratorio, digestivo y SNC, en relación a la población general. De forma consistente, el mayor consumo de medicamentos para el SNC se mantiene a lo largo de todo el estudio, concretamente, las medianas de DDD del SNC consumidas por los pacientes VIH al año, se duplicaron respecto a la población general, (238 vs 120 en varones y 471 vs 140 en mujeres). Esto nos indica que, se utilizaron estos medicamentos a dosis más altas o durante más tiempo que en la población general.

Como ya se ha comentado, son resultados acordes con la mayor prevalencia de alteraciones psiquiátricas de esta población respecto a la población general (46,165–169).

Otro de los grupos de medicamentos, que persistentemente se utilizó por un mayor porcentaje de pacientes VIH respecto a la población general y durante más tiempo, debido al uso de dosis más altas o a un mayor número de episodios durante el año a estudio, fue el de antiifecciosos, fundamentalmente por el grupo J01-antibióticos. El porcentaje de consumo en las mujeres fue superior al de los varones y el patrón de consumo fue parecido al descrito en otros trabajos (177,178), siendo el antibiótico consumido por un mayor porcentaje de pacientes la amoxicilina-clavulánico. Nuestra población general, tuvo un menor porcentaje de uso de antibióticos (26,6%) que el obtenido en el trabajo de Lallana et al (34%) (177), estudio del consumo de antibióticos en Aragón, sin embargo, éste fue menor que el obtenido en la población VIH de nuestro estudio (47,2%).

El mayor consumo de antibióticos de la población VIH respecto a la población general, fue debido fundamentalmente al mayor porcentaje de pacientes tratados con trimetropim/sulfametoxazol, azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino y en mayor cantidad, basado en DDD, con sulfamidas y macrólidos.

El cotrimoxazol en la población VIH, se utiliza sobre todo como profilaxis primaria frente a *Pneumocystis jirovecii*, indicado en pacientes con linfocitos CD4 inferiores a 200 cél/mL o candidiasis orofaríngea previa o aquellos con un porcentaje de linfocitos CD4 <14% o una enfermedad previa definitoria de sida, ésta profilaxis puede suspenderse si tras el inicio del TAR, la cifra de linfocitos CD4 sube por encima de 200 cels/ml durante al menos 3 meses (179). También está indicado el uso de cotrimoxazol, en profilaxis secundaria en pacientes con neumonía por *Pneumocystis jirovecii* previa. Además, se recomienda su uso en profilaxis primaria frente a *Toxoplasma gondii*, para los pacientes con IgG anti-*Toxoplasma*+ y linfocitos CD4 inferiores a 100cel/mL (179).

Por lo que el mayor porcentaje de pacientes VIH con cotrimoxazol y un mayor número de DDD frente a la población general, pudo ser debido a la profilaxis de estos pacientes.

El mayor porcentaje de utilización de azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino en los pacientes VIH, puede explicarse por un mayor uso empírico y/o un inicio más temprano que en la población general, debido a la condición de inmunosupresión de la infección, a pesar de buenas cifras de linfocitos CD4. Estos antibióticos son de primera elección en infecciones respiratorias, muy frecuentes en el ámbito de atención primaria.

A todo esto se suma la probabilidad de uso de antibióticos dispensados en las oficinas de farmacia sin prescripción médica y que por tanto, no están recogidos en este análisis (180).

4.2.4 Utilización de servicios y costes sanitarios

De la población VIH de 50 a 64 años de edad en el año 2014, se realizó un análisis de la utilización de servicios sanitarios y coste. Se comparó la utilización de servicios sanitarios con población general, por sexo y tramos de edad de 5 años: 50-54, 55-59 y 60-64 años, al tener una distribución de edad y sexo diferente entre ambas poblaciones.

Un 71,9% de los pacientes VIH de edad avanzada, acudieron en al menos una ocasión, al médico de atención primaria y acudieron una mediana de 4 veces a la consulta de un especialista, algo inferior a lo encontrado en pacientes de todas las edades en Estados Unidos en el año 2002, 5,66 (100). En general, utilizaron en 7 ocasiones, recursos sanitarios, de mediana por paciente y año (IQR: 4-10), esto incluye, consultas AP, consultas médicos especialistas, visitas al Servicio de Urgencias e ingresos hospitalarios. Hubo 45 ingresos y 76 visitas a urgencias, cifras inferiores al estudio de Velasco et al (107), realizado en el 2002 en España. Sin embargo, el porcentaje de pacientes ingresados en nuestro trabajo, 13,6%, fue superior al de Oliva et al (105), 4,2%, estudio multicéntrico realizado en Canarias, con pacientes mayores de 18 años, en el año 2003.

Una alta utilización de urgencias hospitalarias, se asoció en un estudio canadiense de pacientes usuarios de drogas vía parenteral, con el acceso limitado a servicios sanitarios, algo que no se da en nuestro país, dado la cobertura universal de que disponemos y también se asoció a pacientes sin domicilio fijo (181).

Los predictores de tener un ingreso hospitalario en la población VIH fueron, la mayor utilización de otros servicios sanitarios y una menor cifra de CD4, lo que puede sugerir una mayor frecuencia de problemas de salud. Esto se ha observado en otros trabajos, donde se relacionó una mayor tasa de ingresos, en pacientes inmunodeprimidos y también en mujeres, usuarios de drogas y mayores de 49 años (100). Se asoció tener un ingreso más temprano, en los pacientes sin comorbilidades con un cuidado inadecuado del VIH, definido como falta de revisiones en consultas de Enfermedades Infecciosas (182).

En cuanto a la evaluación de la asistencia a consultas con médicos especialistas, además del Servicio de Enfermedades Infecciosas, el mayor número de consultas fue en los Servicios de Oncología, Oftalmología y Neurología, resultados diferentes a lo obtenido en otro estudio español realizado en el 2002 (107), donde las consultas más frecuentes fueron Digestivo, Cirugía General, Obstetricia y Dermatología. Quizá por los 12 años de diferencia entre los dos estudios o porque el estudio mencionado incluía a pacientes VIH mayores de 18 años frente al nuestro, entre 50 y 64 años.

Sin embargo, merece la pena destacar, que Cardiología, Cirugía General, Dermatología, Endocrinología, Ginecología, Neurología, Oftalmología y Traumatología fueron los servicios que más pacientes VIH de edad avanzada atendieron. Esto podría deberse a las comorbilidades concomitantes, vasculares, hipertensión arterial, diabetes mellitus o fracturas traumatológicas/osteoporosis descritas en este tipo de población (54,55). Además en Cardiología, fue donde más pacientes ingresaron, después de Enfermedades Infecciosas.

En este tipo de población, se ha descrito también con alta frecuencia, otras comorbilidades como, insuficiencia renal, hepática, pulmonar y

neoplasias no SIDA (18,55), sin embargo, las consultas médicas que tratan estas patologías no fueron frecuentes en esta población, quizá porque el deterioro en estos pacientes no era tan avanzado, como se puede apreciar en la Tabla 11 de resultados o porque los médicos de Enfermedades Infecciosas no sólo realizan un control sobre el VIH, sino también sobre las patologías concomitantes más frecuentes.

Se realizó la comparación del uso de servicios sanitarios de la población VIH con la población general, ya que ante una mayor comorbilidad de la población VIH, se esperaba que existiera una mayor utilización de recursos sanitarios, hallazgo no evaluado hasta la fecha. Otros autores, han analizado la utilización de los servicios sanitarios en la población VIH de nuestro entorno (105,107), o comparaciones entre distintas poblaciones VIH (94), o han seguido su evolución en el tiempo (100), pero no se ha analizado las posibles diferencias entre la población con infección VIH y la general.

En la comparación entre consultas con médicos especialistas, en la población con infección VIH no se tuvieron en cuenta las del Servicio de Enfermedades Infecciosas, ya que éstos son los responsables del control y tratamiento de estos pacientes de forma rutinaria, con una frecuencia de consultas de 2 a 3 veces al año, de esta forma, no se podría detectar la influencia de las comorbilidades de esta población sobre el uso de la asistencia sanitaria. La comparación se realizó entre grupos de la misma edad y sexo, aunque finalmente la comparación entre las mujeres no se ha expuesto en este trabajo, dado el bajo número de las mismas.

Las principales diferencias fueron la mayor frecuencia de asistencia de la población VIH al Servicio de Urgencias en todos los tramos de edad estudiados y un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios y primeras consultas con el especialista, para los grupos de 50 a 54 y de 55 a 59 años de la población VIH.

En el presente trabajo no se ha analizado el motivo de los ingresos hospitalarios, ni el motivo de las visitas a urgencias, por tanto no podemos extraer conclusiones de si esta diferencia es debida a complicaciones o

eventos relacionados con la propia infección o a comorbilidades u otras circunstancias no directamente relacionadas con la infección VIH.

En relación al uso de consultas con médicos especialistas, cada vez más en nuestro medio los médicos de Enfermedades Infecciosas han incluido en el control habitual del paciente, una visión global del mismo, sobre todo en lo que se refiere a las comorbilidades más habituales, siguiendo las recomendaciones y guías de práctica clínica de las patologías más frecuentes (18,143,183–185), lo que podría explicar una menor derivación a consultas de otras especialidades médicas.

La frecuentación a consultas de médicos especialistas y a urgencias aumenta con la edad, sobre todo en el grupo VIH, teniendo la población de 60 a 64 años, una media al año de 7,1 consultas con especialistas y de 4,3 visitas a urgencias, siendo en la población general 3,6 y 1,6 respectivamente.

El resultado de la mediana del coste sanitario anual por paciente VIH fue de 8.929€, algo superior al estudio en Canarias de Oliva et al (105), 8.231€, en ambos, el principal coste se debió al TAR, si bien, hemos de considerar que el estudio canario se realizó en 2003 frente al nuestro en el 2014, y con pacientes de edades superiores a 18 años, frente al nuestro entre 50 y 64 años.

El coste debido al TAR, se estimó según la adherencia real de cada paciente (186), esto ocasiona un menor coste que si se hubiese considerado una adherencia del 100%, ya que el porcentaje de pacientes adherentes era del 73,4%, pero de esta forma, la estimación se aproxima más a la realidad.

El coste sanitario medio por paciente VIH en tratamiento antirretroviral, como en otros estudios recientes, es en su mayoría debido a dicho tratamiento (75%-82%) (93,94,106). Estas cifras han variado respecto a años previos, donde, del porcentaje total del gasto, el debido al TAR era menor y el de ingresos hospitalarios superior al actual (107,187,188). Este cambio, es debido fundamentalmente a un mejor control de la enfermedad, con una menor prevalencia de infecciones oportunistas, que ocasionan un menor número de ingresos (94,95). Como era de esperar, la población VIH de nuestro estudio,

que sufrió al menos un ingreso hospitalario, tuvo un coste medio significativamente mayor que aquellos que no ingresaron, pero esto, no sólo fue debido al propio ingreso, sino que además, el coste de su TAR también fue más elevado.

Los costes sanitarios globales en pacientes con inmunosupresión severa, duplicaron a aquellos con mejor situación inmunológica, debido tanto a un mayor coste de ingresos hospitalarios, como a un mayor coste del TAR, así se describe también en el estudio de Oliva et al (105). El tratamiento antirretroviral de la población inmunodeprimida generó un mayor gasto, debido a que los medicamentos que lo integraban eran terapias con un mayor número de fármacos, que generalmente incluían inhibidores de la proteasa e inhibidores de la integrasa, de mayor coste. Esta relación de inmunodepresión y mayor coste económico, es una constante que se encuentra de forma continua en la literatura (102,104–106,188).

4.3 Implicaciones de los resultados para la práctica clínica y líneas de investigación futuras

4.3.1 Implicaciones de los resultados para la práctica clínica

Nuestros resultados ponen de manifiesto varios aspectos relevantes a tener en cuenta en la práctica clínica, que se comentan a continuación.

En primer lugar y pese a haber pasado más de 30 años de los primeros casos conocidos de SIDA, sigue observándose, en nuestro entorno, un retraso en el diagnóstico de la infección por VIH, pese a ser el TAR de acceso universal en España. En nuestro estudio, más de la mitad de pacientes fueron diagnosticados de forma tardía, esto nos conduce a reforzar los programas de prevención y diagnóstico del VIH. El retraso de diagnóstico es una “oportunidad perdida”, tanto desde el punto de vista individual (peor pronóstico), como colectivo (transmisión) e incluso económico (el diagnóstico tardío requiere un mayor coste).

Dada la eficacia de los tratamientos antirretrovirales actuales, en los pacientes del estudio más del 90% tenían CVP inferior a 50 copias/mL y más de tres cuartas partes cifras de linfocitos CD4 superiores a 350/mL. Dada la variabilidad de fármacos antirretrovirales y sus combinaciones, la elección del TAR para un paciente, se realiza de forma individualizada, intentando evitar toxicidades tanto inmediatas como a largo plazo, valorando las comorbilidades presentes y medicaciones concomitantes, es decir, ya no sólo se tiene en cuenta la situación inmunoviológica, sino que se valoran una serie de circunstancias acompañantes. Como se ha observado en la población VIH de edad avanzada del estudio, la utilización de TDF ha disminuido por sus posibles futuras toxicidades que se sumaban a aquellas propias de la edad.

Estudios como el de Maher et al (75) muestran como la polifarmacia está asociada a resultados clínicos negativos, además de la aparición de reacciones adversas, interacciones, uso de fármacos inadecuados y empeoramiento o aparición de factores como la malnutrición, empeoramiento funcional, caídas, fracturas y hospitalizaciones, esta problemática es más importante aún si cabe, en el paciente de mayor edad (71,189).

En el ámbito del paciente VIH, esta situación está generando una creciente preocupación que irá aumentando en los próximos años, por lo que debemos poner en común nuestros resultados para compartirlos y generar más conocimiento sobre este tema (Anexos III y IV). En el presente trabajo, hemos podido observar como el número de medicamentos utilizados en la población VIH de edad avanzada es mayor que en la población general de la misma edad y sexo, esto nos lleva a recomendar realizar una revisión de toda la medicación prescrita, al menos cada 6 meses en estos pacientes, introducir estrategias de optimización de la prescripción, y reducción de la complejidad farmacoterapéutica, evitando en la medida de lo posible la polifarmacia, mediante una metodología secuencial y estructurada (18).

Este aumento de uso de medicamentos en la población VIH de edad avanzada, lo hemos observado repetidamente con el uso de antibióticos y fármacos para el SNC, utilizados en mayor porcentaje en pacientes VIH y en

mayor cantidad que en la población general. El mayor uso de azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino en la población VIH, no lo hemos relacionado con ningún tratamiento específico para estos pacientes, algo que ocurre con el cotrimoxazol, por lo que es adecuado reforzar la idea del uso prudente de antibióticos en estos pacientes.

Sin embargo, el porcentaje de pacientes VIH que ha utilizado fármacos para el sistema cardiovascular, ha sido menor que en la población general, lo que nos lleva a analizar en detalle esta situación en futuros estudios. Aunque, si extrapolamos lo observado en otros trabajos, podemos pensar en un infradiagnóstico en la población VIH, con una menor profilaxis primaria y/o secundaria en pacientes VIH con riesgo cardiovascular. Por lo que es importante tener en consideración las recomendaciones de GEAM (grupo de estudio sobre alteraciones metabólicas), SPNS, y GeSIDA, sobre alteraciones metabólicas en pacientes con infección por el VIH (183): “La identificación de los pacientes con elevado riesgo de sufrir un evento cardiovascular es esencial para la adopción de medidas preventivas y debería formar parte de la evaluación clínica ordinaria de los pacientes con infección por el VIH, especialmente de los que reciben TAR. En esencia, se trata de estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible y de actuar sobre los factores de riesgo cardiovasculares modificables, con mayor o menor intensidad dependiendo del riesgo estimado”. Todo esto, más aplicable aún, en pacientes VIH mayores de 50 años, que tienen mayor riesgo cardiovascular que los coetáneos sin el VIH.

En relación al uso de servicios sanitarios y sus gastos asociados, se ha obtenido un mayor coste global en los pacientes inmunodeprimidos, no sólo por un incremento de la frecuencia de ingresos hospitalarios, sino también por unos TAR de mayor coste. Por lo tanto, si se realiza un diagnóstico temprano y no se llega al deterioro del sistema inmune, los recursos sanitarios a utilizar y consecuentemente su coste será menor.

Por otro lado, el principal coste de los pacientes VIH es su tratamiento antirretroviral, por lo que dada la cantidad de combinaciones antirretrovirales

efectivas, siempre que se pueda, se debería optar por el TAR más costo-efectivo para una mayor sostenibilidad del sistema sanitario.

4.3.2 Líneas de investigación futuras

Dado el incremento de esta población VIH de edad avanzada, las posibles líneas de investigación a continuar son múltiples, una de ellas es el estudio de la adherencia y su asociación con la edad, ya que existirán otros factores, como el deterioro cognitivo y el aumento de la polifarmacia que irán aumentando con la edad y pueden interferir en el grado de adherencia.

Otro aspecto a tener en cuenta para futuros estudios en este grupo de pacientes es el control más exhaustivo de las comorbilidades y factores de riesgo asociados, guiado por criterios diagnóstico preestablecidos junto con una valoración integral del tratamiento del paciente, en cuanto al uso de medicación potencialmente inapropiada y medicinas alternativas.

A pesar de la importancia que está cobrando la polifarmacia, hasta la fecha no existen datos de cohortes españolas de polifarmacia en pacientes VIH. Por esto, desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, se va a impulsar un estudio observacional, transversal y multicéntrico, para describir la prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH en tratamiento antirretroviral y seguimiento farmacoterapéutico en consultas externas de Farmacia de hospitales de toda España. Entre sus objetivos se encuentran, analizar los factores asociados a la polifarmacia, identificar la prevalencia de interacciones, analizar la adherencia asociada a la polifarmacia, analizar la complejidad farmacoterapéutica de estos pacientes y describir la medicación concomitante más frecuentemente prescrita.

5 CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de personas VIH de edad avanzada está en aumento, debido a la buena respuesta al tratamiento antirretroviral y al incremento de nuevos diagnósticos en esta edad.
2. De la evolución del perfil de fármacos antirretrovirales utilizados por esta población, del 2011 al 2014, destaca un mayor uso de fármacos inhibidores de la integrasa y de otras combinaciones alternativas a la triple terapia y un menor uso de tenofovir.
3. No existen diferencias relevantes entre el tratamiento antirretroviral prescrito en la población VIH de edad avanzada y la más joven, aunque se observa una tendencia a un mayor uso de abacavir en detrimento de tenofovir en la población mayor.
4. Los pacientes VIH de edad avanzada consumen mayor número de medicamentos concomitantes al TAR que la población general y las mujeres mayor número de medicamentos que los varones.
5. Comparado con la población general, existe un mayor porcentaje de varones VIH que utilizan agentes antiinfecciosos, analgésicos, medicamentos para el aparato digestivo, respiratorio y SNC y un menor porcentaje que utilizan medicamentos para el aparato cardiovascular, resultado a destacar por la mayor comorbilidad cardiovascular de la población VIH descrita en algunos estudios.
6. La propia infección VIH no parece explicar el mayor porcentaje de varones que consumen azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino y mayor cantidad de macrólidos respecto a la población general, por lo que es recomendable insistir en el uso prudente de antibióticos en esta población.
7. La utilización de recursos sanitarios es mayor en los varones VIH que en la población general, respecto a las primeras consultas con especialista, urgencias e ingresos hospitalarios. Los predictores de tener un ingreso hospitalario en la población VIH son, la mayor utilización de otros servicios sanitarios y una menor cifra de CD4.

8. El principal coste sanitario de los pacientes VIH son los fármacos antirretrovirales, siendo mayor en los pacientes con inmunosupresión severa y los que presentan algún ingreso hospitalario.
9. Es necesario realizar un esfuerzo para diagnosticar de forma precoz la infección por VIH, reforzar la adherencia al TAR y revisar de forma sistemática factores de riesgo cardiovascular y medicación concomitante, para atender de una forma más integral y adecuada a estos pacientes.

6 BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):216–26
2. Delgado R. Características virológicas del VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(1):58–65
3. Alcamí J, Joseph Munné J, Ángeles Muñoz-Fernández M, Esteban M. Situación actual en el desarrollo de una vacuna preventiva frente al VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:Supl 2:5–14
4. ONUSIDA. El sida en cifras 2015 [Internet]. 2015;1-12. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015
5. UNAIDS. HIV and Aging. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013 [Internet]. 2013; Disponible en: http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaids_publication/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en.pdf
6. World Health Organisation (WHO). HIV/AIDS Surveillance in Europe 2014 [Internet]. 2014. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1217
7. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia epidemiológica Del VIH y Sida en España. Actualización 30 de junio de 2015. [Internet]. 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2015.pdf
8. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Mortalidad por VIH/SIDA en España. Año 2013. Evolución 1981-2013 [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH2013.pdf>
9. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Informe de evaluación. Plan multisectorial de VIH-SIDA. 2008-2012. Actualización a

- Diciembre de 2013 con datos epidemiológicos de 2012 [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/informeEvaluacion30Agosto2013.pdf>
10. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Informe nacional sobre los progresos realizados en la aplicación del UNGASS. España 2013 [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//ESP_narrative_report_2014.pdf
 11. Dirección General de Salud Pública, Calidad e innovación. Plan Estratégico de Prevención y Control de la infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual 2013-2016. [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PlanEstrategico2013_2016.pdf
 12. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A Van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*; 2015;15(7):810–8
 13. Dirección General de Salud Pública. Sección de Vigilancia Epidemiológica. Sistema de información de nuevos diagnósticos de infección por VIH en Aragón. Registro de casos de Sida. Vigilancia epidemiológica del vih/sida en Aragón. [Internet]. Año 2014. Disponible en: <http://www.aragon.es/vigilanciaepidemiologica>
 14. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2016). [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2016. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407
 15. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income

- countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293–9
16. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1387–96
 17. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(9):583–9
 18. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.(Noviembre 2015). [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
 19. Antinori A, Johnson M, Moreno S, Yazdanpanah Y, Rockstroh JK. Report of a European Working Group on late presentation with HIV infection: Recommendations and regional variation. *Antivir Ther*. 2010;15:Suppl 1:31–5
 20. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *NEJM*. 2015;373(9):795–807
 21. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382:1525–33
 22. European AIDS Clinical Society. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. [Internet]. 2015;(octubre). Disponible en: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf
 23. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [Internet]. 2016; Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/>

- lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf
24. Lozano F. Efectos adversos de tratamiento antirretrovírico. 3ª ed. Madrid: Ergon; 2010
 25. Lima V, Harrigan R, Bangsberg D, Hogg R, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(5):529-536
 26. Garcia de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé J, Cayla J. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(1):105–10
 27. Panel de Expertos de GeSIDA, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral [Internet]. 2008. Madrid. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/Gesida_dcyr2008_adherenciaTAR.pdf
 28. Guidei S, Simone M, Salow M, Zimmerman K, Paquin A, Skarf L, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs and Aging*. 2013;30(10):809–19
 29. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta M, Ravasio L, Longis P, et al. Self-reported symptoms and medication side effect influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:445–9.
 30. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman O a., Spinewine A, Pham P a. Antiretroviral therapy adherence and drug–drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012;26:Suppl 1:S39–53.
 31. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon S a, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*. 2004;18: Suppl 1:S19–25.
 32. Pardi G, Nunes M, Preto R, Canassa P, Correia D. Profile of adherence

- to highly active antiretroviral therapy of patients older than 50 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(2):301–3
33. Ettenhofer M, Hinkin C, Castellon S, Durvasula R, Ulman J, Lam M, et al. Aging, Neurocognition, and Medication Adherence in HIV Infection. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(4):281–90
 34. Becker BW, Thames AD, Woo E, Castellon SA, Hinkin CH. Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. *AIDS Behav*. 2011;15(8):1888–94.
 35. 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):apc.2015.0199
 36. Claborn K, Meier E, Miller M, Leffingwell T. A systematic review of treatment fatigue among HIV-infected patients prescribed antiretroviral therapy. *Psychol Heal Med*. 2015;20(3):225–65
 37. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to Anti-HIV Therapy and the Outcome of Treatment. *Ann Intern Med* 2000;13321. 2000;133(1):21–30
 38. Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2005;40(1):158–63
 39. Ibarra Barrueta O, Urrutia Losada a., López De Torre Querejazu a., Mayo Suárez J, Martínez Gutiérrez E, Martínez-Bengoechea MJ. Evolución de la adherencia al tratamiento antirretroviral del 2000 al 2008. *Farm Hosp*. 2010;34(6):279–83
 40. Kobin AB, Sheth NU. Levels of adherence required for virologic suppression among newer antiretroviral medications. *Ann Pharmacother*. 2011;45(3):372–9
 41. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS*. 2002;16(4):605–13

42. Ibarra Barrueta O, Ortega Valin L. Encuesta de la situación de la atención farmacéutica en el paciente con VIH en España. *Farm Hosp.* 2008;32(3):170–7
43. Ortego C, Huedo-Medina TB, Vejo J, Llorca FJ. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gac Sanit.* 2011;25(4):282–9
44. Ventura Cerdá J, Martín Conde M, Morillo Verdugo R, Yébenes Cortés M, Casado Gómez M. Adherence, satisfaction and health-related quality of life in HIV-infected patients with antiretroviral therapy in Spain. The ARPAS study. *Farm Hosp.* 2014;38(4):291–9
45. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;60: Suppl 1:S1–18
46. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: Impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev.* 2014;16(2):75–89
47. Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren J a., González-García J, et al. HIV infection and aging. *AIDS Rev.* 2010;12(4):218–30.
48. Greene M, Justice AC, Lampiris H, Valcour V. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. *JAMA.* 2013;309(13):1397–405
49. Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LMS, Veloso VG, Grinsztejn B. Aging with HIV: A practical review. *Brazilian J Infect Dis.* 2013;17(4):464–79.
50. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ.* 2009;338:a3172
51. Blanco J-R, Jarrin I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of Advanced Age in HIV-Infection: Looking for an Age Cut-Off. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28(9):1000–6

-
52. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*. 2010;24(16):2469–79
 53. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(1):4–10
 54. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1120–6
 55. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, Van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional Comparison of the Prevalence of Age-Associated Comorbidities and Their Risk Factors Between HIV-Infected and Uninfected Individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2014;59(12):1787–97
 56. Onen NF, Overton ET, Seyfried W, Stumm ER, Snell M, Mondy K, et al. Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV Clin Trials*. 2010;11(2):100–9.
 57. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Aging and infectious diseases: do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis*. 2007;45(12):1593–601
 58. Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health*. 2014;14(1):161
 59. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: The swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53(11):1130–9
 60. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Lewden C, Abgrall S, et al. Impact of risk factors for specific causes of death in the first and subsequent years of antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):287–97.
 61. Work Group for the HIV and Aging Consensus Project. Summary report from the Human Immunodeficiency Virus and Aging Consensus Project:

- treatment strategies for managing older individuals with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(5):974-9
62. Mangoni AA, Jansen PAF, Jackson SHD. Under-representation of older adults in pharmacokinetic and pharmacodynamic studies: a solvable problem? *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(1):35–9
63. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(1):6–14
64. Greene M, Steinman M, McNicholl I, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(3):447–53
65. Hajjar E, Cafiero A, Hanlon J. Polypharmacy in Elderly Patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2007;15(4):345–51
66. Campanelli CM. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(4):616–31
67. 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
68. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: Polypharmacy. *Drugs and Aging.* 2013;30(8):613–28
69. Gnjdjic 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
70. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad. Estrategia para el Abordaje de la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/>

- planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
71. Haider S, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther* . 2007;45(12):643–53
 72. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions among older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):34–41.
 73. Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs and Aging*. 2011;28(7):547–60.
 74. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749–63.
 75. Maher R, Hanlon J, Hajjar E. Clinical consequences of polypharmacy en elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):1–11.
 76. Qato DM, Wilder J, Schumm LP, Gillet V, Alexander GC. Changes in Prescription and Over-the-Counter Medication and Dietary Supplement Use Among Older Adults in the United States, 2005 vs 2011. *JAMA Intern Med*. 2016;60612(4):473–82
 77. Kim HA, Shin JY, Kim MH, Park BJ. Prevalence and predictors of polypharmacy among Korean elderly. *PLoS One*. 2014;9(6):e98043
 78. Nobili A, Franchi C, Pasina L, Tettamanti M, Baviera M, Monesi L, et al. Drug utilization and polypharmacy in an Italian elderly population: the EPIFARM-Elderly Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:488–96.
 79. Lizano-Díez I, Modamio P, López-Calahorra P, Lastra CF, Gilabert-Perramon A, Segú JL, et al. Profile, cost and pattern of prescriptions for polymedicated patients in Catalonia, Spain. *BMJ Open*. 2013;3(12):e003963
 80. Servicio Aragonés de Salud. Programa de mejora de la seguridad de la farmacoterapia en el anciano polimedicado. 2012. Zaragoza. Dirección de Área de Atención Primaria;2012

81. Iniesta-Navalon C, Franco-Migue J, Gascon-Canovas J, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: A comprehensive therapeutic approach. *HIV Med.* 2015;16(5):273–9
82. Cantudo-cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González C V, Morillo-Verdugo R. Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(8):844–50
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med.* 2015;16(9):583–4
88. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS.* 2012;26(3):335–43
89. Van Sighem A, Gras L, Reiss P, Brinkman K, de Wolf F. Life expectancy of recently diagnosed asymptomatic HIV-infected patients approaches that of uninfected individuals. *AIDS.* 2010;24(June 19):1527–35.
90. Samji H, Cescon A, Hogg RS, Modur SP, Althoff KN, Buchacz K, et al. Closing the gap: Increases in life expectancy among treated HIV-positive

- individuals in the United States and Canada. *PLoS One*. 2013;8(12):6–13
91. Brennan A, Morley D, OLeary AC, Bergin CJ, Horgan M. Determinants of HIV Outpatient Service Utilization: A Systematic Review. *AIDS Behav*. 2014;19(1):104–19
 92. Magoni M, Scarcella C, Vassallo F, Lonati F, Carosi G, Castelnuevo F, et al. The evolving burden of HIV infection compared with other chronic diseases in northern Italy. *HIV Med*. 2011;12(3):129–37
 93. Krentz H, Gill M. Increased costs of HIV care associated with aging in an HIV-infected population. *HIV Med*. 2015;16:38–47
 94. Velasco M, Castilla V, Guijarro C, Moreno L, Barba R, Losa JE. Differences in the use of health resources by Spanish and immigrant HIV-infected patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(8):458–
 95. Berry SA, Fleishman JA, Moore RD, Gebo KA. Trends in reasons for hospitalization in a multisite United States cohort of persons living with HIV, 2001-2008. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;59(4):368–75.
 96. Mostardt S, Hanhoff N, Wasem J, Goetzenich A, Schewe K, Wolf E, et al. Cost of HIV and determinants of health care costs in HIV-positive patients in Germany: Results of the DAGNA K3A Study. *Eur J Heal Econ*. 2013;14(5):799–808.
 97. Ghatnekar O, Hjortsberg C, Gisslén M, Lindbäck S, Löthgren M. Medical resource utilization and cost of HIV-related care in the highly active antiretroviral therapy era at a university clinic in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:Suppl 1:S49–57
 98. Brennan A, Jackson A, Horgan M, Bergin CJ, Browne JP. Resource utilisation and cost of ambulatory HIV care in a regional HIV centre in Ireland: a micro-costing study. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1):139
 99. Garattini L, Tediosi F, Di Cintio E, Yin D, Parazzini F. Resource utilization and hospital cost of HIV/AIDS care in Italy in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Care*. 2001;13(6):733–41
 100. Fleishman J, Gebo K, Reilly E, Conviser R, Mathews C, Korthuis P, et al. Hospital and outpatient health services utilization among HIV-infected

- adults in care 2000-2002. *Med Care*. 2005;43(9):40–52
101. Tontodonati M, Cenderello G, Celesia BM, Trezzi M, Ursini T, Costantini A, et al. Cost of HAART in Italy: Multicentric evaluation and determinants from a large HIV outpatient cohort. *Clin Outcomes Res*. 2014;7:27–35
102. Gebo KA., Fleishmann J, Conviser R, Hellinger J, Hellinger F, Josephs J, et al. Contemporary costs of HIV health care in the HAART era. *AIDS*. 2010;24(13):2705–15
103. Krentz HB, Gill MJ. The Direct Medical Costs of Late Presentation (<350/mm) of HIV Infection over a 15-Year Period. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:757135
104. Levy A, Johnston K, Annemans L, Tramarin A, Montaner J. The impact of disease stage on direct medical costs of HIV management: a review of the international literature. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:Suppl 1:S35–47
105. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Pérez L. Determinants of health care costs of HIV-positive patients in the Canary Islands, Spain. *Eur J Health Econ*. 2010;11(4):405–12
106. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Bagni P, Berti A, et al. Cost of noninfectious comorbidities in patients with HIV. *Clin Outcomes Res*. 2013;5(1):481–8
107. Velasco M, Losa JE, Espinosa a., Sanz J, Gaspar G, Cervero M, et al. Economic evaluation of assistance to HIV patients in a Spanish hospital. *Eur J Intern Med*. 2007;18(5):400–4
108. Lopez-Bastida J, Oliva-Moreno J, Perestelo-Perez L, Serrano-Aguilar P. The economic costs and health-related quality of life of people with HIV/AIDS in the Canary Islands, Spain. *BMC Health Serv Res*. 2009;9(1):55
109. Gonzalo T, Goñi MG, Muñoz-Fernández M. Socio-economic impact of antiretroviral treatment in HIV patients. An economic review of cost savings after introduction of HAART. *AIDS Rev*. 2009;11:79–90
110. Soriano V, Barreiro P. Recortes sanitarios e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin*. 2013;141 (3):114–5

-
111. Blasco AJ, Arribas JR, Boix V, Clotet B, Domingo P, González-García J, et al. Análisis de costes y de coste/eficacia de las pautas preferentes de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida en 2012 para el tratamiento antirretroviral inicial en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(6):283–93.
 112. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs.2012.Oslo
 113. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS). Observatorio del uso de medicamentos: finalidad de los informes técnicos y método utilizado [Internet]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm>
 114. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs.2015.Oslo.
 115. Núñez Montenegro AJ, Montiel Luque A, Martín Aurióles E, Torres Verdú B, Lara Moreno C, González Correa JA. Adherencia al tratamiento en pacientes polimedicados mayores de 65 años con prescripción por principio activo. *Atención Primaria*. 2014;46(5):238–45
 116. Garrido-Garrido EM, García-Garrido I, García-López-Durán JC, García-Jiménez F, Ortega-López I, Bueno-Cavanillas A. Estudio de pacientes polimedicados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Rev Calid Asist*. 2011;26(2):90–6
 117. Filomena Paci J, García Alfaro M, Redondo Alonso FJ, Fernández San-Martín MI. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. *Atención Primaria*. 2015;47(1):38–47
 118. Flores Dorado M, BAena Parejo I, Jiménez Martín J, Faus Dader M. Revisión de la medicación de pacientes polimedicados en atención primaria. *Atención Primaria*. 2013;45(4):222–7
 119. Ladenheim D, Horn O, Werneke U, Phillpot M, Murungi A, Theobald N, et al. Potential health risks of complementary alternative medicines in

- cancer patients. *HIV Med.* 2008;9(8):653–9
120. Bonaga Serrano B, García Martínez E, Ortiz Navarro M, Cano Cuenca N, Lerma Gaude V. Prevalence of antiretroviral interactions with concomitant treatment, medicinal plants, drugs and alcohol. *Eur J Clin Pharm.* 2013;15(4):273–8
121. Lorenc A, Robinson N. A review of the use of complementary and alternative medicine and HIV: issues for patient care. *AIDS Patient Care STDS.* 2013;27(9):503–10
122. Schmiemann G, Bahr M, Gurjanov A, Hummers-Pradier E. Differences between patient medication records held by general practitioners and the drugs actually consumed by the patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2012;50(8):614–7
123. Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-xu Y, et al. Discrepancies in the Use of Medications. *Arch Intern Med.* 2000;160(3):2129–34
124. Tulner LR, Kuper IMJA, Frankfort S V., van Campen JPCM, Koks CHW, Brandjes DPM, et al. Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: Relevance to adverse events and drug-drug interactions. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7(2):93–104
125. Furler M, Einarson T, Walmsley S, Millson M, Bendayan R. Polypharmacy in HIV: impact of data source and gender on reported drug utilization. *AIDS Patients Care STDS.* 2004;18(10):568–86
126. Aguilar-Palacio I, Carrera-Lasfuentes P, Poblador-Plou B, Prados-Torres A, Rabanaque-Hernández MJ. Morbilidad y consumo de fármacos. Comparación de resultados entre la Encuesta Nacional de Salud y los registros electrónicos [Morbidity and drug consumption. Comparison of results between the National Health Survey and electronic medical records]. *Gac Sanit.* 2014;28(1):41–7
127. Steinman M, Hanlon J. Managing medications in clinically complex elders: “There’s got to be a happy medium”. *Jama.* 2010;304(14):1592–601
128. d’Arminio Monforte A, González L, Haberl A, Sherr L, Ssanyu-Sseruma

- W, Walmsley SL. Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS*. 2010;24(8):1091–4
129. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen M, Sulkava R, Hartikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons. Results of the Kuopio 75+ Study: A cross-sectional analysis. *Drugs and Aging*. 2009;26(6):493–503
130. Freiberg M, Chang C, Kuller L, Skanderson M, Lowy E, Kraemer K, et al. HIV Infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2013;173(8):614–22
131. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, Rickenbach M, Sabin C, El-Sadr W, et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men: a comparison of the D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med*. 2014;15(10):595–603
132. Haberl A, Johnson M, Dominguez S, Miralles C, Monforte ADA, Anderson J. The need for data on women living with HIV in Europe. *Antivir Ther*. 2013;18:Suppl 2:1–10
133. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/sida. Resultados 2011. Análisis de la evolución 2000-2011. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología-Plan Nacional sobre el Sida. Madrid. 2012 Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2011.pdf>
134. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH / sida. Resultados 2014. Análisis de la evolución 2000-2014. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología-Plan Nacional sobre el Sida. Madrid. 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2014.pdf>
135. Caro-Murillo AM, Castilla Catalán J, Amo Valero J del. Epidemiología de la infección por VIH en inmigrantes en España: fuentes de información, características, magnitud y tendencias. *Gac Sanit*. 2010;24(1):81–8
136. Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Manuel Ramos J, Sobrino P, Miró JM,

- López-Cortés LF, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana en inmigrantes en España: características epidemiológicas y presentación clínica en la cohorte CoRIS, 2004-2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):380–8
137. Navarro G, Nogueras MM, Segura F, Casabona J, Miro JM, Murillas J, et al. HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *J Infect*. 2008;57(1):64–71
138. Díez M, Oliva J, Sánchez F, Vives N, Cevallos C, Izquierdo A. Incidencia de nuevos diagnósticos de VIH en España, 2004-2009. *Gac Sanit*. 2012;26(2):107–15
139. Oliva J, Díez M, Galindo S, Cevallos C, Izquierdo A, Cereijo J, et al. Predictors of advanced disease and late presentation in new HIV diagnoses reported to the surveillance system in Spain. *Gac Sanit*. 2014;28(2):116–22
140. Delaugerre C, Ghosn J, Lacombe JM, Pialoux G, Cuzin L, Launay O, et al. Significant reduction in HIV virologic failure during a 15-year period in a setting with free healthcare access. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):463–72
141. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS*. 2010;24(11):1667–78
142. Scherzer R, Gandhi M, Estrella M, Tien P, Deeks S, Grunfeld C, et al. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS*. 2014;28(9):1289–95
143. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA, Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH. [Internet]. 2014. Madrid. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-Manejo_y_Evaluacion_Renal_y_VIH_versionJulio2014.pdf

-
144. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: A review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(5):773–80
 145. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: A prospective international cohort study. *Lancet HIV.* 2016;3(1):e23–32.
 146. Brown TT, McComsey G a, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva B a. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(5):554–61
 147. Shiao S, Broun E, Arpadi S, Yin M. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2013;27(12):1949–57
 148. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt C, Chang CC, Gulanski B, et al. Increased risk of fragility fractures among HIV infected compared to uninfected male veterans. *PLoS One.* 2011;6(2):2–7
 149. Casado JL, Santiuste C, Vazquez M, Bañón S, Rosillo M, Gomez A, et al. Bone mineral density decline according to renal tubular dysfunction and phosphaturia in tenofovir-exposed HIV-infected patients. *AIDS* [Internet]. 2016;Feb.25:[Epub ahead of print]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919733>
 150. Grant P, Cotter A. Tenofovir and bone health. *Curr Opin HIV AIDS.* 2016;11:326–32
 151. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, Tierney C, Jahed NC, Tebas P, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: AIDS Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG. *J Infect Dis.* 2011;203(12):1791–801
 152. Blanco JL, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. HIV integrase inhibitors: a

- new era in the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(9):1313–24
153. Vera JH, Jackson A, Dickinson L, Else L, Barber T, Mora-peris B, et al. The pharmacokinetic profile of raltegravir- containing antiretroviral therapy in HIV-infected individuals over 60 years of age. *HIV Clin Trials.* 2015;39–42
154. Arribas JR, Doroana M, Turner D, Vandekerckhove L, Streinu-Cercel A. Boosted protease inhibitor monotherapy in HIV-infected adults: outputs from a pan-European expert panel meeting. *AIDS Res Ther.* 2013;10(1):3
155. Curran A, Monteiro P, Domingo P, Villar J, Imaz A, Martínez E, et al. Effectiveness of ritonavir-boosted protease inhibitor monotherapy in the clinical setting: Same results as in clinical trials? The PIMOCS study group. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1390–6
156. Perez-Valero I, Arribas JR. Protease inhibitor monotherapy. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(1):7–11
157. Lambert-Niclot S, Flandre P, Valantin MA, Peytavin G, Duvivier C, Haim-Boukobza S, et al. Factors associated with virological failure in HIV-1-infected patients receiving darunavir/ ritonavir monotherapy. *J Infect Dis.* 2011;204(8):1211–6
158. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antirretroviral therapy 2015. [Internet]. Disponible en: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2015/2015-treatment-guidelines.pdf>
159. Van den Eynde E, Podzamczar D. Switch strategies in antiretroviral therapy regimens. *Expert Rev Anti Infect Ther.* Informa UK, Ltd.; 2014;12(9):1055–74
160. Cooke C, Lee H, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):86–92
161. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to highly active antiretroviral therapy (HAART): A meta-

- analysis. *AIDS Behav.* 2011;15(7):1381–96
162. Sutton SS, Magagnoli J, Hardin JW. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2016;Feb 29:[Epub ahead of print]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/phar.1728>
163. 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
164. Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total daily pill burden in HIV-infected patients in the southern United States. *AIDS Patient Care STDS.* 2014;28(6):311–7
165. Justice AC, McGinnis K a, Atkinson JH, Heaton RK, Young C, Sadek J, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS.* 2004;18: Suppl 1:S49–59
166. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology.* 2004;63(5):822–7
167. McCombe J, Vivithanaporn P, Gill M, Power C. Predictors of symptomatic HIV-associated neurocognitive disorders in universal health care. *HIV Med.* 2013;14(2):99–107
168. Morgan EE, Ludicello JE, Weber E, Duarte N a, Riggs PK, Delano-wood L, et al. Synergistic effects of HIV infection and older age on daily functioning. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;61(3):341–8
169. Meade CS, Sikkema KJ. HIV risk behavior among adults with severe mental illness: A systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2005;25(4):433–57
170. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A, et al. HIV-1 infection in subjects older than 70: a multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain. *Curr HIV Res.* 2009;7(6):597–600

171. Burkholder GA, Tamhane AR, Salinas JL, Mugavero MJ, Raper JL, Westfall AO, et al. Underutilization of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012;55(11):1550–7
172. Suchindran S, Regan S, Meigs J, Grinspoon S, Triant V. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1(3):ofu076
173. Freiberg MS, Leaf DA, Goulet JL, Goetz MB, Oursler KK, Gibert CL, et al. The association between the receipt of lipid lowering therapy and HIV status among veterans who met NCEP/ATP III criteria for the receipt of lipid lowering medication. *J Gen Intern Med*. 2009;24(3):334–40.
174. Marcus JL, Leyden W a, Chao CR, Chow FC, Horberg M a, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*. 2014;28(13):1911–9
175. Butt AA, Chang C-C, Kuller L, Goetz MB, Leaf D, Rimland D, et al. Risk of heart failure with human immunodeficiency virus in the absence of prior diagnosis of coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2011;171(8):737–43
176. Feinstein MJ, Bahiru E, Achenbach C, Longenecker CT, Hsue P, So-Armah K, et al. Patterns of Cardiovascular Mortality for HIV-Infected Adults in the United States: 1999 to 2013. *Am J Cardiol*. 2015;117(312):214–20
177. Lallana-Alvarez MJ, Feja-Solana C, Armesto-Gómez J, Bjerrum L, Rabanaque-Hernández MJ. Outpatient antibiotic prescription in Aragón and the differences by gender and age. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(10):591–6
178. Lallana Alvarez MJ, Feja Solana C, Malo Fumanal S, Abad Diez JM, Bjerrum L, Rabanaque Hernández MJ. Variabilidad de la prescripción de antibióticos en atención primaria de los sectores sanitarios de aragón. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(6):627–35
179. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. Documento de prevención y

- tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. [Internet]. Madrid. 2015. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-InfeccionesOportunistasyCoinfeccionesVIH.pdf>
180. Zapata-Cachafeiro M, González-González C, Vázquez-Lago JM, López-Vázquez P, López-Durán A, Smyth E, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(11):3156–60
181. Fairbairn N, Milloy M, Zhang R, Lai C, Grafstein E, Kerr T, et al. Emergency department utilization among a cohort of HIV-positive injecting drug users in a canadian setting. *J Emerg Med*. 2012;43(2):236–43
182. Soong TR, Jung JJ, Kelen GD, Rothman RE, Burah A, Shahan JB, et al. Is inadequate human immunodeficiency virus care associated with increased ED and hospital utilization? A prospective study in human immunodeficiency virus-positive ED patients. *Am J Emerg Med*. 2012;30(8):1466–73
183. Grupo de estudio sobre alteraciones metabólicas, de la Secretaría del plan nacional sobre el sida y del Grupo de Estudio del SIDA. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. [Internet]. Madrid. 2014. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>
184. Grupo de Expertos del Plan Nacional sobre el SIDA y de GESIDA. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por el VIH. [Internet]. Madrid. 2010. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoAlteracOseas.pdf>
185. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad española de psiquiatría (SEP), Grupo de estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con

- infección por el VIH. [Internet]. Madrid. 2015. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-AlteracionesPsiquiatricasPsicologicasAdultosNinosVIH.pdf>
186. Ventura-Cerdá JM, Ayago-Flores D, Vicente-Escrig E, Mollá-Cantavella S, Alós-Almiñana M. Costes y adherencia del tratamiento antiretroviral. *Farm Hosp*. 2010;34(6):284–92
187. Ghatnekar O, Hjortsberg C, Gisslen M, Lindbäck S, Löthgren M. Medical Resource Utilization and Cost of HIV-Related Care in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era at a University Clinic in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2010;28:49–5.
188. Bozzette SA, Joyce G, McCaffrey DF, Leibowitz AA, Morton SC, Berry SH, et al. Expenditures for the care of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(11):817–23
189. Field TS, Gurwitz JH, Harrold L, Rothschild J, DeBellis KR, Seger A, et al. Risk Factors for Adverse Drug Events Among Older Adults in the Ambulatory Setting. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1349–54

7 ANEXOS

Anexo I. Agrupación de medicamentos por aparatos o sistemas para análisis de medicamentos en 2014

GASTROINTESTINAL	A02	Fármacos para alteraciones relacionadas con la acidez
	A03	Fármacos para alteraciones funcionales gastrointestinales
	A04	Antieméticos y antináuseas
	A06	Laxantes
	A07	Antidiarréicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales,
CARDIOVASCULAR	A10	Antidiabéticos
	B01	Antitrombóticos
	C01	Terapia cardíaca
	C02	Antihipertensivos
	C03	Diuréticos
	C04	Vasodilatadores periféricos
	C07	Betabloqueantes adrenérgicos
	C08	Bloqueantes canales de calcio
	C09	Fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina
	C10	Agentes modificadores de lípidos
ANTIINFECCIOSOS	G01	Antiinfecciosos y antisépticos ginecológicos
	J01	Antibacterianos, uso sistémico
	J02	Antimicóticos, uso sistémico
	J04	Antimicobacterianos
	J05	Antivirales, uso sistémico
	P01	Antiprotozoarios
	P02	Antihelmínticos
ANALGESICOS	M01	Antiinflamatorios y antirreumáticos
	N02	Analgésicos
SNC	N03	Antiepilépticos
	N04	Antiparkinsonianos
	N05	Psicolépticos
	N06	Psicoanalépticos
RESPIRATORIO	R01	Preparados nasales
	R03	Medicamentos contra alteraciones obstructivos pulmonares
	R05	Preparados para la tos y el resfriado
	R06	Antihistamínicos, uso sistémico

Anexo II. Tarifas comunes de cargos a terceros. Servicio Aragonés de Salud. Tarifas 2014.

	Coste (€)
Asistencia Sanitaria Especializada	
Hospitalización diaria en planta con estancia	490,54
Primeras consultas	131,02
Consultas sucesivas	78,60
Consulta de urgencia	128,57
Asistencia en Atención Primaria	
Consulta sucesiva	34,99

Anexo III. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Rabanaque-Hernández MJ. Clinical characteristics and antiretroviral treatment of older HIV-infected patients. *Int J Clin Pharm* 2014;36:1190-1195

Clinical characteristics and antiretroviral treatment of older HIV-infected patients

Mercedes Gimeno-Gracia · María José Crusells-Canales · María José Rabanaque-Hernández

Received: 19 May 2014 / Accepted: 15 September 2014 / Published online: 25 September 2014
© Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie 2014

Abstract *Background* The number of Human Immunodeficiency Virus (HIV) patients aged 50 years or over is growing year on year, due to both late diagnoses and the chronicity of the illness. This increase is a new phenomenon. *Objective* To describe the clinical and epidemiological characteristics of the older HIV infected population and determine if there are differences in antiretroviral treatment between younger and older patients. *Setting* This study was conducted in the outpatient hospital pharmacy service of a University Hospital in Spain. *Method* A descriptive study involving HIV infected patients aged 50 years or older who received ambulatory antiretroviral therapy between January and December 2011. Variables related to HIV and to antiretroviral therapy were collected. A comparison of antiretroviral drugs used was made with the populations older and younger than 50 years. *Main outcome measure* Antiretroviral therapy differences between older and younger HIV-patients. *Results* 130 patients (20 % of the antiretroviral treated patients) were 50 or over and 77 % of these was aged between 50 and 59. At the time of diagnosis, 50 % suffered an advanced state of disease. At the end of the study period, 58 % had CD4 lymphocyte levels of over 500 cells/mm³ and 90 % had an undetectable viral load. The antiretroviral therapy of the older group that was based on

protease inhibitors was used in the 51.5 % of the patients compared with 54.4 % in the younger group. The figures for nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors based therapy were 43.8 and 39.8 %, respectively. The older population used treatments that included tenofovir (56.9 vs. 64.8 %, $p = 0.105$) less frequently and used more treatments that included abacavir (26.9 vs. 19.1 %, $p = 0.054$) than the under 50's. *Conclusion* Half the older HIV-infected patients were diagnosed with an advanced disease and the majority showed a positive response to antiretroviral therapy. There are no statistically significant differences between the frequency of antiretroviral therapy use in older and younger HIV-patients, although older HIV-patients has less often used treatments with tenofovir and more often used treatments with abacavir.

Keywords AIDS · Antiretroviral therapy · ART · Elderly · Spain

Impact on practice

- The promotion of early detection of HIV should not be ignored, regardless of patient age. Half of the older HIV infected patients were diagnosed with CD4 counts lower than 200 cells/mm³.
- There are no significant differences between antiretroviral therapy use in the older and younger HIV patients, although older HIV- patients used tenofovir less frequently than younger patients, in favour of abacavir.

Introduction

The number of older patients infected by the Human Immunodeficiency Virus (HIV) is growing year on year,

M. Gimeno-Gracia (✉)
Pharmacy Department, “Lozano Blesa” University Clinical Hospital, c/San Juan Bosco, 50009 Saragossa, Spain
e-mail: mgimenogrsalud@gmail.com

M. J. Crusells-Canales
Infectious Disease Department, “Lozano Blesa” University Clinical Hospital, c/San Juan Bosco, 50009 Saragossa, Spain

M. J. Rabanaque-Hernández
Public Health Department, University of Zaragoza, Saragossa, Spain

due to both late diagnoses and the chronicity of the illness [1]. The introduction of highly active antiretroviral therapy (ART) has resulted in a change in the evolution of the illness, with a significant reduction in transmission, morbidity and progression of AIDS [2, 3]. This, in turn, has led to a lowering of mortality rates and an increase in life expectancy [4, 5].

By 2015, it is predicted that more than 50 % of HIV patients in the USA will be over 50 years of age, a statistic that is similar to other countries [6, 7]. Some studies have shown that HIV patients over 50 who initiate antiretroviral therapy present the same virological response as younger patients. Nevertheless, the restoration of the immune system, both quantitatively and qualitatively, is worse and slower in the case of the older patients [8, 9]. Furthermore, older HIV infected patients have more co-morbidities at earlier clinical stages of HIV infection when compared to the general population [1, 8, 10, 11]. It is for these reasons that 50 years is regarded as a suitable age to use the term ‘older’ in patients infected by HIV [6, 8].

Clinical trial data about patients with HIV over the age of 50 and over is very low due to the low number of older persons infected with this disease [6]. As this group of patients is growing in numbers, an in-depth study on the efficacy and tolerability of the use of ART with these individuals would seem to be particularly relevant.

Aim of the study

The objective of this present study is to describe the epidemiological and clinical characteristics of HIV patients aged 50 years or over that are undergoing ART and to determine if there are differences in the type of treatment that they are receiving, in compared to patients under the age of 50.

Ethical approval

Ethical Committee for Clinical Research of Aragón has issued a positive evaluation to this study, involved in the project “Antiretroviral Therapy used in HIV naive patients and used of concomitant medicines in older HIV infected patients”, according to applicable law—RD223/2004 and Decree 26/2003 of Aragón Government, modified by Decree 292/2005-.

Method

A descriptive study of HIV infected patients of 50 years or over was conducted. The study population was receiving ambulatory antiretroviral therapy from the Pharmacy

Service of a tertiary level hospital, between January and December 2011. Patients that initiated therapy as part of clinical trials or post-exposure prophylaxis were excluded from the study. The hospital service centralises the collection of antiretroviral medicines of all HIV patients in the area, a population of 306,064.

The epidemiological and clinical characteristics of older HIV-patients were analysed, along with the ART received and ART adherence. A comparison of antiretroviral drugs and their combinations was made with the populations older and younger than 50 years of age.

The following data were collected: (a) Demographic variables: age; gender; country of origin. (b) Variables related to HIV: HIV transmission risk; date of diagnosis; hepatitis C coinfection; HIV viral load (VL) and values and absolute counts of CD4 lymphocytes were taken at the time of diagnosis and the end of the study. (c) Variables related with antiretroviral therapy: date of ART initiation, antiretroviral drugs received during 2011 and degree of adherence.

Analysis of the collected data on the immunological and virological situation, the combination of ART medications and therapy adherence is detailed below.

The immunological condition of the patients was measured by means of the CD4 lymphocyte count at the time of HIV diagnosis and the end of 2011. The patients were divided into 4 groups, based on the CD4 cut-off points referenced in the most recent antiretroviral treatment guides [9]: <200; 200–349; 350–499 and ≥ 500 cells/mm³. The percentage of patients with criteria of advanced illness was obtained, defined as a CD4 lymphocyte count of less than 200 cells/mm³ at the time of diagnosis.

The virological condition of the patients was described at two points: (a) The time of diagnosis, which identified those patients with a VL of over 100,000 copies/mL; (b) The year of the study, differentiating three groups: <50 copies/mL, ART objective; 50–200 copies/mL, low VL; >200 copies/mL [9].

The most recent ART received in 2011 by the study population of 50 years or older was compared to ART received by HIV infected patients younger than 50 years (18–49) at this time of the study. This data was obtained for Pharmacy Service registration. The comparison analysed was done in accordance with: (a) The percentage of patients receiving ART based on protease inhibitors (PI), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), PI plus NNRTI and other combinations (abacavir/zidovudine/lamivudine); (b) The percentage of patients treated with each antiretroviral drug; (c) The percentage of patients using antiretroviral drugs in fixed doses.

The degree of adherence was calculated from data taken from the dispensing register of the Pharmacy Service (percentage of the number of units dispensed in relation to the theoretical number according to the medical

prescription). A patient was considered as 'adherent' when the percentage was greater than 95 % [12]. Adherence was based on the most dispensed ART in the year of the study. Patients who ceased ART or could not be followed-up were considered as non-adherents.

The statistical analysis was expressed as frequencies and percentages of the qualitative variables and as a mean (standard deviation) and median (minimum–maximum) for the quantitative variables. The Chi square test was used to compare qualitative variables. Statistical data was analysed with SPSS, version 15.0, licensed from the University of Zaragoza.

Results

During the period of the study, 130 patients aged 50 years or over received antiretroviral treatment from the Pharmacy Service on at least one occasion, representing 19.8 % of the total number of HIV patients receiving ART.

Demographic characteristics of these *older* HIV patients, their HIV transmission risk, hepatitis C coinfection, years since diagnosis and years of antiretroviral treatment are shown in Table 1. Most of these patients were aged between 50 and 59 years at the time of the study. There was a large variation with regards to time elapsed since diagnosis, from 0.5 to 28 years. 14 % had been diagnosed in the last 5 years.

Forty of the patients (31 %) were at least 50 years old when diagnosed with HIV. This subgroup revealed differences compared with those diagnosed at a younger age, in terms of HIV transmission, the majority being through sexual contact (90 % compared with 60 %, $p = 0.0005$) and more were diagnosed with an advanced state of the illness (54.3 % compared with 48.3 %, $p = 0.672$).

Data on the immunological condition at diagnosis was available for 95 patients (73 %). Of the remaining 35 individuals, data were unavailable for 5 patients, 8 patients were transferred from other centres, and 22 were diagnosed more than 15 years ago and it was not possible to obtain all the desired information. Data for the 95 were as follows: 50.5 % had CD4 <200 cells/mm³; 20 % had CD4 200–349 cells/mm³; 14.7 % had CD4 350–499 cells/mm³; 14.7 % had CD4 ≥500 cells/mm³. When patients diagnosed in the last 15 years were taken into account, the percentage of patients with advanced illness fell, although with no statistically significant differences (Table 2).

The VL at diagnosis was greater than 100,000 copies/mL for 47.2 % of the patients for which data were available ($n = 72$); of the other 58 individuals, data were unavailable for seven patients, eight were transferred from other centres and 43 were diagnosed more than 15 years ago, coinciding with the initiation of the quantification of

Table 1 Baseline characteristics of HIV-infected patients of ≥50 years

Gender ($n = 130$)	
Male	77.7 % (101)
Female	22.3 % (29)
Age ($n = 130$)	
Mean (standard deviation)	56.7 (6.2)
Median (min–max)	54.8 (50–78)
50–59 years	76.9 % (100)
60–69 years	16.9 % (22)
70–79 years	6.2 % (8)
Place of birth $n = 130$	
Spain	83.1 % (108)
Other countries	16.9 % (22)
HIV transmission risk	
Sexual	69.2 % (90)
IDU	26.9 % (35)
Unknown	3.9 % (5)
VHC	
Yes	26.9 % (35)
No	70 % (91)
Unknown	3.1 % (4)
Years since diagnosis ($n = 129$)	
Mean (standard deviation)	13.5 (6.6)
Median (min–max)	13.4 (0.5–28)
≤ 10 years	31.8 % (41)
11–20 years	53.5 % (69)
>20 years	14.7 % (19)
Years of ART ($n = 122$)	
Mean (standard deviation)	10.9 (5.4)
Median (min–max)	11.9 (0.5–21.8)
≤10 years	39.3 % (48)
11–20 years	57.4 % (70)
>20 years	3.3 % (4)

IDU Injected drug use, ART Antiretroviral therapy

Table 2 Distribution of patients according to CD4 lymphocyte count at diagnosis and years since diagnosis (last 15 years)

CD4 at diagnosis	Years since diagnosis of HIV		
	≤5 years % (n)	6–10 years % (n)	11–15 years % (n)
<200 cells/mm ³	50 (9)	57.9 (11)	63.2 (24)
≥200 cells/mm ³	50 (9)	42.1 (8)	36.8 (14)

$p = 0.645$

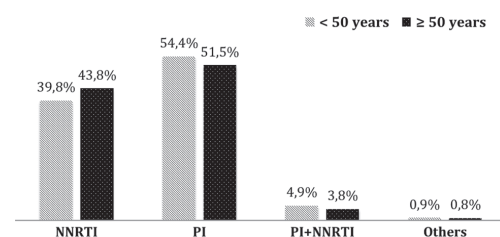
viral load, therefore limiting the collection of all the necessary information.

Table 3 details the immunological and virological situation at the end of the study. It can be observed that 58 % had CD4

Table 3 Distribution of patients according to CD4 lymphocyte count and viral load at the end of the study (n* = 124)

	n	%
CD4		
<200 cells/mm ³	9	7.2
200–349 cells/mm ³	24	19.3
350–499 cells/mm ³	19	15.3
≥500 cells/mm ³	72	58.1
Viral load		
<50 copies/mL	112	90.3
50–200 copies/mL	4	3.2
>200 copies/mL	8	6.4

* 6 patients not included: 4 because they started ART at the year of study and 2 patients because of lack of information

**Fig. 1** Percentages of patients with antiretroviral therapy based on NNRTI, PI, PI + NNRTI or other groups, at the end of the study. *PI* protease inhibitors, *NNRTI* non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

counts of over 500 cells/mm³ and only 7 % (9) had CD4 counts of less than 200 cells/mm³, six patients presented a discordant immunological response (undetectable VL with severe immunosuppression). 90.3 % achieved an undetectable VL.

Results on ART and drug combinations of *older* HIV-infected patients were as follows: 55.3 % received PI, the most common PI used were darunavir (23.1 %), lopinavir (14.6 %) and atazanavir (13.1 %); 47.6 % received NNRTI, specifically, nevirapine (21.5 %), efavirenz (20 %) and etravirine (6.2 %); raltegravir was used with 3.8 % of the patients and maraviroc was prescribed for 0.8 %. A large majority of the patients (82.3 %) used fixed combinations of drugs as part of their ART (excluding lopinavir/ritonavir): emtricitabine/tenofovir -FTC/TDF- (39.2 %); abacavir/lamivudine-ABC/3TC-(25.4 %); efavirenz/emtricitabine/tenofovir -EFV/FTC/3TC-(14.6 %); zidovudine/lamivudine-AZT/3TC-(2.3 %) and abacavir/zidovudine/lamivudine-ABC/AZT/3TC-(0.8 %). During 2011, 21 patients (16.1 %) changed ART, the main reason being toxicity.

As can be seen in Fig. 1, PI-based treatment was the most common treatment for both the older and younger patients; there were no statistically significant differences between the populations.

Table 4 Percentages of patients using each antiretroviral drug at the end of the study

DRUGS	% (n) patients <50 years n = 528	% (n) patients ≥50 years n = 130	Dif %	p ^Y
LPV/r	16.1 (85)	14.6 (19)	1.5	0.789
DRV/r	29.2 (154)	23.1 (30)	6.1	0.191
ATV/r o ATV	9.3 (49)	13.1 (17)	−3.7	0.195
FPV/r	3.2 (17)	2.3 (3)	0.9	0.778
EFV*	20.1 (106)	20 (26)	0.1	1.000
NVP	17.0 (90)	21.5 (28)	−4.6	0.251
ETV	8.1 (43)	6.2 (8)	2	0.583
ABC*	19.1 (101)	26.9 (35)	−7.8	0.054
ABC/3TC	18.9 (100)	25.4 (33)	−6.5	0.113
TDF*	64.8 (342)	56.9 (74)	7.9	0.105
TDF/FTC	45.4 (240)	41.5 (54)	3.9	0.433
EFV/TDF/FTC	16.9 (89)	14.6 (19)	2.3	0.598
RAL	8.3 (44)	3.8 (5)	4.5	

LPV/r Lopinavir/ritonavir, DRV/r Darunavir/ritonavir, ATV/r Atazanavir/ritonavir, FPV/r Fosamprenavir/ritonavir, EFV Efavirenz, NVP Nevirapine, ETV Etravirine, ABC/3TC Abacavir/lamivudine, TDF Tenofovir, FTC Emtricitabine, RAL Raltegravir

* Alone or combined at fixed-dose

^Y Test applied: χ^2 comparing patients using the drug in their ART with those which not using it in their ART

Table 4 gives details of the antiretroviral drugs received by the two groups. The most notable difference was in the use of tenofovir (TDF) and abacavir (ABC), the older population had a lower frequency of use of therapies with TDF (56.9 % compared with 64.8 %, $\chi^2 p = 0.105$) and a higher frequency of use of therapies with ABC (26.9 % compared with 19.1 %, $\chi^2 p = 0.054$), although there were no statistically significant differences.

ART adherence information was obtained for 126 HIV *older* patients, 3 were transferred from other centres and 1 began treatment in October 2011. 66.7 % were classified as adherent.

The relationship between the degree of adherence with age, years of ART and type of ART was also analysed, but no statistically significant differences were observed. There was a higher degree of adherence in patients over 60 years old compared with those aged between 50 and 59 (76.7 and 63.5 %, $\chi^2 p = 0.267$) and higher adherence in patients that had received ART for less than 15 years (68.6 % compared with 56.3 %, $\chi^2 p = 0.394$).

Discussion

The present study involved a heterogeneous group of *older* HIV-infected patients who were diagnosed between 1984

and 2011, along these years antiretroviral therapy has changed and consequently the evolution of the disease. Older HIV-infected patients represent a 19.8 % of total HIV-patients with ART, with no significant differences in treatment in ART compared to patients under the age of 50.

Recent studies have predicted that by 2015, more than 50 % of HIV patients in the USA will be over 50 years of age. In this study, 19.8 % of the HIV patients receiving ART were 50 years old or over, a figure somewhat lower than the 23.6 % of the 2011 Spanish Hospital Survey (that included patients that were not receiving antiretroviral therapy) and the 31.7 % figure of a Swiss cohort study [7, 13, 14].

The diagnosis of advanced disease represents a lost opportunity from both an individual and public health perspective; it is a priority problem for all HIV/AIDS prevention programmes. From the data obtained in this study, advanced disease, defined as a CD4 count at the time of diagnosis lower than 200 cells/mm³, was found in 50.5 % of the study population and in 54.3 % of those patients diagnosed at the age of 50 years old or over. Late diagnosis in this *older* population was similar to the 54.2 % of the PISCIS cohort and the results of Oliva et al., but higher than the 49.1 % findings of Diez et al. [15–17]. These comparisons are of limited use, as patients are diagnosed in different situations and contexts. As Oliva et al. [16] pointed out, the rate of late diagnosis has fallen in recent years but despite this, early diagnosis should always be a priority, particularly in the over 50's group, in which there is a lower perception of the risk of HIV infection and a more rapid clinical and immunological deterioration.

In the present study, 68.2 % of HIV-infected patients were HIV diagnosed from more than 11 years, so CD4 threshold to initiate ART in local guidelines has been changing along these years. Nonetheless, most of patients diagnosed with CD4 count less than 200 cell/mm³, started ART at the time of diagnoses, what it shows a late diagnosis but no a delay in starting treatment.

Regarding therapy, the greater utilisation of PI-based ART (as opposed to NNRTI) by the older population (51 %), contrasts with the studies by Hasse (31 %) and by Marzolini (39 %), which showed that NNRTI based therapies were more commonly used with *older* patients [7, 14]. This higher use of PI-based ART might be due to the fact that the median time of ART for our study population (11.9 years) is longer than Hassés study (9.8 years); the patients may have built-up greater resistance and therefore required drugs with a higher genetic barrier (PI). Another possible explanation could be differences in clinical practices.

The clearest, though not statistically significant differences (possibly due to the small number of patients) in the

use of antiretroviral medications when comparing the older and younger populations, was between TDF and ABC. Despite the fact that TDF was the most frequent NRTI used with both groups, the older population had a lower percentage of patients treated with TDF and a higher percentage treated with ABC when compared with the younger population. This practice can probably be explained by the long-term toxicities associated with TDF (renal and bone toxicity) to which the older population is more susceptible [9]. NRTI differences were not observed by Marzolini, who reported an ABC/3TC use in the older population of 16 %, compared to 25.4 % in the present study [14]. However, the fact that Marzolini's study took place in 2008, when there may have been less available evidence on TDF renal and bone toxicity, should be taken into account.

In line with other studies, the patients under 50 years old made more use of PI-based treatments and less use of NNRTI-based treatments [7, 14].

Virological control depends on a variety of factors although non adherence is the main cause of therapy failure and is related to poor virological response, worse immune reconstitution and a higher risk of mortality [9, 18].

It is important to consider the method employed in each study when comparing and evaluating the degree of compliance [19]. In this present study, adherence was measured by means of the pharmacy dispensing registers. This is the method most commonly used in Spanish hospitals on a day-to-day basis, as patient collection of the medication is from the Pharmacy Service of the hospital concerned [20].

The (non-lineal) relationship between adherence and age is a controversial issue. Lower levels of compliance have been found among younger patients [9]. Nevertheless, some studies have shown that in the older population, neurocognitive factors can have a negative effect on adherence and this is an area that merits future research [9, 21]. The current study found a higher degree of adherence in patients over 60 years old compared with those of 50–59, although the differences were not statistically significant. The influence of neurocognitive disorders was not considered in our case because the number of patients of 65 and over was very low.

One of the main limitations of this study is the incomplete nature of some of the data due to its retrospective collection; given that some of the patients were diagnosed in the 1980's, there is a lack of information available on some of the variables such as viral load, as techniques for measurement were unknown at that time.

Another limitation of the study was that whilst treatment comparison was done between young and older patients, the clinical and epidemiological characteristics were not undertaken for the younger age group, only for the over 50 years. This would have made the study more complete.

Others limitations include the lack of a valid questionnaire to complement the evaluation of adherence and the variation in the number of years since diagnosis that could influence, among other factors, the ART received and the degree of adherence.

Despite the limitations of this study, we feel that this study is a significant contribution to the body of knowledge on the condition of the ageing HIV population and antiretroviral therapy. It would be interested to know if these results could be replicated to include more patients and more centres.

Conclusion

In this study, 20 % of the HIV-patients receiving ART were 50 years old or over. Based on the CD4 count, a significant number of these patients had an advanced disease at the time of the diagnosis, and showed a positive response to antiretroviral treatment. Nevertheless, the promotion of early detection of HIV should not be ignored.

There were no statistically significant differences between ART in the *older* HIV population when compared with the younger population, although *older* HIV-patients used tenofovir less frequently in their treatments than younger patients in favour of abacavir.

Given the chronicity of the disease, and the increasing population of *older* HIV infected patients further studies are still required to include the global assessment of the patient, paying particular attention to issues of multimorbidity and polypharmacy.

Acknowledgments We thank Elena Rivero for the final manuscript.

Funding There has not been any funding for this study.

Conflicts of interest On behalf of all authors, the corresponding author states there is no conflict of interest.

References

1. Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutierrez F, Iribarren JA, Gonzalez- Garcia J, et al. HIV infection and aging. *AIDS Rev.* 2010;12:218–30.
2. Montaner JSG, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndal M, Levy A, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of HIV epidemic. *Lancet.* 2006;368:531–6.
3. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet.* 2013;2(382):1525–33.
4. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1-Infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: Collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1387–96.
5. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individual son combination antiretroviral therapy in high-income countries: A collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372:293–9.
6. Work Group for the HIV and Aging Consensus Project. Summary report from the human immunodeficiency virus and aging consensus project: Treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:974–9.
7. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: The Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1130–9.
8. Blanco JR, Jarrin I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advance age in HIV infection: Looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2012;28:1000–6.
9. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional del Sida. [Consensus Statement by GeSIDA/National AIDS Plan Secretariat on antiretroviral treatment in adults infected by the human immunodeficiency virus (Updated January 2013)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:602–613.
10. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011;53:1120–6.
11. Önen NF, Overton ET, Seyfried W, Stumm ER, Snell M, Mondy K, et al. Aging and HIV infection: A comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV Clin Trials.* 2010;11:100–9.
12. Panel de expertos de Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Grupo Estudio del SIDA (GESIDA). [Improving adhesion to antiretroviral treatment]. *Farm Hosp.* 2008;32:349–357.
13. Plan Nacional Sobre el Sida, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Encuesta Hospitalaria de pacientes con VIH/SIDA [internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; [updated 2011, cited 2012 April]. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeEncuestaHospitalaria2011.pdf>. Spanish.
14. 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;66:2107–11.
15. Navarro G, Nogueras MM, Segura F, Casabona J, Miro JM, Murillas J, et al. HIV-1 infected patients older than 50 years. PISCIS cohort study. *J Infect.* 2008;57:64–71.
16. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Delayed diagnosis of HIV infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:583–9.
17. Díez M, Oliva J, Sánchez J, Vives N, Cevallos C, Izquierdo A [Incidence of new HIV diagnoses in Spain, 2004–2009]. *Gac Sanit.* 2012;26:107–15.
18. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;50:529–36.
19. Ortego C, Huedo-Medina TB, Vezo J, Llorca FJ. Adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. A meta-analysis. *Gac Sanit.* 2011;25:282–9.
20. Ibarra O, Ortega L. Survey of the pharmaceutical care situation of the HIV patient in Spain. *Farm Hosp.* 2008;32:170–7.
21. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, et al. Medication adherence in HIV- infected adults: Effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS.* 2004;18:S19–25.

Anexo IV. 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;16:117-214

Brief Report

Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population

**Mercedes Gimeno-Gracia¹, María José Crusells-Canales²,
Francisco Javier Armesto-Gómez³, María José Rabanaque-Hernández⁴**

¹Pharmacy Department, "Lozano Blesa" University Clinical Hospital, c/San Juan Bosco, Zaragoza, Spain,

²Infectious Disease Department, "Lozano Blesa" University Clinical Hospital, Zaragoza, Spain, ³Pharmacy Department, Aragonese Health Service, Zaragoza, Spain, ⁴Public Health Department, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Objective: The increasing population of human immunodeficiency virus (HIV)-infected elderly patients results in a higher number of comorbidities and greater incidence of polypharmacy in addition to antiretroviral therapy (ART). The aim of this study is to describe the use of concomitant medication in older HIV-infected patients and to compare it with older general population.

Methods: The study included HIV-positive outpatients (>49 years) who received ART in 2011. Co-medication dispensed by pharmacies in that year was collected. Defined daily dose (DDD) for each drug was calculated by patient. A comparison was made between the use of co-medication among men between 50 and 64 years old in general population against the HIV-infected population.

Results: The study was based on 118 patients (77% men), of which 82% took at least one co-medication and 58% at least five. The commonest co-medications used by HIV-positive patients were antibiotics (44%); analgesics (44%); anti-inflammatories (39%); antacids (38%); and psycholeptics (38%). The medicines used for the greatest number of days per HIV-positive patient were those related to the renin-angiotensin system; anti-diabetics; lipid modifying agents; antithrombotics; and calcium channel blockers. In comparison with the general male population, a higher proportion of HIV-infected patients used antibiotics (42 vs 30%, $P=0.018$), antiepileptics (16 vs 5%, $P=0.000$), psycholeptics (35 vs 17%, $P=0.000$) and COPD medications (14 vs 7%, $P=0.008$). The duration of antibiotics and psycholeptic use in HIV-infected patients was longer compared to the general population ($P<0.05$).

Conclusions: Older HIV-positive patients frequently take a higher number of co-medication, which increases the risk of adverse events, interactions with other medication, and may lead to poorer treatment adherence.

Keywords: HIV/AIDS, Antiretroviral therapy, Drug utilization, Aging, Dosing

Introduction

The prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) infection among people older than 50 years is increasing, due to new diagnostics and the chronicity of the illness. It has been estimated that by 2015, in the United States, 50% of HIV-infected patients will be aged 50 or over, a figure that is thought to be similar in other countries.¹ Research indicates that HIV-positive patients over the age of 50, who initiated antiretroviral therapy (ART), present the same

virological response as those under 50, but the restoration of their immune system, both quantitative and qualitative, is worse and slower.² Furthermore, the HIV-infected population suffers a higher number of comorbidities at a younger age than the general population.³⁻⁵ All these reasons explain why the term "older" is used in HIV-positive patients over the age of 50.³

Increasing age commonly results in a greater number of comorbidities and as a consequence a greater use of medication.⁶ Polypharmacy produces decrease medication adherence and increase adverse drugs events and mortality.⁷ There have been many studies on polypharmacy in the general population,

Correspondence to: Mercedes Gimeno-Gracia, Pharmacy Department, "Lozano Blesa" University Clinical Hospital, c/San Juan Bosco, 50009 Zaragoza, Spain. Email: mgimenogrsalud@gmail.com

particularly among the elderly, but few researchers have considered the situation with regard to HIV-positive patients. The HIV-infected population is more susceptible to harm from polypharmacy due to decrease organ system reserve, chronic inflammation, and ongoing immune dysfunction.⁷

Liver and renal disease of older HIV-infected patients may modify the pharmacodynamics and pharmacokinetics of many drugs, leading to toxicity and/or lack of efficacy of their treatments.

Recent studies have focused on the older HIV-positive patient subgroup and some have looked at the additional pharmacotherapy to ART,^{1,8-11} but it is still unknown if there is a difference in the use of this co-medication between older HIV-infected patients and general population.

The aim of this study is to analyze the frequency of concomitant medication (co-medication) in the older HIV-positive patients with ART and to compare results between older male HIV-infected population and general population.

Materials and Methods

The study population included HIV-infected outpatients of 50 years old or over, who were receiving ambulatory ART from the Hospital Pharmacy of a university tertiary level hospital, between January and December 2011. The Hospital Pharmacy centralizes the collection of antiretroviral medication for all HIV-positive individuals from a specific geographic area, around the hospital: a total population of 306 064. In this way, all patients included are all possible in a given geographical area, similar to another one. Spanish population is covered by the public health system, so ART is given to every patient who needs it, which is dispensed by the Hospital Pharmacy.

We excluded patients enrolled in clinical trials, post-exposure prophylaxis and those whose data were not available.

Demographic variables (age, sex, country of origin) and variables related with HIV infection and ART was collected from medical notes and pharmacy dispensing records.

With regard to concomitant medication, we included all drugs dispensed by pharmacies with official medical prescription issued by the Aragonese Health Service and registered in the Aragonese Consumption of Pharmaceuticals Information System (the *Farmasahud*[®] database).

Ethical Committee for Clinical Research of Aragón issued a positive evaluation to this study, involved in the project "Antiretroviral Therapy used in HIV naive patients and used of concomitant medicines in

older HIV-infected patients," according to applicable law - RD223/2004 and Decree 26/2003 of Aragón Government, modified by Decree 292/2005.

In addition to the Ethical Committee approval, we received permission to access the Farmasahud database in an anonymized way.

We obtained details on co-medications issued to HIV-positive patients and the general population between January and December 2011. An individual was considered as having used a medicine when the database indicated that they had been issued with at least one medical prescription in the year of the study.

Medication was grouped according to the World Health Organization's Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC), to the second level of the therapeutic subgroup.¹² The defined daily dose (DDD) for each medication taken by each patient for the year was calculated. The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults. Defined daily doses are technical units of measurement created for use along with the ATC and are assigned to each chemical substance. The purpose of the ATC/DDD system is to serve as a tool for drug utilization research in order to improve quality of drug use. One component of this is the presentation and comparison of drug consumption statistics at international and other levels.

This study focused on DDD medications as defined by the WHO. Therefore, medicines without a DDD, such as creams, balms and nose or eye drops, were not included in the analysis.

The study population was classified by the number of different co-medications they had received during the year. Individuals that had been prescribed five or more co-medicines were classified as polymedicated patients. It is generally accepted that five different medications is the threshold associated with negative health outcomes.^{7,13-15}

The proportion of patients that were polymedicated and the proportion of patients who received each group of medication were calculated. Based on the DDD analysis, the median number of days of treatment with each medication was also calculated.

A comparative analysis was made of the use of co-medication by the male HIV-infected population and the general male population of 50-64 years old. The selection of the 50-64 age group was in line with other studies¹ and also due to the small numbers of HIV-positive patients over 64 in our study population. The comparison was confined to men due to distribution differences between men and women with regard to the general population and the HIV-infected population, and differences between male

prescription). A patient was considered as 'adherent' when the percentage was greater than 95 % [12]. Adherence was based on the most dispensed ART in the year of the study. Patients who ceased ART or could not be followed-up were considered as non-adherents.

The statistical analysis was expressed as frequencies and percentages of the qualitative variables and as a mean (standard deviation) and median (minimum–maximum) for the quantitative variables. The Chi square test was used to compare qualitative variables. Statistical data was analysed with SPSS, version 15.0, licensed from the University of Zaragoza.

Results

During the period of the study, 130 patients aged 50 years or over received antiretroviral treatment from the Pharmacy Service on at least one occasion, representing 19.8 % of the total number of HIV patients receiving ART.

Demographic characteristics of these *older* HIV patients, their HIV transmission risk, hepatitis C coinfection, years since diagnosis and years of antiretroviral treatment are shown in Table 1. Most of these patients were aged between 50 and 59 years at the time of the study. There was a large variation with regards to time elapsed since diagnosis, from 0.5 to 28 years. 14 % had been diagnosed in the last 5 years.

Forty of the patients (31 %) were at least 50 years old when diagnosed with HIV. This subgroup revealed differences compared with those diagnosed at a younger age, in terms of HIV transmission, the majority being through sexual contact (90 % compared with 60 %, $p = 0.0005$) and more were diagnosed with an advanced state of the illness (54.3 % compared with 48.3 %, $p = 0.672$).

Data on the immunological condition at diagnosis was available for 95 patients (73 %). Of the remaining 35 individuals, data were unavailable for 5 patients, 8 patients were transferred from other centres, and 22 were diagnosed more than 15 years ago and it was not possible to obtain all the desired information. Data for the 95 were as follows: 50.5 % had CD4 <200 cells/mm³; 20 % had CD4 200–349 cells/mm³; 14.7 % had CD4 350–499 cells/mm³; 14.7 % had CD4 ≥500 cells/mm³. When patients diagnosed in the last 15 years were taken into account, the percentage of patients with advanced illness fell, although with no statistically significant differences (Table 2).

The VL at diagnosis was greater than 100,000 copies/mL for 47.2 % of the patients for which data were available ($n = 72$); of the other 58 individuals, data were unavailable for seven patients, eight were transferred from other centres and 43 were diagnosed more than 15 years ago, coinciding with the initiation of the quantification of

Table 1 Baseline characteristics of HIV-infected patients of ≥50 years

Gender ($n = 130$)	
Male	77.7 % (101)
Female	22.3 % (29)
Age ($n = 130$)	
Mean (standard deviation)	56.7 (6.2)
Median (min–max)	54.8 (50–78)
50–59 years	76.9 % (100)
60–69 years	16.9 % (22)
70–79 years	6.2 % (8)
Place of birth $n = 130$	
Spain	83.1 % (108)
Other countries	16.9 % (22)
HIV transmission risk	
Sexual	69.2 % (90)
IDU	26.9 % (35)
Unknown	3.9 % (5)
VHC	
Yes	26.9 % (35)
No	70 % (91)
Unknown	3.1 % (4)
Years since diagnosis ($n = 129$)	
Mean (standard deviation)	13.5 (6.6)
Median (min–max)	13.4 (0.5–28)
≤ 10 years	31.8 % (41)
11–20 years	53.5 % (69)
>20 years	14.7 % (19)
Years of ART ($n = 122$)	
Mean (standard deviation)	10.9 (5.4)
Median (min–max)	11.9 (0.5–21.8)
≤10 years	39.3 % (48)
11–20 years	57.4 % (70)
>20 years	3.3 % (4)

IDU Injected drug use, ART Antiretroviral therapy

Table 2 Distribution of patients according to CD4 lymphocyte count at diagnosis and years since diagnosis (last 15 years)

CD4 at diagnosis	Years since diagnosis of HIV		
	≤5 years % (n)	6–10 years % (n)	11–15 years % (n)
<200 cells/mm ³	50 (9)	57.9 (11)	63.2 (24)
≥200 cells/mm ³	50 (9)	42.1 (8)	36.8 (14)

$p = 0.645$

viral load, therefore limiting the collection of all the necessary information.

Table 3 details the immunological and virological situation at the end of the study. It can be observed that 58 % had CD4

Gimeno-Gracia et al. Concomitant medications in older HIV+ patients

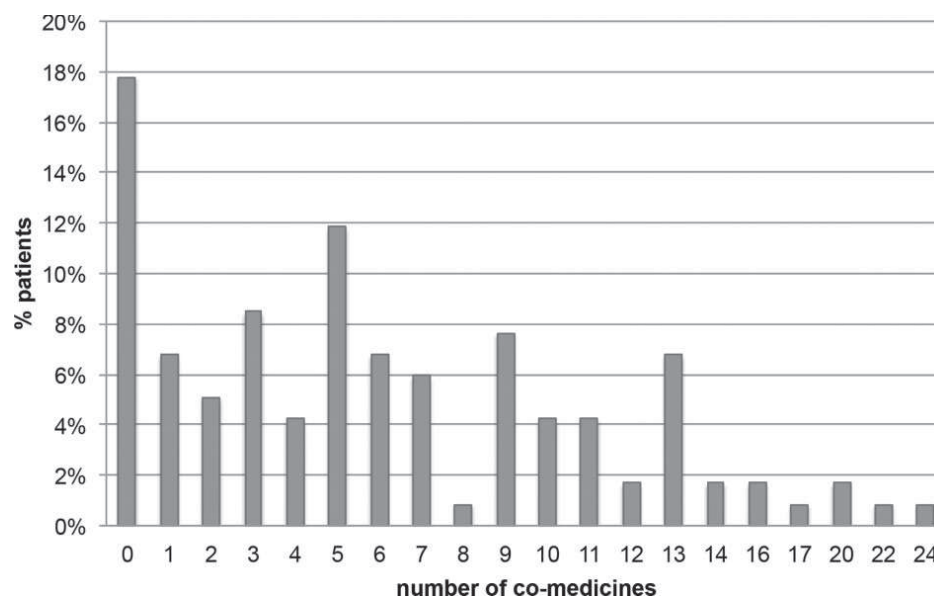


Figure 1 Number of concomitant medications taken by human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients ≥ 50 years old.

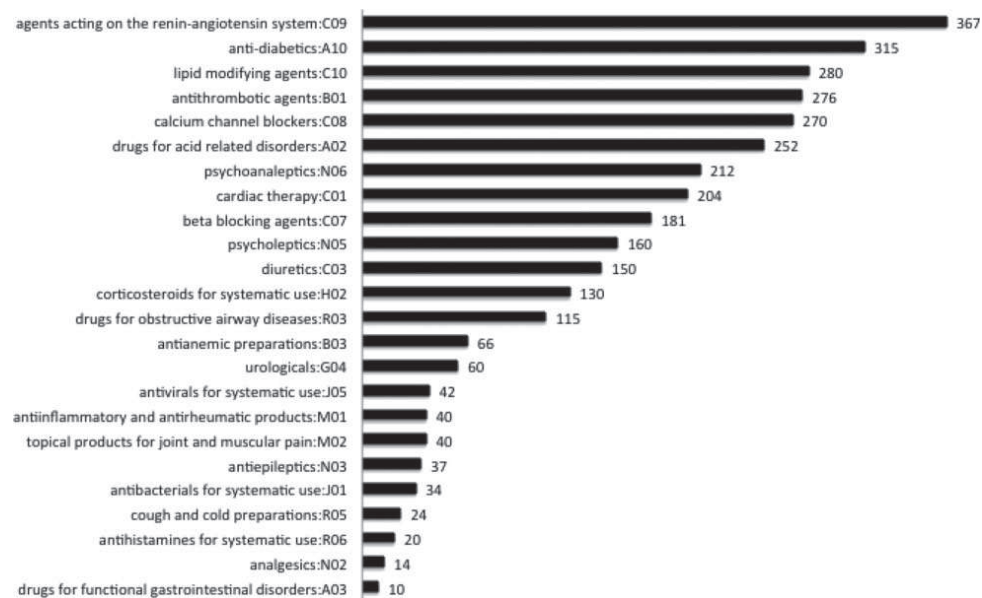


Figure 2 Median days of treatment (defined daily dose, DDD), by patient, for each Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification medication subgroup for human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients ≥ 50 years old.

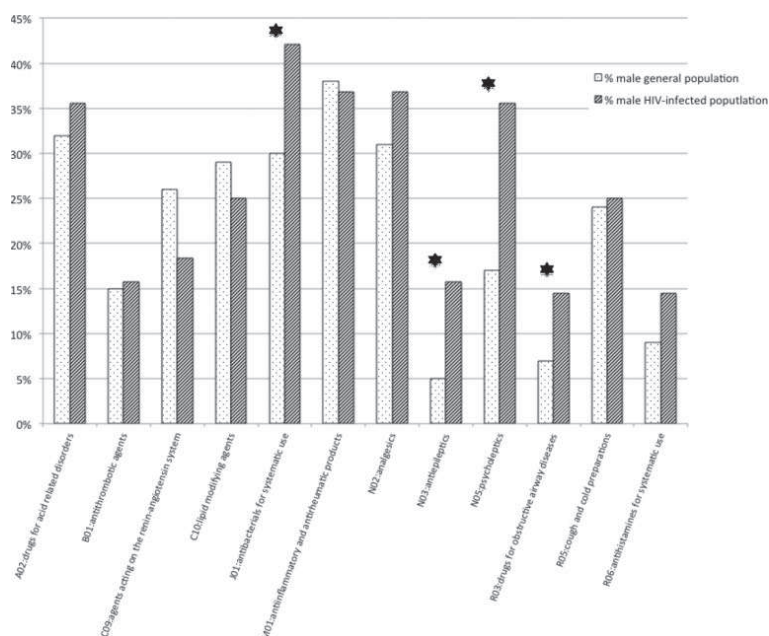


Figure 3 Percentage of 50–64 year-old males in the general population and in human immunodeficiency virus (HIV)-infected population, (included therapeutic subgroups prescribed for more than 10 HIV-positive patients).
*Statistically significant differences.

(35.5 vs 16.6%, $P=0.000$) and R03 – for obstructive airway diseases (14.5 vs 6.8%, $P=0.008$) (Fig. 3). There were also higher numbers of estimated treatment days in the HIV-infected population, using the median DDD, with statistically significant differences, in the following groups: J01 – antibacterials for systematic use (25 vs 20, $P=0.01$) and N05 – psycholeptics (180 vs 60, $P=0.0000$). On the establishment of two groups based on duration of treatment of up to 90 days and more than 90 days, statistically significant differences were also observed between the HIV-infected group and the general population: 63.0% of HIV-positive patients taking psycholeptics were using the medication for more than 90 days compared with 41.8% of general population ($P=0.031$) and 9.4% of the HIV-positive patients took antibacterials for more than 90 days, compared to 2.5% of the general population ($P=0.046$).

Discussion

Using a definition of a medical treatment as the collection of a medical prescription from a pharmacy at least once in the year of the study, 82% of the older HIV-positive patients had received medication, in addition to their ART, in 2011. This figure is similar to Swiss cohort

study of the same age range⁹ and Shah's work, which was based on patients of over 55 years old.¹⁸

With regard to polymedication, it should be noted that the published literature offers different definitions and cutoff points, although five medications is the generally accepted criterion.^{10,13–15} In this study, 58% of the older HIV-infected patients were polymedicated, that is, taking five or more medications in addition to their ART. This result was coherent with the studies of Holtzman (54%) and Edelman (55%). Tseng *et al.* set the figure for polymedication as 4, and in that study 68.5% of the patients were polymedicated. When we tested our population at four medications, the result was 61.9%.^{7,10,11}

The medications used by the older HIV-infected population can be divided into two groups:

- Medicines taken for temporal, specific reasons, for limited time periods, such as analgesics, anti-inflammatories, cough and cold treatments, antibiotics, that are used by a high percentage of patients (44, 39, 30, and 44%, respectively) with low median estimated numbers of treatment days (14, 40, 24, and 34 days, respectively).
- Medicines for chronic illnesses, such as lipid lowering agents and antihypertensive. These were used by a high percentage of patients and for longer durations. The use of this type of

medication is linked to the fact that increased age augments the probability of comorbidities that include dyslipidemia, hypertension, cardiovascular disease (CVD), and diabetes.^{1,4,10,19–21}

In our study of older HIV-positive patients, there were a much higher proportion of men than women (82%), similar to other studies on the older HIV-infected population (Marzolini – 80%, Onen – 83%, Holtzman – 83%). Furthermore, the literature has described sex differences with regard to pharmacotherapeutic profiles.^{8,14} For these reasons, we confined our comparison of HIV-positive patients and the general population to men between the ages of 50 and 64.

The fact that the antibiotic use differs between both populations may be a reflection of the nature of the HIV condition, which weakens the immune system and therefore requires more use of antibiotics, whether as acute treatment or as prophylaxis use. However, this population was not very immunocompromised, so this higher use could be due to an earlier use in order to avoid future complications. It is known that in some countries in Southern Europe, the use of antibiotics is quite common compared to Northern Europe, but in this study we are analyzing population of the same geographic area, so this item should not be affected.¹⁶

The greater use of psycholeptics, such as alprazolam, sulpiride, and risperidone by the HIV-positive patients, compared with the general population, might be explained by a higher prevalence of psychiatric diseases, drug abuse, or dependence in this population.^{19,22}

Given that CVD is one of the most frequent comorbidities among HIV-positive patients,^{4,20} we might have expected to observe differences with regard to the general population. However, this was not the case. A possible explanation could be that HIV-infected patients may have undertreated CVDs. Many characteristics of the two study groups are not known, so there are many other possible explanations such as a high level of primary chemoprophylaxis cardiovascular among the general male population of the same age range (50+), different rates of CVD or CVD risk factors such as smoking and dyslipidaemia.

One of the main differences between this study on the use of medications by HIV-positive patients and other similar works is the methodology employed for the collection of medication data. Most studies use data from patients' clinical notes and/or interviews in which the individual lists the medications taken.^{1,8–10} This could lead to bias or misinformation due to problems of memory;²³ data collection is cross-sectional. These methods have limitations and there is no clear evidence on the most adequate technique for reviewing patient treatments,^{6,7} differences that depend on the

methodology employed have been noted.^{17,24} In our analysis, we took data from the pharmacies that had dispensed the medications in accordance with medical prescription. The data, therefore, reflect medication taken for both temporal and chronic conditions in addition to providing information on the collection of medication, which does not always coincide with the issuing of the prescription (due to adherence failure).

When comparing our study with others, consideration must be given to the different sources of information on medication, the criterion for polymedication, and the question of a transversal or longitudinal approach.

Another common limitation of studies that use the consumption of drugs dispensed by pharmacies as a source is that they only include data on medications of official medical prescriptions; they do not include private health system treatments or alternative medicines. However, this is not seen as a very significant limitation in our case; given the universal coverage of the public health system in Spain, with a small number using alternative sources for their medications.

The analysis of DDD consumption does not take into account the use of creams, ointments, or eye drops, but these products are much less relevant with regard to risk of pharmacological interaction.

Recent studies have examined medication interactions in the HIV-infected population and have demonstrated that there is a higher risk of interaction when a number of specific factors are present: protease inhibitor treatment, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor treatment, recreational use of drugs, HCV coinfection, and the use of at least two medications in addition to ART, anxiety, dyslipidemia, and advanced age.^{9–11} The co-medications that the aforementioned authors found most implicated in interactions were treatments for CVDs and the central nervous system.^{9,11}

It is very important to have a complete and accurate drug history prior to starting additional medications. When prescribing a new medication, healthcare providers should be careful to choose the most appropriate drug, paying attention to avoid combinations, which can lead to synergistic toxic effects, agreeing on a schedule of medications administration, reducing pill burden, and careful titration of medications.

The polymedicated population over 65 years old have a higher rate of hospital admission caused by adverse reactions to medications¹⁵ and have a higher rate of mortality.^{13,14} It is important to increase our knowledge of polymedication among the increasing older HIV-infected population in order to be able to

develop prevention strategies for the problems inherent in old age and multiple treatments.

An HIV specialist, although knowledgeable in the nuances of ART, may be less comfortable managing multiple age-related illnesses, so increasingly, they must be trained in geriatric issues.

There are some projects like HIV and Aging Consensus Project, which recommends treatment strategies for clinicians who manage HIV-infected older adults.³ This work group recommends that individuals use either only one pharmacy or a pharmacy with an integrated computer network, and where possible, use a HIV-specialty pharmacy. Having a clinical pharmacist assist with prescriptions can help to reduce inappropriate prescribing and thereby decrease the rate of drug-related problems.

Conclusions

More than half the older HIV-positive patients in this study received five or more different medications, in addition to ART, in the 12-month study period. At least one-third had taken antibiotics, analgesics, anti-inflammatories, antacids, and/or psycholeptics. Medications for cardiovascular conditions and diabetes were most consumed in terms of the number of days per patient.

There are a higher number of estimated treatment days among the male HIV-infected population in comparison with the general male population with regard to the use of antibiotics and psycholeptics. In the other pharmacological groups, no statistically significant differences between the two populations were found.

The higher use of medications among the older HIV-infected population may reduce treatment adherence and consequently, effectiveness. It may also increase the risk of interactions and adverse events. This study has aimed to make a contribution to the body of knowledge on polypharmacy among the increasing numbers of older HIV-positive patients. We hope that this knowledge will help clinicians to evaluate the need for medication and to develop measures directed at reducing toxicity and improving treatment efficacy.

Acknowledgements

We thank Elena Rivero for final English revision.

Disclaimer Statements

Contributors

The corresponding author has designed the study, obtained ethics approval, collected the data, analyzed

the data, interpreted the data, and written the article. The rest of the authors have contributed to design the study, collected the data, interpreted the data, and revised the article.

Funding

None.

Conflicts of interest

There is no conflict of interest.

Ethics approval

Ethical Committee for Clinical Research of Aragón has issued a positive evaluation to this study, involved in the project "Antiretroviral Therapy use of HIV naive patients and use of concomitant medicines in older HIV-infected patients", according to applicable law – RD223/2004 and Decree 26/2003 of Aragón Government, modified by Decree 292/2005.

References

- Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2011;53: 1130–1139.
- Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advance age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28:1000–1006.
- Work Group for the HIV and Aging Consensus Project. Summary report from the human immunodeficiency virus and aging consensus project: treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:974–979.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120–1126.
- Justice AC. HIV and aging: time for new paradigm. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7:69–76.
- Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8: 749–763.
- Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013;30:613–628.
- Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Prevalence of comedication and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15:413–423.
- 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: 2107–2111.
- 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;10:1302–1310.
- 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;47:1429–1439.
- WHOCC. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs. Oslo www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed June, 2012 2012.

Gimeno-Gracia et al. Concomitant medications in older HIV+ patients

- 13 Gnjdjic 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;65:989–995.
- 14 Richardson K, Ananou A, Lafortune L, Brayne C, Matthews FE. Variation over time in the association between polypharmacy and mortality in the older population. *Drugs Aging*. 2011;28:547–560.
- 15 Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions among older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:34–41.
- 16 Malo-Fumanal S, Rabanaque-Fernández MJ, Feja-Solana C, Lallana-Alvarez MJ, Armesto-Gómez J, Bjerrum L. [Differences in outpatient antibiotic use between a Spanish region and Nordic country]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32:412–417.
- 17 Aguilar-Palacio I, Carrera-Lasfuentes P, Poblador-Plou B, Prados-Torres A, Rabanaque-Hernández MJ. [Morbidity and drug consumption. Comparison of results between the National Health Survey and electronic medical records]. *Gac Sanit*. 2014;28:41–47.
- 18 Shah SS, McGowan JP, Smith C, Blum S, Klein RS. Comorbid conditions, treatment, and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clin Infect Dis*. 2002;35:1238–1243.
- 19 Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, et al. Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity? *Clin Infect Dis*. 2007;15:1593–1601.
- 20 Onen NF, Overton ET, Seyfried W, Stumm ER, Snell M, Mondy K, et al. Aging and HIV infection: a comparison between older HIV-infected persons and the general population. *HIV Clin Trials*. 2010;11:100–109.
- 21 Blanco JR, Caro AM, Pérez-Cachafeiro S, Gutiérrez F, Iribarren JA, González-García J, et al. HIV infection and aging. *AIDS Rev*. 2010;12:218–230.
- 22 Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, Heaton RK, Young C, Sadek J, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS*. 2004;18:S49–S59.
- 23 Schmiemann G, Bahr M, Gurjanov A, Hummers-Pradier E. Differences between patient medication records held by general practitioners and the drugs actually consumed by the patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:614–617.
- 24 Furler MD, Einarson TR, Walmsley S, Millson M, Bendayan R. Polypharmacy in HIV: impact of data source and gender on reported drug utilization. *AIDS Patient Care STDs*. 2004;18:568–586.

