

**DESPRESCRIPCIÓN
FARMACOLÓGICA DE LA TERAPIA NO
ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
CON INFECCIÓN POR VIH**

(ACTUALIZACIÓN OCTUBRE 2018)

DESPRESCRIPCIÓN FARMACOLÓGICA DE LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

(ACTUALIZACIÓN OCTUBRE 2018)

COMPOSICIÓN DEL PANEL

COORDINADORES

JR Blanco	Hospital San Pedro -CIBIR, Logroño. GeSIDA
Ramón Morillo	Hospital de Valme, Sevilla. SEFH-VIH

REDACTORES GENERALES

Javier de la Torre	Hospital Costa del Sol, Marbella. GeSIDA
Miguel Ángel Rodríguez	Hospital Ramón y Cajal, Madrid SEFH-VIH

REVISORES DE LOS CAPÍTULOS

Vicente Abril	Hospital General Universitario, Valencia. GeSIDA
Ismael Escobar	Hospital Infanta Leonor, Madrid. SEFH-VIH
Olatz Ibarra	Hospital de Urduliz, Bizkaia. SEFH-VIH
José Antonio Iribarren	Hospital Universitario Donostia. Instituto BioDonostia, San Sebastián. GeSIDA
Ana Mariño	Complejo Hospitalario Universitario, Ferrol. GeSIDA
M^a Teresa Martín	Hospital Clinic, Barcelona. SEFH-VIH
Esteban Martínez	Hospital Clinic, Barcelona. GeSIDA
Luis Ortega	Hospital de León, León. SEFH-VIH

AUTORES

Enrique Bernal	Hospital General Reina Sofía, Murcia. GeSIDA
Fátima Brañas	Hospital Infanta Leonor, Madrid. GeSIDA
Carlos Folguera	Hospital Puerta de Hierro, Madrid. SEFH-VIH
Mercedes Gimeno	Hospital Lozano Blesa, Zaragoza. SEFH-VIH
Alicia Lázaro	Hospital de Guadalajara, Madrid. SEFH-VIH
Julián Olalla	Hospital Costa del Sol, Málaga. GeSIDA
Aguas Robustillo	Hospital Río Tinto, Huelva. SEFH-VIH
Matilde Sánchez Conde	Hospital Ramón y Cajal, Madrid. GeSIDA
Javier Sánchez-Rubio	Hospital de Getafe, Madrid. SEFH-VIH
Montse Tuset	Hospital Clinic, Barcelona. GeSIDA

ÍNDICE DE CONTENIDOS

LISTADO DE ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Objetivos y alcance del documento.....	8
1.2 Metodología	9
2. EL ENVEJECIMIENTO EN LA POBLACIÓN INFECTADA POR VIH	10
2.1 Envejecimiento en la población VIH: dimensión y definición	10
2.2 Las comorbilidades en la infección por VIH	10
2.3 Síndromes geriátricos y fragilidad en la población mayor infectada por VIH	12
3. POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA EN EL PACIENTE VIH	16
3.1 Polifarmacia	16
3.2 Complejidad farmacoterapéutica	16
3.3 Interacciones	17
3.4 Toxicidad del TAR.....	19
3.5 Adherencia farmacoterapéutica	20
3.6 Importancia de la revisión de la polifarmacia	21
3.7 Consecuencias de la polifarmacia	25
4. LA DESPRESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL EN EL PACIENTE VIH	30
4.1 El concepto de desprescripción	30
4.2 Fármacos que necesitan ser revisados	30
4.3 Medicamentos de riesgo	32
4.4 Medicación potencialmente inadecuada	32
4.5 Escenarios de optimización de la farmacoterapia y de la desprescripción	34

5. ESCENARIOS DE DESPRESCRIPCION DE LA TERAPIA NO ANTIRETROVIRAL EN EL PACIENTE VIH.....	37
5.1 Método de desprescripción entre los prescriptores.....	37
5.2 Valoración multidisciplinar de la desprescripción	40
5.3 Criterios de priorización en la desprescripción	41
5.4 Algoritmos de ayuda en la desprescripción	43
6. ANEXO	47
6.1 Tablas	47
6.2 Figuras	57
7. BIBLIOGRAFÍA.....	67

LISTADO DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACB	Escala de carga anticolinérgica
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ALDH	Alcohol deshidrogenasa
ARA II	Antagonista del receptor de la angiotensina II
ARS	Escala de riesgo anticolinérgico
ATV	Atazanavir
BCRP	Proteína Resistencia cáncer de mama
COBI	Cobicistat
CV	Carga viral
CYP	Citocromo P450
ddl	Didanosina
DDP-4	Dipeptidil peptidase 4
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
ETV	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FARV	Fármacos antirretrovirales
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IP/p	Inhibidores de la proteasa potenciado
ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
ISRS	Inhibidores de la recaptación de la serotonina

ISRN	Inhibición de la recaptación de la serotonina y noradrenalina
IV	Intravenoso
LPV	Lopinavir
MPI	Medicación potencialmente inadecuada
MRP2	Proteína asociada a multirresistencia de fármacos-2
MVC	Maraviroc
NVP	Nevirapina
OAT	Polipéptido transportador de aniones orgánicos
OCT	Transportador de cationes
OTC	De venta libre
P-gp	Glucoproteína-P
PRM	Problemas relacionados con la medicación
RAL	Raltegravir
RIS	Red de Investigación en sida
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SM	Síndrome metabólico
SQV	Saquinavir
TAF	Tenofovir alafenamida
TAR	Tratamiento antirretroviral
TCA	Antidepresivos Tricíclicos
TDF	Tenofovir (Disoproxil- fumarato)
TPV	Tipranavir
UGT	UDP-glucurondiltransferasas
ZDV	Zidovudina

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVOS Y ALCANCE DEL DOCUMENTO

En las últimas décadas, y como consecuencia de la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) y de la accesibilidad al mismo, la expectativa de vida de los pacientes VIH ha aumentado de forma considerable¹, hasta el punto de considerar a la infección por VIH como una enfermedad crónica². Esto constituye un triunfo a nivel mundial, pero también un desafío, ya que es preciso mantener la autonomía y la independencia de nuestros pacientes a medida que envejecen.

De entre los diferentes problemas asociados con el envejecimiento acelerado destacarían la mayor prevalencia de comorbilidades que la población general³, lo que lleva aparejado el uso de un mayor número de fármacos no antirretrovirales³ y el mayor riesgo de acontecimientos adversos debido a la menor reserva funcional (hepática, renal), la inflamación crónica y el deterioro del sistema inmune^{4,5}.

El incremento del número de fármacos concomitantes al TAR ha dado lugar a la presencia, cada vez más frecuente, de la polifarmacia en el manejo de la farmacoterapia de los pacientes. A pesar de que la polifarmacia puede estar justificada, su uso se asocia con un potencial riesgo de interacciones medicamentosas y de acontecimientos adversos^{6,7}, de falta de adherencia al tratamiento^{6,8}, de un mayor riesgo de hospitalizaciones^{6,9}, de caída^{6,10}, y de muerte^{6,11}. Aunque en los pacientes VIH las interacciones medicamentosas están bien estudiadas^{12,13}, la prevalencia y las consecuencias de la polifarmacia^{14,15} y de la prescripción potencialmente inapropiada¹⁶ no son bien conocidas. Adicionalmente, en un enfoque más cualitativo de esta problemática, se está desarrollando la medición de lo que se conoce como complejidad farmacoterapéutica, también relacionada con los resultados en salud en estos pacientes¹⁵. Todo esto hace preciso que la prioridad en el enfoque terapéutico en estos pacientes, en los próximos años, sea la optimización de la polifarmacia y el control de la prescripción potencialmente inapropiada⁶.

En los pacientes con polifarmacia, una de las opciones más conformistas es la de mantener los tratamientos pautados^{17,18} por percibirse como un mayor riesgo el suspender que el iniciar un tratamiento¹⁹. Sin embargo, en ocasiones las opciones terapéuticas son complejas, por lo que se hace preciso desprescribir estos tratamientos manteniendo su eficacia.

En este contexto se entiende por desprescribir el proceso terapéutico multidisciplinar, estructurado y dinámico, de reevaluación de la terapia prescrita y sus objetivos farmacoterapéuticos, orientado a alcanzar los mejores resultados en salud de los pacientes, acordes a sus condiciones fisiopatológicas, funcionales, cognitivas, preferenciales y de esperanza de vida.

A este respecto, el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Grupo VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) han elaborado, de forma conjunta, un documento de consenso sobre “Desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH”.

El objetivo de este documento de consenso es dar a conocer el estado actual de esta problemática a los profesionales que tratan a adultos con infección por VIH y proporcionarles recomendaciones que puedan guiar sus decisiones terapéuticas.

1.2. METODOLOGÍA

El Panel redactor del documento está integrado por profesionales sanitarios clínicos y farmacéuticos expertos en la infección por VIH y el TAR designados por la Junta Directiva de GeSIDA y el grupo de VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que han aceptado participar voluntariamente y emitir una declaración de conflictos de intereses. Estos expertos se distribuyen en grupos formados por un redactor y varios revisores que se encargan de actualizar una sección del documento. Los coordinadores del documento son un miembro de cada Sociedad. Los redactores generales, constituidos por un miembro de cada sociedad, tuvieron el cometido de ensamblar todas las secciones del documento y encargarse de la redacción y edición final del mismo. El redactor de cada grupo, revisó los datos más relevantes de las publicaciones científicas (*PubMed* y *Embase*; idiomas: español, inglés y francés) y de las comunicaciones a los congresos más recientes hasta el 30 de marzo de 2018.

El texto elaborado por el redactor se somete a la consideración de sus consultores y se incorporan las aportaciones aceptadas por consenso. Una vez ensambladas todas las secciones, el documento se discute y consensúa. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas por el grupo de trabajo, el documento se expone durante 15 días en las páginas web de GeSIDA y del grupo VIH de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para que profesionales de ambas sociedades, pacientes o quien esté interesado pueda hacer sugerencias que, tras su estudio y deliberación, pueden ser integradas en el documento final.

Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos. Cada recomendación se califica con una letra que indica su fuerza (A, debe ofrecerse siempre; B, en general debe ofrecerse; o C, debe ofrecerse opcionalmente) y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación (I, resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o un metaanálisis; II, de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes; y III, en la opinión de expertos).

2. EL ENVEJECIMIENTO EN LA POBLACIÓN INFECTADA POR VIH

2.1. ENVEJECIMIENTO EN LA POBLACIÓN VIH: DIMENSIÓN Y DEFINICIÓN

El envejecimiento de la población VIH es un hecho al que contribuyen varios factores. Por un lado el desarrollo de fármacos antirretrovirales (FARV) altamente eficaces en el control de la replicación viral que han permitido que la supervivencia de la población diagnosticada sea muy cercana a la de la población no infectada²⁰. A lo anterior hay que sumar el número de nuevos diagnósticos realizados en población a partir de la quinta década de la vida. De hecho, en Europa uno de cada seis nuevos diagnósticos se realiza en mayores de 50 años, lo que supone aproximadamente el 14% del total de los nuevos diagnósticos con un incremento anual del 2% en este grupo de población²¹. Actualmente en nuestro entorno, cerca del 50% de los pacientes infectados por VIH tienen más de 50 años y se calcula que esta cifra será de un 70% en el año 2030, fecha en la que casi el 40% será mayor de 65 años³.

El envejecimiento no es un hecho homogéneo. Mientras que algunos individuos llegan a edades avanzadas de la vida en plenas facultades, otros en cambio, se ven afectados por patologías y déficits que erosionan gravemente su funcionalidad, y principalmente su calidad de vida²². En el caso de la población infectada por VIH, estas personas experimentan cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento en la población anciana no infectada, pero de forma precoz y a pesar de un buen control inmunoviroológico. Este envejecimiento prematuro del sistema inmune o “inmunosenescencia”^{4,23-27} se produce como consecuencia de un estado basal de activación inmune e inflamación persistente, debido a la presencia de replicación viral en reservorios, a las coinfecciones con otros virus y, fundamentalmente a la existencia de traslocación bacteriana por alteración de la barrera intestinal. Esta prematura presentación de los fenómenos biológicos asociados con el envejecimiento, se manifiesta con la aparición de diversas comorbilidades (metabólica, cardiovascular, neurológica...), y con un adelanto de 10 años en la población VIH con respecto a lo que ocurre en la población no infectada²⁸.

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, hablar de la situación actual y futura de la epidemia de VIH es consecuentemente sinónimo de hablar de la infección por VIH en el paciente mayor.

2.2. LAS COMORBILIDADES EN LA INFECCIÓN POR VIH

La prevalencia de enfermedad cardiovascular es más elevada en la población VIH ≥ 50 años que en la población de la misma edad no infectada por VIH²⁹. Los principales eventos cardiovasculares son el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular^{30,31}. Esto parece deberse, no sólo a la presencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, sino a otros relacionados con el TAR y con el propio virus del VIH (Figura 1), tal y como se pudo corroborar en el estudio SMART³².

A nivel metabólico, la prevalencia de diabetes mellitus aumenta con la edad y es más prevalente en los pacientes con infección por VIH³³⁻³⁵. La prevalencia de síndrome metabólico también es más elevada en esta población^{36,37}. Uno de los motivos puede ser la mayor prevalencia de obesidad. Estas comorbilidades también contribuyen a un mayor riesgo cardiovascular. Para más información sobre el diagnóstico y actuación en pacientes VIH ≥ 50 años con patología cardiovascular se recomienda revisar los diferentes documentos que existen al respecto^{38,39}.

El riesgo de enfermedad renal crónica en los pacientes VIH es casi cuatro veces mayor que en las personas no infectadas por VIH⁴⁰. En estos pacientes, la presencia de proteinuria y/o filtrado glomerular reducido contribuye a aumentar su riesgo cardiovascular. En estos pacientes, al igual que sucede con la patología cardiovascular, los factores de riesgo clásicos, y los relacionados con el TAR (ej. tenofovir) agravan el daño renal^{40,41}. El deterioro de la funcionalidad renal disminuye el aclaramiento de los fármacos y puede afectar, de un modo negativo, a las interacciones farmacológicas. Para más información sobre el diagnóstico y actuación en pacientes VIH ≥ 50 años con daño renal se recomienda revisar los diferentes documentos que existen al respecto^{39,42}.

La infección por VIH también se asocia con un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis⁴³. Este aumento se debe, no sólo a una mayor frecuencia de factores del huésped asociados a pérdida de la densidad mineral ósea y a la toxicidad de algunos de los FARV, sino también al efecto nocivo del propio VIH sobre el metabolismo óseo^{43,45}. Esta disminución de la densidad mineral ósea conlleva un mayor riesgo de fracturas patológicas⁴⁶. Para más información sobre el diagnóstico y actuación en pacientes VIH ≥ 50 años con patología ósea se recomienda revisar los diferentes documentos que existen al respecto^{39,47}.

Los trastornos neuropsiquiátricos tienen una especial relevancia en la población VIH de edad avanzada⁴⁸⁻⁵¹ dado que pueden llegar a suponer una importante limitación a la hora de garantizar la adherencia al TAR. Dado que es un problema infradiagnosticado, se recomienda una evaluación periódica de los síntomas relacionados con el deterioro neurocognitivo. Un problema adicional de estos pacientes es el de la soledad⁵². Todo ello hace que estos pacientes puedan ser más propensos a la depresión, al consumo de alcohol, de tabaco, y de otros tóxicos. Para más información sobre el diagnóstico y actuación en pacientes VIH ≥ 50 años con patología neuropsiquiátrica se recomienda revisar los diferentes documentos que existen al respecto^{39,53}.

Por último, existe un aumento de las neoplasias no definitorias de sida en los pacientes con infección por VIH⁵⁴. Su origen es multifactorial, y dentro de los posibles mecanismos implicados en esta génesis hay que considerar el propio VIH, la coinfección por virus oncogénicos y la inmunodepresión⁵⁴⁻⁵⁶. Los tumores más frecuentes son los relacionadas con la infección por el virus del papiloma humano, el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma y el linfoma de Hodgkin. Para más información sobre el diagnóstico y actuación en pacientes VIH ≥ 50 años con neoplasias no definitorias de sida se recomienda revisar los diferentes documentos que existen al respecto^{39,57}.

El inicio precoz del TAR, fomentar los hábitos de vida saludable (cese del tabaquismo y del consumo de alcohol, práctica de ejercicio físico, alimentación...) y erradicar las coinfecciones (ej. VHC) constituyen las mejores herramientas para enfrentarse al envejecimiento prematuro y las comorbilidades relacionadas con la edad en la población VIH.

Para más información sobre el diagnóstico y actuación en pacientes VIH ≥ 50 años con las patologías antes señaladas se recomienda revisar los diferentes documentos que existen al respecto^{38,39}.

2.3. SÍNDROMES GERIÁTRICOS Y FRAGILIDAD EN LA POBLACIÓN MAYOR AFECTADA POR VIH

Debido al envejecimiento precoz de la población con infección por VIH, y a la mayor presencia de comorbilidades no asociadas específicamente al VIH^{28,58,59}, que pueden incluso conllevar algún grado de discapacidad, el abordaje del paciente mayor con infección por VIH debe ir más allá del tratamiento de la infección y el manejo de su TAR. Además de los cambios biológicos que se producen con el envejecimiento, hay otros problemas emergentes (deterioro funcional, deterioro cognitivo, polifarmacia, depresión...) frecuentes en la población mayor, que se deben tener en cuenta en la aproximación clínica global a estos pacientes. La experiencia y la evidencia científica con la población general, deben servirnos como punto de partida. La valoración geriátrica integral y el plan de cuidados que de ella se deriva, han demostrado en la población general disminuir la mortalidad y la dependencia^{60,61}.

La valoración geriátrica integral se ocupa de forma estructurada de la evaluación de la capacidad funcional, la salud física, mental y cognitiva, además de las circunstancias sociales y ambientales. La diferencia respecto a la evaluación médica estándar habitual radica en la inclusión de parámetros no médicos y en la valoración especial de la función y la calidad de vida. A través de la valoración geriátrica integral se detectan los síndromes geriátricos, que son la manifestación de diferentes enfermedades y los indicadores de importantes problemas de salud subyacentes.

Los síndromes geriátricos se definen como aquellos problemas de salud de etiología multifactorial, que no son catalogados como enfermedades, y que poseen las siguientes particularidades clínicas: en primer lugar la participación de múltiples factores de riesgo que afectan a múltiples órganos y sistemas; en segundo lugar, no siempre es posible establecer estrategias diagnósticas para identificar los agentes causales, incluso el diagnóstico puede ser ineficaz y no coste-efectivo; en tercer lugar, el manejo terapéutico de las manifestaciones clínicas es eficaz incluso en ausencia de diagnóstico claro de las causas subyacentes⁶².

La etiología multifactorial de los síndromes geriátricos es lo que les diferencia de los síndromes médicos tradicionales⁶²⁻⁶⁴. La importancia de los síndromes geriátricos radica en que su presentación puede ser indicativa de problemas no conocidos de muy diversa índole, a la vez que su detección tiene más valor predictivo de posibles eventos adversos, morbilidad y mortalidad, que la detección de enfermedades crónicas de forma aislada^{65,66}. Por esta razón, cada vez disponemos de mayor literatura científica que, de alguna forma, "reivindica" la valoración geriátrica integral en la evaluación clínica del paciente mayor con infección por VIH, con el objetivo de introducir mejores marcadores del impacto de la infección por VIH en esta población que la mera constatación de la aparición de las diversas comorbilidades⁶⁷⁻⁶⁹. Por ejemplo, y centrándonos en el tema que nos ocupa, las caídas, la depresión o la malnutrición, pueden ser la única manifestación clínica de una prescripción farmacológica inadecuada.

Por tanto, antes de prescribir nuevos fármacos debemos ser capaces de identificar la presencia de un síndrome geriátrico como única manifestación clínica de otros problemas subyacentes.

Los principales síndromes geriátricos a tener en cuenta en la valoración del paciente mayor con infección por VIH son: deterioro funcional; caídas; fragilidad; deterioro cognitivo; delirium o cuadro confusional; depresión y malnutrición. Nos centraremos en la función física y la fragilidad por su impacto en la salud y su importancia pronóstica.

Deterioro funcional

El deterioro de la capacidad funcional en el adulto mayor puede ser la única manifestación clínica de patologías o daños subyacentes en diversos sistemas: musculoesquelético, circulatorio, órganos de los sentidos, respiratorio etc., que con el tiempo terminarán produciendo algún grado de incapacidad funcional e incluso dependencia⁷⁰. Medir la limitación funcional o discapacidad nos permite conocer el alcance del daño de las diversas patologías y establecer programas de prevención o recuperación adecuados⁷¹.

La valoración funcional se define fundamentalmente mediante los siguientes componentes: las actividades básicas de la vida diaria; las actividades instrumentales de la vida diaria; la marcha, la fuerza en extremidades inferiores, y el equilibrio. Hay diferentes escalas validadas para medir cada uno de estos componentes, para la medición de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria los más utilizados son los índices de Katz⁷² o Barthel⁷³. En ambos casos obtenemos una puntuación derivada de la respuesta subjetiva a una serie de preguntas establecidas, su resultado nos da idea de la situación actual, y su repetición en el tiempo nos puede informar de la existencia de un deterioro progresivo. Pero es fundamental la valoración completa también a través de escalas objetivas de medición, como la fuerza de prensión o la velocidad para recorrer 4 metros. El test más utilizado es el test de rendimiento físico o Short Physical Performance Battery (SPPB)⁷⁴, validado ya en gran cantidad de estudios transversales y que recientemente ha demostrado su capacidad para predecir mortalidad en población infectada por VIH⁷⁵.

Para realizar una correcta valoración funcional en la población VIH mayor, las mediciones a realizar son similares a las de la población no infectada. Hay estudios en los que se han incluido cuestionarios adaptados sobre las actividades diarias, como el MOS-HIV⁷⁶, pero tal y como hemos comentado previamente, para realizar una valoración funcional correcta se deben realizar mediciones objetivas de la función, que cobran especial relevancia en este grupo de población que en su conjunto se sitúa fundamentalmente en la edad media de la vida, en la que discriminar por realización de actividades diarias básicas o instrumentales tiene menos sentido, puesto que estas escalas detectan discapacidad fundamentalmente. El SPPB y la velocidad de la marcha son por tanto los test objetivos más validados incluyendo estudios con población infectada por VIH^{75,77}. La detección de limitaciones funcionales de forma precoz supone una oportunidad para la intervención y prevención de la progresión hasta la discapacidad.

Fragilidad

La fragilidad se define como un síndrome biológico consistente en la disminución en la reserva funcional homeostática, y en la capacidad de respuesta a estresores externos⁷⁸. Es el resultado de una acumulación de déficits en distintos sistemas fisiológicos y condiciona vulnerabilidad incluyendo hospitalización, discapacidad y muerte⁷⁹. La presencia de fragilidad ha demostrado ser un buen predictor de un peor estado de salud y de eventos adversos en salud en la población general⁷⁹⁻⁸¹.

Para entender bien el concepto de fragilidad es imprescindible tener claro que enfermedad, discapacidad y fragilidad no son sinónimos ya que existe discapacidad sin enfermedad, enfermedad sin discapacidad, y discapacidad y enfermedad sin fragilidad (ej. ictus en una persona joven, accidente de tráfico). La fragilidad antecede a la discapacidad y puede ser reversible, de ahí la importancia de diferenciarla y detectarla⁸².

La medición de fragilidad más utilizada, tanto en estudios epidemiológicos como en estudios clínicos, es el fenotipo de fragilidad de Fried⁷⁹, aunque también existe un modelo basado en la acumulación de déficits en distintos sistemas⁸³. El fenotipo de Fried se basa en 5 criterios funcionales: debilidad, baja resistencia al esfuerzo, lentitud, baja actividad física, y pérdida de peso. Los individuos frágiles son aquellos que cumplen tres o más criterios, los prefrágiles los que cumplen uno o dos criterios y los sujetos no frágiles o robustos los que no cumplen ninguno. En la **Figura 2** se representa gráficamente la diferencia entre un individuo frágil y uno robusto.

En la población mayor con infección por VIH se ha demostrado una prevalencia de fragilidad que puede llegar a ser el doble a la de la población no infectada y con un desarrollo precoz a edades más tempranas^{67,77,84,85} lo que por otra parte es congruente con el hecho de que envejecen anticipadamente. Su presencia se asocia con una mayor deterioro funcional y una peor evolución clínica en esta población^{67,77,86,87}.

En conclusión, es un hecho que el envejecimiento en la población infectada por VIH se presenta precozmente. Este envejecimiento no es homogéneo ni se asocia necesariamente de forma lineal con la edad cronológica. Además, no existe un modelo de persona mayor con infección por VIH. Por ello, la situación funcional y la presencia o no de fragilidad son factores determinantes de la salud del paciente mayor con infección por VIH y su valoración debe estar integrada en el abordaje básico y rutinario de estos pacientes con el fin de detectar a aquellos que están en riesgo de envejecer con un peor estado de salud presentando eventos adversos, y problemas asociados como puede ser la polifarmacia. Tal y como destaca la OMS en su informe sobre envejecimiento y salud, “más de lo mismo no es suficiente”, se necesita un cambio sistémico⁸⁸.

Recomendaciones

- La situación funcional, y la presencia o no de fragilidad son factores determinantes de la salud del paciente mayor con infección por VIH y su valoración debe estar integrada en el abordaje básico y rutinario de estos pacientes con el fin de detectar a aquellos que están en riesgo de envejecer con un peor estado de salud presentando eventos adversos, y problemas asociados como puede ser la polifarmacia (**AII**)
- Se hace preciso elaborar programas de intervención que nos permitan mejorar la función y evitar la discapacidad (**BII**)

3. POLIFARMACIA Y COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA EN EL PACIENTE VIH

3.1. POLIFARMACIA

Desde la aparición del TAR, asegurar la máxima adherencia/efectividad para conseguir la supresión virológica, la recuperación inmunológica y evitar el desarrollo de resistencias que limitan las posibilidades de tratamiento (riesgo individual) y que además son transmisibles (riesgo comunitario), ha sido uno de los objetivos prioritarios tanto a nivel individual como de las políticas sanitarias. Por tanto, el reto trasciende el control de la infección y se centra en el correcto abordaje de estos pacientes complejos que tienen múltiples comorbilidades y una alta prevalencia de polifarmacia. En términos generales la polifarmacia puede considerarse como el uso simultáneo de numerosos fármacos. Sin embargo, existen múltiples definiciones que incorporan aspectos como el número de fármacos, el uso de medicación potencialmente inapropiada, la infrautilización de fármacos o la duplicidad farmacoterapéutica. En cuanto al valor numérico, la definición más aceptada y reflejada en las publicaciones científicas es la toma de ≥ 6 medicamentos simultáneamente⁸⁹.

En la población VIH, el porcentaje de pacientes polimedcados oscila entre el 9% y el 35%, dependiendo de las cohortes estudiadas: 32,2% en Canadá⁹⁰, 35% en Estados Unidos^{91,92}, 9,2% en Italia⁹³, 8,9% en los hombres y 11,3% en las mujeres en España⁹⁴. La prevalencia de polifarmacia se eleva drásticamente cuando se trata de pacientes ≥ 65 años hasta prácticamente generalizarse¹⁴.

Estudios llevados a cabo en ésta población han demostrado que la polifarmacia se asocia con una disminución de la adherencia, un aumento de los efectos adversos y del uso inapropiado de fármacos, y un incremento en las hospitalizaciones, los síndromes geriátricos y la mortalidad^{6,89,95,96}. Las consecuencias de la polifarmacia se discuten al final de este capítulo.

3.2. COMPLEJIDAD FARMACOTERAPÉUTICA

En este entorno de envejecimiento de la población con infección por VIH, no sólo es importante cuantificar el número de fármacos sino también la complejidad de la medicación. De una manera simplista, la complejidad farmacoterapéutica se define como el número de fármacos y su frecuencia de administración, pero resulta incompleta sin añadirle información como el número de unidades por toma, las restricciones alimentarias o la necesidad de otras instrucciones adicionales para la correcta administración del fármaco⁹⁷. Numerosos estudios han demostrado que la complejidad farmacoterapéutica es uno de los principales factores modificables en la adherencia al tratamiento, especialmente en los pacientes mayores⁹⁸⁻¹⁰¹.

Aunque existen herramientas para el cálculo de la complejidad farmacoterapéutica específica del TAR¹⁰², parece más completo valorar la complejidad farmacoterapéutica global incluyendo todos los fármacos prescritos y los de libre acceso. La herramienta más empleada es la conocida como *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI)⁹⁷ y su adaptación informática validada para pacientes crónicos¹⁰³. Este índice está formado por 65 ítems agrupados en tres apartados que valoran con diferente puntuación la forma farmacéutica, la frecuencia de administración, y las directrices adicionales. Incluye un apartado para recoger la información del tratamiento de la patología principal, en este caso los FARV, un segundo apartado donde se registran los fármacos para el resto de las patologías y un último donde se incluye la complejidad de los fármacos de libre acceso. El resultado es una escala continua en la que los valores más elevados implican una complejidad más elevada. Este índice se ha validado en población con infección por VIH¹⁰⁴ y recientemente se ha llevado a cabo la validación y adaptación transcultural al castellano de la herramienta en formato tradicional¹⁰⁵.

La adecuada valoración de su complejidad global puede facilitar intervenciones individualizadas de simplificación de tratamiento o desprescripción, de educación sanitaria, seguimiento o soporte para la mejora de la adherencia al tratamiento y en los resultados de salud de los pacientes.

3.3. INTERACCIONES

El aumento de fármacos no antirretrovirales, las características farmacocinéticas de los compuestos antirretrovirales y los cambios metabólicos que se producen en los pacientes mayores suponen un mayor riesgo potencial de interacciones^{106,107}. Las interacciones farmacocinéticas pueden afectar a los procesos de absorción, distribución, metabolismo o eliminación tanto del TAR como del tratamiento concomitante. La mayor parte de interacciones se producen a nivel de citocromo P450¹⁰⁸, del complejo enzimático de la uridín-fosfato-glucuroniltransferasa (UDPGT), y a nivel de los transportadores como la glicoproteína P o los transportadores de aniones o cationes (OAT y OCT).

Las interacciones que afectan al citocromo P450 son las que presentan mayor repercusión ya que muchos de los FARV actúan como inductores o inhibidores de este complejo, especialmente del CYP3A4. Otras enzimas que se ven implicadas son CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6. Si el fármaco produce una inducción del complejo enzimático puede provocar un fracaso terapéutico ya que el metabolismo hepático estará aumentado. La inducción enzimática es un proceso lento que requiere días o semanas. Por el contrario, si el fármaco produce la inhibición del metabolismo hepático puede provocarse un fenómeno de toxicidad por acumulación del segundo fármaco. Este proceso es inmediato y depende de la concentración del fármaco que actúa inhibiendo ya que es un mecanismo competitivo.

Los fármacos responsables de las principales interacciones en pacientes con infección por VIH son los potenciadores del TAR, ya sea ritonavir o cobicistat, los inhibidores de la proteasa (IP/p) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) dentro de los FARV, y los agentes del sistema cardiovascular, del sistema nervioso central y la metadona dentro de los fármacos concomitantes¹⁰⁹.

Además, el creciente uso de la medicina alternativa, las plantas medicinales y los complementos alimenticios deben ser tenidos en cuenta ya que pueden ser responsables de interacciones con relevancia clínica¹¹⁰.

A continuación planteamos una revisión de las interacciones relacionadas con los fármacos concomitantes más prescritos en pacientes VIH mayores en nuestro entorno¹¹¹. Para una revisión exhaustiva recomendamos consultar las webs y aplicaciones móviles específicas diseñadas para la detección de interacciones¹¹²⁻¹¹⁵, las fichas técnicas de cada medicamento, y las principales guías de práctica clínica en el tratamiento de estos pacientes.

Fármacos cardiovasculares

Los fármacos para el sistema cardiovascular son los más prescritos entre los pacientes con infección por VIH mayores según la mayoría de estudios^{106,107,109}. Los fármacos hipolipemiantes, en particular las estatinas, son fármacos prescritos muy frecuentemente, y que se ven implicados en las interacciones con el TAR, ya que al ser metabolizados por el citocromo P450, en presencia de inhibidores enzimáticos como ritonavir o cobicistat pueden aumentar sus niveles y pueden producirse alteraciones musculares o rabdomiólisis. Por otro lado, es importante recordar que ritonavir también tiene un efecto inductor de varias isoenzimas del citocromo P450, lo que podría reducir la eficacia de algunos fármacos.

Fármacos del sistema nervioso central

Las alteraciones neuropsiquiátricas son una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes de edad avanzada que, ya de por sí, son especialmente vulnerables al deterioro cognitivo y funcional¹¹⁶. Conviene remarcar que el uso de fármacos anticolinérgicos potencia su efecto y la aparición de efectos adversos asociados. Entre estos destacan, a nivel del sistema nervioso periférico, la disminución de secreciones, el enlentecimiento de la motilidad intestinal, la visión borrosa, el aumento de la frecuencia cardíaca y la retención urinaria, entre otros¹¹⁷. A nivel del sistema nervioso central, dado que los receptores muscarínicos median mecanismos de atención, aprendizaje y memoria a corto plazo, el empleo de los agentes anticolinérgicos puede producir un deterioro de la función cognitiva e incluso precipitar la aparición de delirium¹¹⁸. Todas estas circunstancias, además de provocar un deterioro neurológico, pueden limitar la adherencia al TAR.

A la hora de cuantificar el efecto anticolinérgico existen diferentes escalas para medir su carga. Algunas de ellas son la escala de carga anticolinérgica (*anticholinergic cognitive burden scale* [ACB]) y la escala de riesgo anticolinérgica (*anticholinergic risk scale* [ARS]). Según un estudio reciente en población con VIH en España, el 43,3% presentaba alto riesgo anticolinérgico con la escala ACB y el 36,4% alto riesgo según la escala ARS¹¹⁹.

Fármacos para síntomas de reflujo y úlcera péptica

Del 10% al 65% de los pacientes VIH emplean medicación relacionada con el tracto digestivo¹²⁰. Estos fármacos con frecuencia pueden influir en la absorción de numerosos fármacos, entre ellos el TAR.

Este hecho puede ser de gran relevancia en el paciente mayor ya que, a nivel fisiológico, se produce un enlentecimiento gástrico e intestinal, una disminución del aporte sanguíneo y un aumento del pH gástrico, lo que puede alterar la correcta absorción y asimilación de los fármacos.

Fármacos de libre acceso

En los pacientes VIH de mayor edad, la elección del TAR, y su seguimiento, también debe incluir la revisión del perfil de los efectos adversos y las interacciones de los fármacos de venta libre (*“over the counter”* [OTC]), los suplementos, y las plantas medicinales. Se deben considerar las características específicas de la población de edad avanzada (eliminación renal y hepática disminuidas) que los hacen más susceptibles a mayor toxicidad medicamentosa en caso de interacción³⁹.

3.4. TOXICIDAD DEL TAR

A pesar de que la toxicidad de los nuevos FARV ha disminuido considerablemente, todavía sigue siendo una causa muy importante de discontinuación del TAR. Más de dos tercios de los pacientes que inician TAR modificarán su régimen inicial a lo largo de los años, y casi la mitad de ellos lo harán durante el primer año¹²¹, siendo especialmente importante la toxicidad precoz o los cambios por problemas de tolerabilidad¹²².

En los pacientes mayores se puede producir un aumento de la incidencia de efectos adversos relacionados con el TAR ya que se producen alteraciones farmacocinéticas de manera fisiológica con el envejecimiento (alteración de la absorción, del metabolismo y de la eliminación de los fármacos), y existe un mayor número de comorbilidades y de fármacos concomitantes, lo que puede dar lugar a interacciones farmacoterapéuticas. A pesar de este aumento del riesgo de sufrir efectos adversos, la tolerabilidad inmediata y subjetiva del TAR no parece diferir en los mayores con respecto a los jóvenes, y la respuesta viro-inmunológica está condicionada por la mayor adherencia en los pacientes mayores¹²³. De hecho, la duración del primer tratamiento en los pacientes mayores es superior cuando se compara con los pacientes más jóvenes¹²⁴.

La toxicidad que más preocupa en los pacientes mayores es la que se produce a largo plazo, ya que el tiempo medio desde el diagnóstico se sitúa aproximadamente en 17 años¹²⁵.

Toxicidad renal

Los pacientes mayores están más expuestos a la patología renal debido a la disminución de la reserva orgánica en la función renal. Entre los factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia renal crónica (IRC) en los pacientes VIH, además de la edad destacan, entre otros, la presencia de hipertensión arterial, diabetes, la coinfección por el VHB y/o VHC, la elevada carga viral plasmática del VIH, y el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos¹²⁶. En general, se recomienda una evaluación periódica más frecuente de la función renal en los pacientes en tratamiento con fármacos nefrotóxicos, como el tenofovir (TDF) o con factores de riesgo de IRC.

Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular

En general, los nuevos FARV presentan buen perfil metabólico, aunque las formulaciones con algunos IP/p aumentan los parámetros lipídicos y los valores de glucosa. Al igual que en la población general, los factores de riesgo tradicionales son los que determinan principalmente el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y la instauración de estrategias de prevención y tratamiento³⁸.

Osteoporosis y riesgo de fracturas óseas

La osteoporosis es la suma de los factores de riesgo tradicionales inherentes a la edad junto a otros relacionados con la infección por VIH, incluido el TAR⁴⁷. Los regímenes basados en TDF reducen la densidad mineral ósea en mayor medida que los que contienen abacavir (ABC) o que los regímenes sin inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). La incorporación de nuevos fármacos como el tenofovir alafenamida (TAF), los inhibidores de la integrasa (INI) o los regímenes sin potenciador, podrían cambiar este escenario en un futuro próximo. Según el documento de consenso sobre VIH y edad³⁹, la elección del TAR en este grupo de pacientes debe hacerse después de una revisión cuidadosa de las comorbilidades del paciente y de las medicaciones concomitantes. Además, la monitorización de la toxicidad debería ser más frecuente, especialmente si existen factores de riesgo³⁹.

Es fundamental identificar, y modificar los factores de riesgo (incluido el TAR) para el desarrollo de osteoporosis³⁹. En cuanto al riesgo de caídas, parece existir una asociación entre la polifarmacia y un mayor riesgo de caídas, en especial relacionado con el consumo de fármacos sedantes¹²⁷.

Existen herramientas para detectar y evitar fármacos potencialmente inapropiados en la población general de edad avanzada, como los criterios de Beers¹²⁸, los *Choosing wisely*¹²⁹ o los STOPP-START¹³⁰. La adaptación de estas herramientas a patologías concretas y complejas, como la infección por VIH, mejoraría el manejo del tratamiento de este tipo de pacientes.

3.5. ADHERENCIA FARMACOTERAPÉUTICA

La importancia de la adherencia al TAR en pacientes con infección por VIH ha sido un aspecto crítico y estudiado en profundidad desde su inicio. Sin embargo, existen factores que pueden disminuirla como son el deterioro cognitivo asociado a la edad o la polifarmacia, y el aumento de la carga posológica de los fármacos concomitantes^{95,96}. Este aumento en el número de fármacos puede ejercer un efecto desmotivador y provocar una disminución en la activación y en el autocuidado de los pacientes, lo que puede repercutir muy negativamente en la adherencia¹³¹.

Los profesionales sanitarios deben disponer de estrategias multidisciplinarias para la mejora de la adherencia basadas en la monitorización, la motivación y la educación a los pacientes, incluyendo el uso de nuevas tecnologías en los pacientes con destrezas digitales, así como la disminución de la complejidad del tratamiento.

Como estrategias generales de mejora de la adherencia se recomienda:

- a. Revisión completa de la medicación y monitorización de la adherencia global de forma periódica, especialmente en los pacientes con polifarmacia. Para monitorizar la adherencia se recomienda emplear herramientas validadas, siendo recomendable incluir dos métodos diferentes.
- b. Motivar al paciente, resaltando la importancia que tiene la adherencia a toda su medicación, no solo la antirretroviral, identificando y potenciando los aspectos positivos, a corto y largo plazo, de mantener una buena adherencia.
- c. Identificar, a su vez, potenciales causas de falta de adherencia como la aparición de depresión, alteraciones cognitivas o el consumo de drogas o alcohol.
- d. Educar al paciente en estrategias para mejorar la adherencia, adaptadas a su nivel cultural y dominio de las nuevas tecnologías. Disponemos de aplicaciones móviles y servicios de mensajería para establecer recordatorios electrónicos y sistemas de alarma e información visual y emocional. En formato más tradicional, el uso de pastilleros, hojas de medicación y recabar el apoyo de familiares.
- e. Simplificar en la medida de lo posible los regímenes terapéuticos, objetivo de este documento, y así reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes con infección por VIH de mayor edad, evitando en la medida de lo posible, la polifarmacia. Esta disminución de la complejidad es un aspecto básico ya que no solo redundará en una mejora en la adherencia terapéutica, sino que disminuirá la aparición de efectos adversos, errores de medicación e interacciones.

3.6. IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN DE LA POLIFARMACIA

Son varias las razones por las que se hace preciso revisar la polifarmacia de estos pacientes. La primera de ellas es porque, como ya se ha comentado, es un problema prevalente de importancia creciente debido al progresivo envejecimiento de este grupo poblacional³. La segunda razón es porque es frecuente que el paciente mayor con infección por VIH, debido a la comorbilidad asociada a la edad, sea valorado por diferentes especialistas que son prescriptores o potenciales prescriptores. A mayor número de prescriptores, mayor riesgo de duplicidades, interacciones, prescripciones inadecuadas y prescripciones en cascada. La tercera razón, y más relevante, es por el impacto que la polifarmacia tiene en términos de salud. En la población mayor se asocia a una mayor complejidad terapéutica que incrementa el riesgo de efectos adversos e interacciones, errores en la prescripción, reducción de la adherencia, síndromes geriátricos (caídas, deterioro funcional, fragilidad), visitas a urgencias y hospitalización¹³²⁻¹³⁴. Este impacto negativo se ha demostrado también en la población con infección por VIH^{135,136}. La polifarmacia es un síndrome geriátrico en sí mismo. En geriatría se utiliza el siguiente axioma: “ante la aparición de cualquier síntoma en un paciente mayor debes considerar la posibilidad de que se trate de un efecto farmacológico adverso hasta que se demuestre lo contrario”, por tanto, la solución a muchos problemas de salud en la persona mayor pasa por la revisión de la medicación.

Métodos para evaluar la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica

El proceso de confirmación de la polifarmacia debe realizarse de forma sistematizada y con una metodología secuencial y estructurada. En lo relativo a la medicación antirretroviral, al ser de dispensación hospitalaria, es posible realizar registros de dispensación y un seguimiento estrecho de la adherencia al tratamiento. El proceso de confirmación de la polifarmacia debe realizarse a través de dos métodos distintos: la información obtenida del propio paciente, o de un informador válido, y la revisión de la medicación prescrita y registrada en la historia clínica electrónica. Uno sólo de los dos métodos no basta porque, por ejemplo, puede haber prescripciones por parte de médicos privados o fármacos que no requieren receta para su dispensación y, por tanto, pueden no estar registrados en la historia electrónica. Además, el paciente puede consumir productos de herbolario que además de no estar registrados en su historia, si no se le pregunta por ellos específicamente, es probable que no los refleje al darnos la información y/o hay tratamientos de periodicidad más prolongada, semanales o mensuales, que el paciente puede olvidar al reflejar su tratamiento habitual pero que sí están registrados en su prescripción electrónica.

El proceso de confirmar y revisar la polifarmacia no termina con el registro de fármacos. Es preciso dar un salto cualitativo y revisar la indicación, la dosis y duración de cada uno de los tratamientos, los fármacos concomitantes de la misma clase y posología, es decir, evaluar la complejidad farmacoterapéutica.

La confirmación de la polifarmacia, y la evaluación de la complejidad farmacoterapéutica, deben realizarse en cada contacto que el paciente tenga con el sistema sanitario: en cada consulta, en cada visita a urgencias y en cada hospitalización. La complejidad farmacoterapéutica ha demostrado tener impacto en la salud de la población VIH pues aumenta tras el ingreso hospitalario, disminuyendo la adherencia al TAR¹³⁷ y dificulta la consecución de los objetivos de salud, como es el caso en aquellos que reciben tratamiento para la dislipemia¹³⁸. La evaluación de la complejidad farmacoterapéutica debe ser un trabajo multidisciplinar en el que los profesionales sanitarios colaboren de forma conjunta para ofrecer la mejor atención posible al paciente con infección por VIH.

Se han publicado varios métodos estandarizados de medición. El MRCI, al que ya nos hemos referido en este capítulo, fue la primera herramienta descrita y validada para medir la complejidad de la medicación prescrita tanto en práctica clínica como en investigación⁹⁷. Años más tarde, la Universidad de Colorado, diseñó y validó el “*patient-level MRCI*” una herramienta útil para valorar la complejidad farmacoterapéutica a través del uso de datos presentes habitualmente en la historia clínica electrónica^{139,140}, y que también ha sido utilizado en la valoración de la polimedicación en el paciente VIH¹⁰⁴. Existen herramientas como el Drug Burden Index (DBI)¹⁴¹ que mide, de forma específica, la carga de medicación anticolinérgica y con efecto sedante aunque no se ha utilizado todavía en la población con infección por VIH. Recientemente se ha publicado un índice que mide el impacto de la “carga” de medicación en la calidad de vida del paciente, *The Medication-Related Burden Quality of Life (MRB-QoL) tool*⁴² aunque aún no existe experiencia en los pacientes VIH.

La valoración de la polifarmacia y de la complejidad terapéutica que debe realizar el profesional sanitario consiste en:

- Registrar todos los fármacos que precisen o no receta para su dispensación, productos de herbolario y parafarmacia que está tomando el paciente.
- Valorar si hay prescripciones inadecuadas aplicando los criterios STOPP-START, de los que se hablará detalladamente en capítulos posteriores, tanto por exceso (STOPP = *Screening Tool of Older Persons' Prescription*) como por defecto (START = *Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*).
- Simplificar la posología siempre que sea posible.
- “Start low and go slow”. Empezar lento y avanzar despacio en el ascenso de dosis. Buscar siempre la dosis mínima eficaz cuando se trate de psicofármacos.
- Valorar el riesgo de interacciones antes de añadir al tratamiento cualquier fármaco nuevo y/o ante la presencia de nuevos síntomas.
- Antes de pautar un nuevo fármaco, es preciso plantearse si puede retirarse alguno.

La medición de la complejidad terapéutica es una herramienta esencial en el seguimiento de los pacientes para poder estratificarlos y ofrecerles el nivel de atención médica y farmacéutica adecuado a sus necesidades individuales. Lo más relevante es que, en los últimos años, la medición de la complejidad terapéutica está cambiando el foco: de estar centrada en el medicamento a estar centrada en el paciente¹⁴³.

Factores a considerar en la revisión de la polimedicación

a. Más allá del número de fármacos

La polifarmacia tiene, en muchas ocasiones, una connotación negativa pues se entiende también como “la prescripción de más fármacos de los que están indicados o de fármacos innecesarios”. Sin embargo, dada la elevada carga de comorbilidad en la persona mayor con infección por VIH nos podemos encontrar con que todos los fármacos pautados sean adecuados o incluso que, de acuerdo con las guías, haya fármacos indicados no pautados, aunque el paciente tenga polifarmacia. Por eso, el primer factor a considerar en la evaluación de la polimedicación es si cada uno de los fármacos prescritos, independientemente del número total, tiene indicación. La distinción entre “too many drugs” (demasiados fármacos) o “many drugs” (muchos fármacos) es fundamental para distinguir la polifarmacia inapropiada de la apropiada¹⁴⁴. En el primer caso estará indicado desprescribir, en el segundo caso probablemente valorar el riesgo de interacciones, ajustar dosis y simplificar posologías, si es posible.

El correcto manejo de la “polifarmacia adecuada” requiere un seguimiento estrecho con la evaluación por parte de los profesionales sanitarios que hemos comentado previamente para minimizar los posibles efectos adversos de la polifarmacia. Es cierto que la evidencia científica es limitada, pues las personas mayores – en especial las frágiles, con multimorbilidad y polifarmacia – han sido, y son, habitualmente excluidas de la mayoría de los ensayos clínicos¹⁴⁵.

Las decisiones de los prescriptores se basan en muchas ocasiones en extrapolaciones de la evidencia aportada por ensayos clínicos realizados en población más joven y esencialmente sana. Por eso, en la población mayor, y específicamente en la población mayor con infección por VIH, es más difícil saber si la polifarmacia es adecuada o no, y es fundamental realizar una aproximación individualizada y centrada en el paciente.

b. Fragilidad

La detección del paciente frágil, como ya se ha explicado en el capítulo anterior, permite reconocer a aquellos pacientes que están en riesgo de “ir peor”, es decir, de tener más eventos adversos en su salud: caídas, visitas a urgencias, hospitalización y muerte.

Las personas con infección por VIH son un grupo de población muy heterogéneo con distintas necesidades en salud y se ha demostrado que ser frágil, o no serlo, es el factor que determina cuáles son esas necesidades. Hasta ahora, el modo más habitual de estratificar a los pacientes mayores ha sido la comorbilidad. Podemos decir que “la fragilidad es a la comorbilidad lo que la complejidad terapéutica es a la polifarmacia”, un salto cualitativo.

Es imprescindible valorar la fragilidad para hacer una adecuada evaluación de la polifarmacia y la complejidad terapéutica en el paciente mayor porque va a condicionar las decisiones que tomemos en relación con los fármacos. Los objetivos terapéuticos en el control de, por ejemplo, la diabetes o la hipertensión en el paciente mayor son distintos si el paciente es frágil o si no lo es, demostrándose que un estricto control de la tensión arterial en pacientes frágiles aumenta la mortalidad mientras que en los pacientes robustos la reduce¹⁴⁶.

La relación de la polifarmacia con los eventos adversos en salud está condicionada también por la fragilidad en la población mayor. En un reciente estudio español en población general han demostrado que la polifarmacia aumenta el riesgo de visitas a urgencias y de hospitalización en pacientes mayores frágiles y pre-frágiles, pero no en los no-frágiles¹⁴⁷. La valoración de la fragilidad permite identificar el grupo poblacional específico en el que la polifarmacia debe ser estrechamente monitorizada. Desde un punto de vista práctico se debe valorar la fragilidad en la consulta con medidas objetivas como puede ser la velocidad de la marcha o el *Short Physical Performance Battery* (SPPB), test que valora equilibrio, velocidad de la marcha y fuerza en extremidades inferiores.

Así mismo, es importante tener en cuenta que en la persona mayor los síndromes geriátricos (confusión, caídas, deterioro funcional, alteración de la esfera cognitiva o del estado del ánimo, entre otros) son en muchas ocasiones síntoma y manifestación única de los efectos deletéreos de la polifarmacia: interacción medicamentosa, prescripción inadecuada etc. Si se detecta fragilidad o síndromes geriátricos es recomendable derivar al paciente a la consulta de geriatría para una valoración geriátrica integral y un abordaje multidisciplinar del paciente complejo.

c. Atención centrada en la persona

La atención centrada en la persona se define como “aquella asistencia y cuidados dados al paciente que sean respetuosos con sus necesidades y que respondan a sus expectativas, que tengan en cuenta sus preferencias y valores asegurándose que éstos guían las decisiones clínicas”¹⁴⁸. Este modelo se asocia con una mayor calidad de la atención y mejores resultados en salud ^{149,150}.

3.7. CONSECUENCIAS DE LA POLIFARMACIA

La polimedicación se ha relacionado en población general con un aumento de mortalidad (151), falta de adherencia^{152,153}, caídas¹⁵⁴ y efectos adversos de la medicación¹⁵⁵ entre otros. Como es de esperar, la evidencia en pacientes con infección VIH es menor, pero estamos asistiendo últimamente a la publicación de datos de diferentes cohortes analizando los diferentes efectos de la polifarmacia en este grupo de población. A continuación, resumimos buena parte de la evidencia publicada en este sentido.

a. Hospitalizaciones

Un estudio retrospectivo realizado en la cohorte de veteranos en pacientes hospitalizados de forma no programada encontró que la prevalencia de polifarmacia en estos pacientes, con una media de edad de 76,4 años, era del 80%¹⁵⁶. Un 10% de estas hospitalizaciones se relacionaba con reacciones adversas a fármacos, de las que algo más del 30% eran previsible (por prescripción subóptima, falta de adherencia o monitorización subóptima, sobre todo). Las principales complicaciones fueron la hipoglucemia, la bradicardia, las caídas y las alteraciones del estatus mental. La polimedicación fue el único factor de riesgo asociado a las hospitalizaciones por efectos adversos, con una relación creciente según fue mayor la intensidad de la polifarmacia (OR de 2,85 en los que recibían entre 5 y 8 fármacos y una OR de 3,9 para los que recibían ≥ 9 fármacos).

En un análisis prospectivo de esta cohorte que ha estudiado la relación entre la polimedicación y las hospitalizaciones en pacientes con y sin infección por VIH, tras 6 años de seguimiento, y ajustando por la edad, sexo, raza y la gravedad de la enfermedad medida por el índice VACS (*Veterans Aging Cohort Study*), se estableció que la polifarmacia se asociaba a un aumento del riesgo de hospitalización del 47%, y que existía una relación dosis-respuesta entre el número de fármacos y el riesgo de hospitalización, de forma que, por cada nuevo fármaco, este riesgo aumentaba un 8%⁹².

b. Interacciones

Diferentes cohortes de pacientes VIH observan la presencia de un elevado porcentaje de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (53%-65%)^{14,157}, incluyendo las contraindicaciones. A medida que aumenta el número de fármacos prescritos, aumenta la posibilidad de interacciones farmacológicas.

Un estudio español realizado en pacientes VIH de al menos 65 años de edad observó que casi el 75% de los pacientes presentaban interacciones farmacológicas potenciales, de las que un 6,6% podían ser graves¹⁴.

Las interacciones afectaban en un 82% a la medicación concomitante, en un 8% al TAR y en el 10% restante a ambos. Cuando se afectaba la medicación concomitante, en un 56% se comprometía la eficacia y en un 42% podía causar toxicidad. Cuando se afectaba el TAR, en un 45% de casos se podía comprometer la eficacia y en un 55% aumentar su toxicidad. Por cada fármaco prescrito, la posibilidad de interacciones aumentaba de forma significativa un 18%¹⁴. Por su parte, el análisis realizado en los Estados Unidos en pacientes VIH de al menos 60 años de edad encontró una mediana de uso de 8 medicaciones no antirretrovirales, con una prevalencia de polimedicación del 74%¹³⁵. Un 48% tomaban al menos 9 medicaciones no antirretrovirales. En el 70% del total de los pacientes se encontraron interacciones en las que se recomendaba modificar el tratamiento, y en un 11% de los casos se consideraban interacciones que debían ser evitadas. En más de la mitad de los casos correspondían a interacciones entre el TAR y la medicación no antirretroviral¹³⁵.

Por otro lado, un análisis prospectivo de la cohorte suiza¹⁵⁸ que incluyó a pacientes VIH que recibían medicaciones concomitantes, asoció el hecho de recibir al menos dos de estas medicaciones a casi duplicar la probabilidad de interacciones significativas, mientras que recibir al menos tres multiplicaba por más de ocho esa probabilidad. Otros factores de riesgo identificados en esta cohorte para sufrir interacciones medicamentosas fueron el recibir un TAR basado en IP/p combinados con ITINN (OR de 3), el consumo de drogas (OR de 2) y la coinfección por VHC (OR de 1,74).

c. Adherencia incompleta

La presencia de polimedicación se asocia a una menor adherencia a la medicación concomitante¹⁵⁷ más que al TAR, de forma que el porcentaje de pacientes que la interrumpen al menos un fármaco durante al menos una semana en los últimos doce meses fue del 61%. Además, existe una relación entre el número de comorbilidades y el riesgo aumentado de interrupción del TAR¹⁵⁹.

d. Fragilidad y mortalidad

Una cohorte italiana estableciendo una estrecha relación entre el índice de fragilidad basado en el acúmulo de déficits⁸⁷ y la polimedicación, no estando mediada esta relación por la multimorbilidad⁹³.

El análisis de la cohorte de veteranos citado anteriormente⁹² no sólo estudió la relación de la polimedicación con las hospitalizaciones, sino también con la mortalidad. Los pacientes con infección por VIH presentaban un mayor índice VACS que los no infectados (24 vs 18). Tras ajustar la relación entre la polimedicación y la mortalidad por el índice VACS, en otras variables, la polimedicación se asoció con un aumento del riesgo de muerte de un 43% en los pacientes con y sin infección por VIH. Se comprobó también que existía una asociación dosis-respuesta de forma que, por cada nuevo fármaco añadido, aumentaba el riesgo de muerte un 5% en los pacientes con infección VIH y un 7% en los no infectados.

Este es el primer estudio en individuos infectados por VIH que demuestra que la polimedicación sería un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de muerte, habiendo controlado esta relación por un índice de comorbilidad validado en diferentes cohortes como es el índice VACS. Estos resultados son una llamada de atención a la necesidad de evaluar y reevaluar, de un modo detenido, las actuales y futuras prescripciones de estos pacientes.

e. Caídas

Un estudio de la cohorte ARCH, realizado en pacientes con infección por VIH y dependencia a sustancias tóxicas o el uso de drogas por vía parenteral (el 50% de la cohorte sufría todavía dependencia a drogas y alcohol)¹²⁷, la mediana de medicaciones, excluyendo el TAR, fue de 8. Los autores dividieron las medicaciones en sedantes opioides, sedantes no opioides y no sedantes. Las medicaciones sedantes no opioides más prescritas fueron gabapentina, mirtazapina, trazodona, hidroxicina, difenhidramina, amitriptilina, doxepina, zolpidem, quetiapina y clonacepam. Se siguió a los pacientes durante doce meses. En este seguimiento, al distinguir entre medicación sedante opioide y sedante no opioide, sólo esta última se asoció con un aumento significativo del riesgo de caídas (OR de 2,89). Al analizar las curvas ROC, el punto de corte óptimo para predecir el riesgo de caídas fue el recibir ≥ 2 medicamentos sedantes o ≥ 8 en total. Ni el número total de fármacos ni el de medicaciones sedantes se asoció de forma estadísticamente significativa a la presencia de fracturas, pero seguían una tendencia clara en ese sentido.

Por otro lado, un análisis conjunto de la cohorte MACS y WHIS registró las caídas en el año previo de individuos infectados por VIH frente a las que se daban en individuos no infectados¹⁶⁰. En el análisis multivariante, limitado a los pacientes infectados por VIH, la presencia de síntomas de “pérdida del equilibrio” y el consumo de tabaco se asociaron de forma significativa a un mayor número de caídas, como también lo hizo el número de medicaciones usadas en los cinco días previos al corte de datos (incremento de un 13% por cada fármaco).

f. Síntomas

Un reciente estudio transversal australiano encontró que la polimedicación se asociaba, de forma significativa, con la presencia de diarrea (OR de 1,9), cansancio (OR de 1,7) y neuropatía periférica (OR de 3,9), habiendo ajustado esta relación por el índice de Charlson como expresión de la carga de enfermedad¹⁵⁷.

g. Carga de medicación anticolinérgica

La medicación con acción anticolinérgica se ha asociado con delirium, deterioro cognitivo y caídas¹⁶¹⁻¹⁶³. Se puede medir la carga de medicación anticolinérgica a través de diversas escalas, como la Drug Burden Index¹⁴¹ o la escala de riesgo anticolinérgico¹⁶⁴, entre otras¹⁶⁵. Esta última otorga una puntuación a diferentes fármacos (entre 1 y 3) según su actividad anticolinérgica (**Tabla 1**). Tener una puntuación de al menos 3 se considera una alta carga de medicación anticolinérgica.

En una cohorte de los Estados Unidos¹³⁵, se observó una alta carga de medicación anticolinérgica en el 17% de los pacientes. Los fármacos con esta actividad más usados fueron mirtazapina, difenhidramina y cetirizina. Un amplio análisis retrospectivo realizado sobre la cohorte de veteranos¹⁶⁶ analizó el uso de antihistamínicos y relajantes musculares de novo durante 2006 (la mayoría de los estudiados con gran actividad anticolinérgica) con la incidencia de muerte, hospitalizaciones y de visitas a urgencias en el siguiente año. El uso de estos fármacos se asoció, de forma significativa, con un mayor número de visitas a urgencias (OR de 2,25) y de hospitalizaciones por cualquier causa (OR de 1,56). Cuando se analizaron las visitas a urgencias y las hospitalizaciones por caídas o fracturas se observó un aumento también significativo (OR de 2,2 y 1,46, respectivamente). Paradójicamente, la probabilidad de muerte fue significativamente menor que en los no expuestos (OR de 0,87), posiblemente por un sesgo de selección en la indicación (los ancianos más sanos y activos serían los susceptibles de recibir relajantes musculares). En cuanto a los antihistamínicos con mayor poder anticolinérgico, se encontró una relación significativa con la incidencia de muerte en el siguiente año (OR de 1,93), de visitas a urgencias (OR de 2,35) y de hospitalizaciones por cualquier causa (OR de 2,21), así como con las visitas a urgencias y hospitalizaciones por caídas o fracturas (OR de 1,78 y 1,95, respectivamente).

h. La cascada terapéutica

El concepto de cascada terapéutica hace referencia a aquella situación de la que se prescribe una nueva medicación o aparece un efecto adverso relacionado con la misma, pero éste no es reconocido como tal por el clínico, sino interpretado como un nuevo síntoma o una nueva enfermedad, con lo que se produce una nueva prescripción, o la toma de automedicación o incluso el uso de dispositivos¹⁶⁷. Es un concepto relativamente reciente^{168,169} pero a raíz de su definición, se han descrito múltiples cascadas que implican a un gran número de medicaciones. Dos ejemplos clásicos son el uso de antiparkinsonianos tras el inicio de tratamiento anticolinérgico o con metoclopramida, o la aparición de gota tras la instauración de tiacidas¹⁷⁰. Por este motivo, es fundamental un alto grado de sospecha por parte del prescriptor para reconocer este evento. Los sistemas de alerta de apoyo a la prescripción pueden reconocer cascadas predefinidas como las que hemos puesto de ejemplo. Una vez reconocido, este tipo de fármacos deberían ser priorizados en lo que se refiere a la interrupción o reducción de dosis, precisamente con vistas a evitar la aparición de efectos secundarios que lleven a nuevas prescripciones.

Para identificar y evaluar posibles cascadas terapéuticas, se propone el planteamiento de tres cuestiones:

1. ¿Se va a prescribir una nueva medicación para tratar una condición que es un efecto adverso de una medicación previa?. Antes de prescribir conviene explorar si se ha procedido a nuevas prescripciones recientemente o a toma de automedicación por parte del paciente. Esto puede ayudarnos a la hora de identificar estas condiciones como efectos adversos más que como nuevos síntomas o patologías.

2. ¿Es absolutamente necesaria o irremplazable la medicación que ha llevado a la aparición de efectos adversos?. Debemos plantearnos si la medicación en cuestión no puede ser sustituida o no se puede reducir su dosis.
3. ¿Cuáles son los riesgos y beneficios de seguir con la medicación que ha iniciado la cascada terapéutica?.

Es muy importante tener en cuenta las prioridades del paciente, su actitud en relación con la medicación, sus preferencias, su acceso a la medicación o la autonomía o dependencia para manejar su propia medicación, porque estos factores pueden condicionar la adherencia y por tanto el éxito del tratamiento, especialmente en el paciente polimedcado. El tratamiento más eficaz es el que se cumple y para ello el paciente debe estar dispuesto a adherirse al mismo. Si el paciente cree que no va a ser capaz de cumplir las indicaciones específicas de un determinado fármaco (ayuno, ingesta con alimentos, no adoptar el decúbito después de la toma, etc.) se tendrá que buscar una alternativa. Si el paciente es reticente a incorporar nuevos fármacos a su tratamiento, habrá que ofrecerle introducirlos de forma escalonada y ofrecer aquellos de administración más espaciada en el tiempo. En definitiva, el paciente polimedcado tiene mucho que decir en la elección de su tratamiento.

Recomendaciones

- Se debe implantar la valoración sistemática de la complejidad del tratamiento para facilitar intervenciones individualizadas de desprescripción, educación sanitaria y seguimiento para la mejora de los resultados de salud de los pacientes. **(AI)**
- Es fundamental establecer estrategias para reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes mayores, evitando en la medida de lo posible la polifarmacia. **(AII)**
- La elección del TAR en los pacientes mayores y su seguimiento debe incluir la revisión del perfil de efectos adversos y las interacciones no solo de los fármacos prescritos, sino también de los fármacos OTC, los suplementos y las plantas medicinales. **(AIII)**
- Es necesario identificar y adaptar herramientas para detectar y evitar fármacos potencialmente inapropiados en la población con infección por VIH de edad avanzada. **(AIII)**
- El proceso de confirmación de la polifarmacia debe realizarse de forma sistematizada y con una metodología secuencial y estructurada. **(AI)**
- La confirmación de la polifarmacia y la evaluación de la complejidad terapéutica deben realizarse en cada contacto que el paciente tenga con el sistema sanitario: en cada consulta, en cada visita a urgencias y en cada hospitalización. **(AII)**
- La evaluación de la complejidad terapéutica debe ser un trabajo multidisciplinar. **(AIII)**
- Es recomendable valorar fragilidad en el paciente mayor para hacer una adecuada evaluación de la polifarmacia y la complejidad terapéutica porque va a condicionar las decisiones que tomemos en relación a los fármacos. **(BII)**

4. LA DESPRESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA NO ANTIRRETROVIRAL EN EL PACIENTE VIH

4.1. EL CONCEPTO DE DESPRESCRIPCIÓN

El término desprescripción aparece por primera vez en la literatura de habla inglesa en el año 2003¹⁷¹. Desde entonces se han publicado diferentes definiciones que, aunque heterogéneas, coinciden en su mayoría en la incorporación de ciertos elementos clave como son el cese o discontinuación de medicamentos, el tipo de medicamentos que deben ser suspendidos, el carácter sistemático del proceso y la supervisión por parte de un profesional sanitario cualificado. Así, la desprescripción se ha definido como “el proceso de retirada de un medicamento inapropiado, supervisado por un profesional sanitario con el objetivo de manejar la polifarmacia y mejorar los resultados”. También se han considerado estrategias dentro de la desprescripción, la reducción de dosis y el cambio hacia medicamentos considerados alternativas más seguras¹⁷². Otra posible definición es la de un “proceso sistemático de identificación y retirada de medicamentos en los casos en los que existan daños potenciales que superen los beneficios obtenidos o esperados en el contexto de los objetivos de salud de un paciente individual, su actual nivel funcional, esperanza de vida, valores y preferencias”. Es por tanto una intervención positiva centrada en el paciente que requiere una toma de decisiones compartida, información al paciente y el seguimiento de los efectos¹⁷³.

El objetivo es disminuir la carga de medicación y posibles daños asociados a la vez que se mantiene o aumenta la calidad de vida del paciente. Este proceso requiere por tanto el mismo nivel de competencia y de atención que el de la propia prescripción¹⁷⁴.

Aunque se han propuesto diferentes modelos, en general podemos hablar de las siguientes etapas: evaluación completa inicial del caso, identificación de medicación potencialmente inadecuada, priorización de retirada de medicamentos, desprescripción y seguimiento de los resultados y posibles riesgos asociados (síndrome de retirada, efecto rebote, cambios farmacocinéticos que afecten al resto del tratamiento, recurrencia de síntomas...)¹⁷⁵.

La evidencia en la población general señala que la desprescripción es una práctica factible y segura que puede revertir algunos de los riesgos asociados con la polifarmacia¹⁷⁶.

4.2. FÁRMACOS QUE NECESITAN SER REVISADOS

La revisión debe dirigirse hacia aquellos fármacos con menos probabilidades de aportar un beneficio claro al paciente. Estos fármacos pueden clasificarse en 5 categorías¹⁷⁷:

- Medicamentos que deben evitarse siempre que sea posible, que están incluidos en listas de medicamentos potencialmente inadecuados (listas negativas).

- Medicamentos para indicaciones justificadas que no alcanzan el efecto terapéutico mínimo deseado a pesar de una adherencia óptima durante un periodo razonable de tiempo.
- Medicamentos que el paciente es reacio a tomar por diferentes razones como la toxicidad, dificultad del manejo de la medicación, coste o falta de confianza en la medicación.
- Medicamentos sin indicación justificada, bien porque el diagnóstico inicial no fue correcto (ej. cascada terapéutica) o porque la indicación no es correcta por existencia de evidencia de no beneficio.
- Medicamentos usados en el contexto de la prevención cuando el tiempo hasta el beneficio exceda la esperanza de vida del paciente.

Existen diferentes protocolos para sistematizar el proceso de la desprescripción. Uno de ellos es el propuesto por la “*Australian Deprescribing Network*” que bajo el acrónimo CEASE (*Current medications, Elevated risk, Assess, Sort, Eliminate*) incluye las siguientes etapas^{174,178}:

- Determinar todos los medicamentos que el paciente toma actualmente y el motivo de la prescripción. Deben incluirse la medicación “si precisa” así como vitaminas, minerales y fitoterapia.
- Determinar el riesgo de daño potencial para el paciente derivado de su medicación (considerar edad, fármacos de alto riesgo, deterioro cognitivo, escaso soporte social...)
- Determinar el balance beneficio-riesgo de cada medicamento considerando la indicación, beneficios obtenidos hasta la fecha y posibles beneficios futuros.
- Priorizar los medicamentos a retirar teniendo en cuenta las preferencias del paciente en base a 3 criterios pragmáticos: aquellos con mayor daño y menor beneficio potencial, los más fáciles de retirar y los que el paciente desee retirar¹⁷³.
- Implementar la desprescripción y establecer un plan de seguimiento.

Por otro lado, además de este enfoque genérico, se están desarrollando guías fármaco-específicas basadas en la evidencia, que permiten incrementar la capacidad del clínico para aplicar la desprescripción en la práctica. Así existen algoritmos referidos a inhibidores de la bomba de protones (IBP), benzodiazepinas, antipsicóticos y antidiabéticos que pueden consultarse en <http://desprescribing.org>¹⁷⁹.

Otro recurso electrónico de utilidad es <http://medstopper.com> que, una vez introducidos en el sistema, organiza los medicamentos que forman parte del tratamiento del paciente de acuerdo con su prioridad para la interrupción basada en el potencial para que el medicamento mejore los síntomas, para que la medicación reduzca el riesgo de enfermedad futura y la posibilidad de que el medicamento cause daño¹⁸⁰.

Estas herramientas permiten una aplicación más ágil del procedimiento. Sin embargo, existen algunas barreras que pueden influir en el proceso son la falta de tiempo o formación, no querer contradecir la decisión de otro clínico, el miedo del paciente a interrumpir una medicación percibida como necesaria, la influencia del entorno del paciente y el miedo al empeoramiento clínico¹⁸¹. Por otro lado, aunque de gran ayuda, estas herramientas no sustituyen el juicio clínico basado en un conocimiento individualizado de cada caso.

4.3. MEDICAMENTOS DE RIESGO

Se define como medicación de alto riesgo aquella que en general debería ser evitada en determinados pacientes ya que las consecuencias derivadas de su uso pueden ser graves.

4.4. MEDICACIÓN POTENCIALMENTE INADECUADA

El término “medicación potencialmente inadecuada” (MPI) engloba a todos aquellos fármacos en los que el riesgo supera al beneficio esperado en un paciente concreto. Incluyen tanto medicamentos con un alto riesgo de producir daño como aquellos cuyo uso puede resultar innecesario o poco efectivo. También pueden incluirse los medicamentos que no se ajustan a los objetivos del tratamiento (por ejemplo, determinada medicación profiláctica en pacientes en cuidados paliativos) y los que no se alinean con los valores y preferencias del paciente¹⁷².

Los MPI en pacientes de edad avanzada pueden detectarse mediante métodos implícitos que se basan en el juicio clínico para cada caso concreto, teniendo en cuenta las preferencias del paciente, pero que requieren de un alto nivel de conocimiento y consumen mucho tiempo. Uno de los más utilizados en la práctica es el “*Medication Appropriateness Index*” (MAI) que proporciona una metodología estructurada para la revisión de regímenes farmacoterapéuticos complejos en personas de edad avanzada¹⁸².

Por otro lado, los métodos explícitos son listas de criterios predefinidos basados en la evidencia y el consenso de expertos¹⁸³. Estas herramientas se utilizan para asistir el proceso de desprescripción aunque la decisión final debe tomarse de manera individualizada.

En el caso de la población general existen varios instrumentos para identificar los MPI en personas de edad avanzada:

- Los criterios de Beers, de la Sociedad Americana de Geriátrica, actualizados por última vez en 2015, incluyen recomendaciones sobre medicamentos o clases de fármacos divididas en varias categorías: MPI o medicamentos a evitar en la mayoría de personas de edad avanzada, medicamentos a evitar en el caso de padecer determinadas enfermedades o síndromes, medicamentos que deben usarse con precaución, interacciones fármaco-fármaco de alto riesgo (excluidos antiinfecciosos) y medicamentos que deben evitarse o necesitan ajuste de dosis en insuficiencia renal¹⁸². Los MPI detectados mediante la aplicación de estos criterios se han relacionado con algunos resultados en salud como las caídas¹⁸⁴.

Dado que estos criterios fueron definidos en el contexto sanitario de EEUU, algunos autores han propuesto una adaptación a la realidad española¹⁸⁵.

- Los criterios STOPP/START se organizan por sistemas e incluyen 81 escenarios específicos fármaco-enfermedad-paciente (STOPP) que deberían llevar a considerar la retirada de la medicación prescrita y otros 34 en los que la terapia debería ser iniciada (START)¹⁸⁶. Su aplicación ha sido más generalizada en Europa y ha demostrado incrementar la calidad de la prescripción y disminuir los reingresos relacionados con la medicación¹⁸⁷ y los costes asociados a la medicación¹⁸⁸. Recientemente se ha desarrollado una variante (*STOPPFrail*) especialmente dirigida a personas de edad avanzada de mayor fragilidad y con reducida esperanza de vida¹⁸⁹.
- El sistema FORTA (*Fit for The Aged*) clasifica los medicamentos para cada indicación en 4 clases¹⁹⁰:
 - A (A-bsolutely)= fármaco indispensable, beneficio claro en términos de relación eficacia / seguridad demostrado en pacientes de edad avanzada para una indicación dada.
 - B (B-eneral) = medicamentos con eficacia comprobada u obvia en los ancianos, pero con un grado limitado de efecto o problemas de seguridad.
 - C (C-areful) = medicamentos con cuestionables perfiles de eficacia / seguridad en los ancianos, que deben evitarse u omitirse en presencia de demasiados medicamentos, falta de beneficios o efectos secundarios emergentes.
 - Clase D (D-on't) = evitar en la tercera edad.

La aplicación de esta lista ha demostrado mejoras en la calidad de la prescripción y en la aparición de efectos adversos¹⁹¹. Este sistema se ha internacionalizado mediante el desarrollo de listas específicas por país, así como una lista de consenso europeo (EURO_FORTA)¹⁹². La lista completa puede consultarse en: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs40266-017-0514-2/MediaObjects/40266_2017_514_MOESM10_ESM.pdf

El problema de la medicación potencialmente inadecuada, que se asocia a la polifarmacia, ha sido escasamente estudiado en la población de personas infectadas por VIH. En un reciente estudio, entre el 54% y el 63%, según los criterios utilizados STOPP y Beers respectivamente, de los pacientes VIH ≥ 50 años presentaba algún tipo de MPI. Los más comunes, en función de los criterios STOPP, fueron las duplicidades terapéuticas, el uso de opiáceos sin terapia estimulante intestinal asociada, el uso de antihistamínicos de primera generación, las benzodiazepinas de acción prolongada y las dosis de aspirina mayores a los 150 mg/día. Los criterios de Beers más identificados se relacionaron con el uso de benzodiazepinas, AINEs, antihistamínicos de primera generación, antidepresivos tricíclicos e hipnóticos no benzodiazepínicos¹⁶.

En otro estudio realizado en pacientes VIH de ≥ 60 años, basado exclusivamente en los criterios de Beers, este porcentaje fue del 52%¹³⁵. En cualquier caso no hay que olvidar que este tipo de criterios se han desarrollado y validado en población general de más de 65 años y por ello sería deseable una futura adaptación al contexto del paciente VIH.

Conviene recordar que en pacientes VIH mayores se recomienda la revisión de toda la medicación prescrita, al menos cada 6 meses en individuos que tengan ≥ 4 medicamentos, y al menos una vez al año para el resto³⁹. Así, debe actualizarse el historial farmacoterapéutico del paciente incluyendo la automedicación, uso de drogas, etc., e identificar la MPI, interacciones de interés clínico y posibles efectos adversos.

4.5. ESCENARIOS DE OPTIMIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA Y DE LA DESPRESCRIPCIÓN

Las personas infectadas por VIH tienen una elevada probabilidad de comorbilidades que hacen preciso su tratamiento. Por este motivo, se hace preciso evaluar la necesidad de dichos tratamientos y elaborar estrategias para suprimir aquellos que no son estrictamente necesarios¹⁹³.

En un interesante trabajo sobre la polimedicación en los pacientes VIH, en donde el 46,8% tenía ≥ 50 años, un 46,6% de los pacientes presentaba ≥ 2 comorbilidades¹⁹⁴. Las principales comorbilidades fueron las cardio-metabólicas (38%) y el síndrome depresivo geriátrico (23%). En esta serie, un 32,4% eran polimedcados (uso de 6 principios activos concomitantes) y un 5,5% presentaban polifarmacia mayor (uso de 11 principios activos concomitantes o más). Estos datos aumentan cuando se analiza el subgrupo de pacientes ≥ 65 años (el 70,8% estaba polimedcado y un 25,7% con polifarmacia mayor) (Figura 3). Un dato interesante de este estudio fue que aún siendo baja, la adherencia al TAR era mayor que a la medicación no VIH concomitante (51,9% vs. 49,8%). No se observó una relación entre la adherencia y la polifarmacia, aunque sí se observó la disminución de los niveles de adherencia al TAR en pacientes que tomaban antiulcerosos, hipolipemiantes y antidiabéticos, sin que afectara a la adherencia de medicación concomitante.

En un estudio llevado a cabo en San Francisco¹³⁵ en donde se comparó la frecuencia de polimedicación (≥ 5 fármacos), prescripción inadecuada (criterios de Beers), interacciones medicamentosas y carga anticolinérgica en una cohorte de pacientes VIH ≥ 60 años con una cohorte de voluntarios sanos apareados por edad y sexo. Las comorbilidades más frecuentes fueron dislipemia, hipertensión y depresión. En los pacientes VIH, la media de medicamentos fue de 13, de los cuales 4 eran FARV. Los grupos de fármacos más comunes fueron aquéllos para tratar enfermedades neurológicas, cardiovasculares y digestivas, así como vitaminas/minerales. Un 66% eran polimedcados y un 70% presentaron riesgo de interacciones potencialmente graves. El 52% tenía, por lo menos, una prescripción inadecuada, siendo las más frecuentes testosterona (que sólo debería emplearse en hipogonadismo), AINEs, zolpidem y lorazepam (no se recomienda el uso crónico de AINE y benzodiazepinas). El 17% tenía una puntuación ≥ 3 en la escala anticolinérgica. Los fármacos de mayor riesgo fueron mirtazapina, difenhidramina y cetirizina. Por su parte, en las personas no infectadas por VIH la mediana de medicamentos fue de 6 y el 4% una puntuación ≥ 3 en la escala anticolinérgica, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de revisar con especial atención el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con infección por VIH.

La polimedicación conlleva consecuencias que van más allá de lo puramente asistencial y, además de sus efectos a nivel clínico, tiene implicaciones éticas, sociales y económicas considerables (Tabla 2). Entre las consecuencias clínicas cabe destacar, como se ha demostrado en el estudio POINT¹⁹⁴ la disminución de la adherencia. También, los efectos adversos a medicamentos, las interacciones fármaco-fármaco, el aumento del riesgo de hospitalización, el riesgo de caídas y el aumento de la morbi-mortalidad¹⁹⁵.

Según el Documento de consenso de GeSIDA/PNS sobre TAR¹², la adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, y entre los factores asociados con una adherencia imperfecta destacan: la mala relación médico-paciente, el consumo de drogas, la enfermedad mental, el deterioro neurocognitivo, el bajo nivel educativo, la barrera idiomática, la falta de apoyo social, la complejidad terapéutica y los efectos secundarios del tratamiento. Morillo et al¹⁹⁶ llevaron a cabo un estudio para desarrollar un modelo predictivo para la identificación de pacientes infectados por VIH con problemas relacionados con la medicación (PRM) en el que la variable que se asoció con mayor potencia con el riesgo de PRM fue la adherencia y, además, la complejidad farmacoterapéutica (definida como el número de fármacos prescritos adicionales al TAR) multiplicaba el riesgo de aparición de PRM en 1,14 por cada medicamento adicional. Estudios que han analizado el impacto de la polifarmacia concomitante sobre el TAR han observado que la polimedicación se asociaba, entre otros, con un aumento de la interrupción del TAR y de falta de adherencia (36,8% vs 30,0% en pacientes no polimedificados; $p < 0,01$), en especial en los pacientes de más edad⁹⁰. Estos resultados también han sido observados por otros autores⁹⁵.

Otro de los factores que puede llevar al fracaso terapéutico del TAR es la aparición de interacciones fármaco-fármaco. El hecho de que el TAR requiera de al menos la combinación de tres fármacos diferentes hace que el paciente VIH sufra polifarmacia desde el primer momento⁶, y si a este hecho se suma un aumento de la fragilidad con respecto a los pacientes no infectados, el riesgo de aparición de interacciones aumenta, con la repercusión clínica que ello conlleva¹³⁵. Iniesta-Navalón et al¹⁹⁷ identificaron en un estudio de corte transversal en el que se incluyeron 268 pacientes en TAR, 292 interacciones medicamentosas de las que el 34,9% tenían relevancia clínica. Los factores asociados de forma independiente con las interacciones fueron el tratamiento con >5 fármacos (OR 15,1; IC 95% 6,3 a 36,2) y el uso de un IP/p (OR 5,3; IC 95% 2,4 a 11,74). Los fármacos implicados en las interacciones con más frecuencia fueron los IP/p, los IBP, AINEs, estatinas y benzodiacepinas^{106, 135, 197}.

Los escenarios de optimización de la farmacoterapia y de desprescripción en la población general se deben centrar, en especial, en: personas polimedizadas, ancianas, con fármacos que producen efectos adversos, duplicados, con interacciones, que no han demostrado eficacia, inadecuados, o que han dejado de ser necesarios (por cambios en la evidencia o en las características del paciente); o personas con incumplimiento «responsable» o expectativa de vida corta (terminales, frágiles, demencia avanzada)¹⁹⁸. Atendiendo a estas características, y con los estudios publicados hasta ahora en paciente VIH, bien podrían extrapolarse a este grupo de población en el que, además, la optimización del tratamiento es una actividad absolutamente necesaria.

El seguimiento periódico en las consultas de Atención Farmacéutica en el momento de la dispensación del TAR junto con el trabajo multidisciplinar llevado a cabo en los centros hospitalarios de nuestro sistema sanitario (médico-enfermero-farmacéutico), es una oportunidad para realizar una evaluación sistemática y completa de los medicamentos prescritos e implantar herramientas que permitan detectar PRM (tanto potenciales como reales) y llevar a cabo una correcta intervención sobre el tratamiento de los pacientes VIH.

Como en el resto de campos de la medicina, también podemos identificar cascadas terapéuticas en la infección por VIH, como puedan ser el tratamiento de la dislipemia o los síntomas gastrointestinales en los pacientes con IP/p, o el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con INI o ITINN. El momento en que se identifica un nuevo síntoma o una nueva condición y nos disponemos a prescribir para tratarlos, debe ser un momento de reflexión en el que plantearnos las preguntas que hemos mencionado.

Recomendaciones

- Ante la aparición de nuevos síntomas tras una nueva prescripción se debe valorar la presencia de efectos secundarios con vistas a no desencadenar una cascada terapéutica (**AII**)
- En pacientes con polifarmacia, se debe revisar la medicación al menos cada 6-12 meses, y siempre que se prescriba un nuevo tratamiento (**AII**)
- Existen herramientas que asesoran en el proceso de desprescripción y han demostrado, en población no infectada por VIH, aumentar la calidad de la prescripción y disminuir los efectos adversos y las hospitalizaciones motivadas por la polifarmacia (**AII**)
- Los fármacos objetivo preferente de desprescripción deberían ser la medicación con efecto anticolinérgico, la medicación de riesgo, y la medicación potencialmente inadecuada (**AII**)

5. ESCENARIOS DE DESPRESCRIPCIÓN DE LA TERAPIA NO ANTIRETROVIRAL EN EL PACIENTE VIH

5.1. MÉTODO DE DESPRESCRIPCIÓN ENTRE LOS PRESCRIPTORES

El término “desprescripción” aparece con el objetivo de mejorar los resultados asociados a la polifarmacia y a los MPI en población anciana, pero es en los últimos años cuando ha ganado fuerza y difusión a pesar de no tener una definición formalmente aceptada¹⁷⁵.

Aunque existe una gran cantidad de información disponible para orientar a los prescriptores con el fin de iniciar terapias seguras y efectivas, sigue habiendo una falta de conocimiento sobre la reducción y/o suspensión de PIM al tiempo que se mantiene la seguridad y la efectividad terapéutica¹⁹⁹, por lo que para muchos médicos, la decisión de desprescribir se ve obstaculizada por la falta de métodos seguros de desprescripción²⁰⁰. Estamos ante un proceso complejo en el que hay que tener en cuenta además las posibles consecuencias negativas de la retirada de los fármacos: abstinencia, reaparición de síntomas que ya estaban controlados, cambio en el perfil de interacciones, y el impacto negativo en la relación paciente-médico.

El paciente debe ser el centro del proceso de desprescripción, tomando las decisiones de forma compartida y teniendo en cuenta su disposición a aceptar los cambios¹⁹⁹. En este sentido, investigadores australianos desarrollaron, y validaron, el cuestionario PATD (*Patients Attitudes Towards Deprescribing*) (Tabla 3), con el objetivo de comprobar las actitudes, creencias y experiencias de las personas mayores con respecto al manejo de fármacos que toman así como de su predisposición a retirar uno o más de ellos¹⁹⁹. La implantación de este cuestionario tanto en pacientes ambulatorios australianos²⁰¹ como en pacientes hospitalizados italianos¹⁹⁹ demostró que la mayoría de los encuestados (el 92 y el 89%, respectivamente) tenían la impresión de tomar demasiados fármacos y que estarían de acuerdo en que se desprescribiese alguno de ellos.

Sin embargo, la relación entre un paciente crónico y su medicación muchas veces es una relación contrapuesta pues si se tiene la creencia de que un fármaco está siendo efectivo, no importa si conlleva reacciones adversas (de hecho, si aparecen, en muchas ocasiones no se informa al médico responsable) o si la posología es complicada, siempre que no reaparezcan los motivos por los que se prescribió. En cambio, si el sentimiento es el contrario, es decir, que el fármaco no está siendo efectivo, el esfuerzo de tomarlo o incluso una reacción adversa leve son suficientes para abandonarlo, la mayoría de las veces sin consultar con el profesional sanitario²⁰².

Para evitar estas situaciones, los pacientes deben tener la suficiente formación para preguntar a sus médicos y farmacéuticos: ¿cuáles son mis opciones de tratamiento (incluidas las no farmacológicas) ?, ¿cuáles son los posibles beneficios y riesgos?, y cuál podría ser un motivo razonable para suspender un medicamento¹⁷³.

El ensayo EMPOWER (*Eliminating Medications Through Patient Ownership of End Results*) es un buen ejemplo de ello²⁰³. Se desarrolló una intervención sobre pacientes en tratamiento con benzodiazepinas con el fin de aumentar el conocimiento y la autonomía para llevar a cabo la interrupción de estos fármacos. Dicha intervención consistió en un folleto con una evaluación sobre los riesgos de la medicación, educación sobre interacciones con otros medicamentos, y un protocolo específico de reducción gradual. El 86% de los participantes completó un seguimiento de 6 meses y, en ese período, el 27% del grupo de intervención interrumpió la terapia con benzodiazepina en comparación con tan sólo el 5% del grupo control, que recibió materiales educativos generales²⁰³.

Pero, ¿cuándo es el momento idóneo para la optimización de la farmacoterapia? En este sentido se han descrito dos enfoques principales: las intervenciones durante el proceso de prescripción, principalmente con programas de prescripción vinculados a sistemas computerizados de ayuda a la toma de decisiones; y procesos de revisión farmacoterapéutica posteriores a la prescripción, con o sin soporte informático²⁰⁴. La primera opción sería la deseada, aunque la complejidad de los sistemas de salud lo impide en muchas ocasiones. Para hacer una prescripción adecuada se deben tener en consideración cuatro principios, y sus posibles conflictos: la indicación médica, las preferencias del paciente, los riesgos asumibles, y su calidad y contexto vitales. Es apropiado en el momento de iniciar un nuevo tratamiento explicar al paciente si va a ser transitorio o no, la reevaluación periódica, y la retirada en función de la tolerabilidad, consecución de las metas planteadas o continuación de la indicación.

Así mismo, se habla de dos estrategias diferentes de desprescripción: tipo “tala selectiva” y “tipo poda”.

1. Tipo “tala selectiva”. Consiste en el establecimiento de un listado de fármacos que sean inapropiados para una población concreta por evidencia científica y/o avalados por grupo de expertos. Posteriormente se revisan estos fármacos en una población y se actúa eliminándolos o reduciendo la dosis de forma selectiva, si procede. Es una técnica que consume menos tiempo y es más eficiente que la “tipo poda”, aunque tiene menos en cuenta el contexto individual y sociofamiliar¹⁹⁵.

Entre las estrategias para ayudar a la detección de medicación inapropiada destacan las basadas en los criterios de Beers y los criterios STOPP/START. A estas estrategias ya nos hemos referido en el capítulo anterior.

En cuanto la aplicabilidad práctica de los métodos de “tala selectiva” destaca una revisión sistemática llevada a cabo por Iyer et al²⁰⁵ que obtuvo resultados enormemente interesantes a pesar de incluir estudios muy heterogéneos. Así, la retirada de los diuréticos se mantuvo en el 51%-100% de los casos y sólo dejó de ser eficaz en aquellos pacientes que presentaban insuficiencia cardiaca. Después de la retirada de los antihipertensivos, entre el 20%-85% permanecieron normotensos o no requirieron reinstauración de la terapia entre 6 meses y 5 años después, sin que supusiera un aumento de la mortalidad. La retirada de psicótopos se asoció a una reducción de las caídas y una mejora cognitiva y psicomotora. Por otro lado, las reacciones adversas o síndromes de retirada fueron infrecuentes. En nuestro país se están implantando campañas de desprescripción de este tipo centradas sobre todo en bifosfonatos²⁰⁶, IBP²⁰⁷ y benzodiazepinas^{208, 209}.

En los estudios publicados acerca de la polifarmacia en pacientes VIH, las familias de fármacos concomitantes al TAR más prescritas son: hipolipemiantes, antiulcerosos, antihipertensivos (incluyendo diuréticos), analgésicos y psicofármacos (entre los que se encuentran las benzodiazepinas)^{92, 135, 194, 197}, por lo que una proporción importante de pacientes podrían ser candidatos a la desprescripción.

2. Tipo “poda”. En este caso, se reconsidera en un paciente concreto su régimen terapéutico, discontinuando lo innecesario y añadiendo lo preciso. Es una técnica individualizada en la que se analiza la indicación de cada fármaco en cada paciente teniendo en cuenta su comorbilidad, funcionalidad física, cognitiva y social, expectativa de vida y preferencias. Para ello se han desarrollado una serie de algoritmos que facilitan la toma de decisiones¹⁹⁵, de los que se hablará más adelante y que siguen una serie de pasos comunes:

En primer lugar, se revisan los tratamientos que está tomando el paciente, considerando los fármacos prescritos por diferentes profesionales, la automedicación y aquellos prescritos que en realidad no está tomando. En segundo lugar, se replantea el plan terapéutico en base a los objetivos del tratamiento, el pronóstico y las prioridades. En tercer lugar, valorar suspender, reducir o sustituir los medicamentos innecesarios o inapropiados. En cuarto lugar, informar e involucrar al paciente y al familiar o al cuidador en la toma de decisiones, valorando sus creencias, expectativas y preferencias. En último lugar, acordar el plan a seguir, monitorizar la respuesta, la adherencia al cambio de pauta y detectar efectos adversos de la desprescripción. Siguiendo esta metodología, Garfinkel et al²¹⁰, llevaron a cabo un estudio prospectivo, no controlado, en el que se valoró el tratamiento de pacientes de residencias geriátricas según el algoritmo *Good Palliative-Geriatric Practice* (GP-GP) (Figura 4).

Se propuso la retirada de al menos un fármaco y se consiguió retirar con éxito un 81% de los medicamentos propuestos. Como resultado de la desprescripción, el 88% de los pacientes mejoró en algún parámetro (funcional, cognitivo o subjetivo) y no se reportaron efectos adversos importantes en relación a la retirada. Uno de los métodos más utilizados “tipo poda” es el *Medication Appropriateness Index* (MAI), disponible en su versión española²¹¹. Esta herramienta consta de un cuestionario de 10 ítems valorados en una escala tipo likert de tres grados, con el que se mide la adecuación de cada uno de los medicamentos del paciente.

En una revisión sistemática²¹² que comparó ambos tipos de estrategias (5 estudios tipo tala selectiva siguiendo los criterios de Beers o STOPP y 15 tipo poda) se comprobó que la tipo tala selectiva era una estrategia más efectiva (70% vs. 30%) en cuanto a no tener que modificar más el fármaco retirado, sustituido o reducido durante el seguimiento del estudio. No se demostró una mejoría estadísticamente significativa en los resultados de salud analizados en los grupos estudiados. Se hace preciso llevar a cabo estudios específicos de desprescripción en pacientes con infección por VIH. Ante la carencia de ensayos y trabajos, es preceptivo que la intervención sea integral teniendo en cuenta las preferencias y características del paciente y no sólo actuar por el hecho de reducir fármacos, para lo cual es necesario el abordaje multidisciplinar.

En la Tabla 4 se representa un algoritmo para reducir el número de medicamentos con alto riesgo de tener reacciones adversas, adaptada a pacientes con infección por VIH²¹³. En la Tabla 5 se presentan las variables predictoras de alto riesgo para reacciones adversas a fármacos²¹³.

5.2. VALORACIÓN MULTIDISCIPLINAR DE LA DESPRESCRIPCIÓN

El trabajo multidisciplinar en el cuidado de las personas mayores es una práctica emergente desde los últimos años²¹⁴. Diversos estudios han mostrado una reducción en la exposición a la medicación cuando farmacéuticos, médicos y enfermeros llevaban a cabo la revisión de la medicación y cuando existe una colaboración multidisciplinar²¹⁵⁻²¹⁷. Por ello, es esencial que el proceso de desprescripción se realice en un entorno multidisciplinar.

Diversos estudios han presentado trabajos de desprescripción en un marco multidisciplinar. En ellos el grupo de trabajo puede estar formado por médicos de atención primaria, geriatras, farmacéuticos, enfermeros, con experiencia en la farmacoterapia geriátrica y en el manejo de pacientes geriátricos y preferiblemente con experiencia en la enseñanza, trabajadores sociales, psicólogos u otros especialistas, en función de los fármacos a prescribir^{195, 218-221}. Trabajar de forma multidisciplinar nos permite tener una información más precisa sobre aspectos de prescripción, medidas no farmacológicas, o sobre las enfermedades específicas que nos ocupan. Existen intervenciones estructuradas que tienen como objetivo la mejora de la prescripción o la desprescripción, basadas en la colaboración con los farmacéuticos²²⁰ o con equipos multidisciplinarios²²¹.

Según la Red Canadiense de Desprescripción (CaDeN)²²² cada grupo/miembro del equipo multidisciplinar que trabaje en la desprescripción debe considerar los siguientes aspectos:

- Evidencia que existe en la desprescripción y su calidad según las recomendaciones GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*).
- Daño que supone para el paciente continuar con la medicación.
- Valor de la medicación para el paciente y sus preferencias.
- Costes asociados con la desprescripción.

Así mismo recomienda responder a las siguientes preguntas acerca de la medicación: ¿Debe continuar? ¿Se puede parar o disminuir la dosis? ¿Cuáles son los daños? ¿Cómo monitorizo la desprescripción?

Esta red CaDeN considera, además, que la atención estratégica en la desprescripción comprende 4 niveles interdependientes del sistema sanitario: pacientes, profesionales sanitarios, organizaciones relacionadas con la salud y el gobierno (Figura 5)²²³. Las iniciativas que prioriza en estos cuatro niveles son: a) empoderamiento de los pacientes y cuidadores; b) toma de decisiones clínicas a través de médicos y grupos profesionales; c) políticas de salud y sociales relacionadas con la prescripción adecuada; d) sistemas de información de salud y e) investigación e innovación relacionada con la desprescripción. Para ello considera fundamental la suma de tres factores: capacidad, oportunidad y motivación.

El proceso de desprescripción compartida entre profesionales y pacientes en pacientes mayores comprende cuatro pasos²²⁴:

- **Concienciar que se pueden retirar ciertos medicamentos de manera gradual o completa tomando decisiones compartidas.** Para ello se deberá establecer una relación de confianza entre el profesional sanitario y el paciente, y explorar las actitudes de los pacientes hacia los medicamentos y la desprescripción. En este paso es muy importante valorar la opinión del acompañante o cuidador y acordar el papel de otros profesionales de la salud.
- **Discutir cada opción con sus potenciales riesgos y beneficios.** Se deberá explicar la diferencia entre medicamentos utilizados para la prevención y los utilizados para tratar síntomas concretos, así como la diferencia entre salud y calidad de vida.
- **Analizar las preferencias para las diferentes opciones** con cierta frecuencia.
- **Tomar una decisión.** En esta etapa se debe enfatizar que el paciente es el experto en su propia experiencia y bienestar, incrementar la autonomía, así como informar detenidamente el fármaco que se retira en primer lugar y la frecuencia y seguimiento que se le realizará. Además se le debe indicar que no es una situación definitiva y que, si fuera preciso, se reinstaurará el tratamiento retirado o se prescribirá otro cuando la evolución así lo aconseje.

5.3. CRITERIOS DE PRIORIZACIÓN EN LA DESPRESCRIPCIÓN

Todos los paciente son susceptibles de beneficiarse de una reevaluación de su plan terapéutico, pero existen grupos de población, y regímenes terapéuticos, donde el beneficio es potencialmente mayor, y por tanto constituyen una prioridad en el proceso. Estos grupos prioritarios son los pacientes frágiles y/o con expectativas de vida limitadas^{195, 225}, los polimedicados, los pacientes con algún medicamento potencialmente inapropiado^{171, 195, 226} y los que presentan mayor riesgo de sufrir efectos dañinos por la medicación²²⁷.

En la población general los pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir efectos dañinos son²²⁷:

- Personas con múltiples comorbilidades crónicas, debido a la mayor exposición a fármacos y mayor riesgo de interacciones.
- Mujeres, por su mayor esperanza de vida, por presentar más comorbilidades crónicas, por tomar más medicación y por factores biológicos y psicológicos.
- Personas >65 años, por la mayor sensibilidad a fármacos, por alteración farmacocinética o farmacodinámica y por la mayor polimedicación.

Las personas con infección por VIH deben constituir un grupo prioritario en la desprescripción por presentar las siguientes características:

- Riesgo incrementado de desarrollar comorbilidades relacionadas con la edad (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, osteoporosis y daño cognitivo)²²⁸.
- Mayor fragilidad, especialmente en infección por VIH avanzada²²⁹.
- Envejecimiento prematuro, considerándose la edad >50 años como definitiva de edad avanzada⁵.
- Mayor polimedicación, mayor número de interacciones farmacológicas y mayor uso de medicamentos potencialmente inapropiados^{94, 135}.

Los medicamentos candidatos a desprescripción por su mayor riesgo^{218, 230, 231} (caídas, fracturas, confusión, demencia, hospitalización, mortalidad) usados de manera crónica sobre todo en personas mayores serían:

- AINES.
- Antipsicóticos usados como hipnóticos o para la demencia.
- Antidepresivos tricíclicos.
- Antidiabéticos de larga duración (gliburida, glicazida, glimepirida).
- Antihistamínicos 1ª generación usados como antialérgicos/ antipruriginosos.
- Anticolinérgicos.
- Opioides para el dolor crónico (oxicodona).
- Hipnóticos o ansiolíticos (zolpidem, alprazolam).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.
- IBP. Su uso crónico incrementa la probabilidad de infecciones por *Clostridium difficile*, neumonía adquirida en la comunidad, hipomagnesemia, fracturas e insuficiencia renal²³².
- Inhibidores de la colinesterasa (donepezilo, rivastigmina, galantamina).
- Bifosfonatos.

Además, existe otro grupo de fármacos en los que no se considera que exista suficiente evidencia científica para su uso en pacientes de mayor edad como son las estatinas²³³.

5.4. ALGORITMOS DE AYUDA EN LA DESPRESCRIPCIÓN

Existen diversas herramientas que pueden ayudar en la desprescripción:

- Cuestionario de Hamdy²³⁴, criterios Priscus²³⁵ y los de McLeod²³⁶. Especifican los medicamentos a evitar según la situación clínica del paciente.
- Criterios LESS-CHRON (*List of Evidence-baSed depreScribing for CHRONic patients*)²³⁷, diseñado por farmacéuticos de hospital en el desarrollo del paciente con multimorbilidad.
- *Assessing Care of Vulnerable Elderly (ACOVE)*²³⁸, para edad avanzada.
- *Screening tool for medication review*²³⁹, orientado a pacientes polimedicados.
- *Medication Appropriateness Index (MAI)*²⁴⁰, validado en nuestro medio²¹¹.
- El Canadian Deprescribing Network (CaDeN)²²² ha desarrollado una página web sobre desprescripción en la que pueden encontrarse los siguientes algoritmos para la desprescripción: IBP, hipoglucemiantes, antipsicóticos, benzodiazepinas, inhibidores de la colinesterasa y memantina.

Es muy importante que los algoritmos de desprescripción con los que se trabaje recojan la siguiente información: indicación, dosis, edad, beneficio vs riesgo, efectos adversos relacionados con el medicamento y alternativas²⁴¹. Se debe destacar la importancia de utilizar modelos de estratificación de pacientes para conocer aquellos pacientes con mayor riesgo de no conseguir los objetivos farmacoterapéuticos propuestos y por lo tanto con mayor prioridad de actuación. El modelo de estratificación de la atención farmacéutica en el paciente VIH^{242, 243} desarrollado por la SEFH es un ejemplo de herramienta de estratificación de la población VIH. Se desarrolla en torno a 21 variables, cada una asociada a un peso relativo que varía entre 1 y 4 en función de su importancia para la medición del riesgo global del paciente. Las variables se agrupan en cuatro tipos: demográficas, socio-sanitarias y del estado cognitivo y funcional, clínicas y de utilización de servicios sanitarios y relacionadas con la medicación (**Figuras 6-8**). Permite la identificación de subgrupos con diferentes niveles de necesidad de atención y definir recomendaciones individuales. **Las Figuras 9 y 10** recogen dos propuestas de algoritmo de desprescripción.

Teniendo en cuenta los aspectos recogidos en este capítulo, en las **Tablas 6 y 7**, se exponen los criterios de priorización para llevar a cabo la desprescripción en la población VIH, considerando las características del paciente o bien los medicamentos no antirretrovirales utilizados. En la **Tabla 8** se recoge un decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH. Por último, en la **Tabla 9** se incluyen las principales recomendaciones para la revisión de medicamentos en la práctica clínica.

Recomendaciones

- Es esencial que el proceso de desprescripción se realice en un entorno multidisciplinar **(AII)**
- Todos los pacientes son susceptibles de beneficiarse de una reevaluación de su plan terapéutico, pero existen grupos de población donde el beneficio es potencialmente mayor como por ejemplo los pacientes frágiles **(AII)**
- Las personas con infección por VIH deben constituir un grupo prioritario en la desprescripción **(BIII)**

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Vicente Abril ha realizado labores de consultoría, recibido honorarios en concepto de actividades educativas médicas y ayuda para la asistencia a Congresos de los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, MSD, ViiV Healthcare, Pfizer, Novartis, Astellas y Angelini.

Enrique Bernal ha disfrutado de becas para investigación clínica de Gilead Sciences y he recibido honorarios por charlas de Gilead Sciences, Bristol-Myers Squibb, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

José R. Blanco ha efectuado labores de consultoría para AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Janssen Therapeutics, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare. Ha recibido becas de investigación de Bristol-Myers Squibb y Gilead Sciences, y honorarios por charlas de AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Fátima Brañas ha recibido financiación para investigación de MSD y honorarios por participación en reuniones de asesoría y/o simposios como ponente de MSD, ViiV Healthcare, y Amgen.

Ismael Escobar declara no tener conflictos de interés.

Carlos Folguera ha realizado ponencias educativas para MSD y GILEAD.

Mercedes Gimeno ha participado en Advisory Boards organizados por Abbvie, ha sido ponente de reuniones científicas organizadas por Gilead y Janssen, y ha asistido a cursos con el patrocinio de Abbvie, MSD, y Roche.

Olatz Ibarra ha realizado actividades remuneradas para Astra Zeneca, MSD y Kern Pharma.

José A. Iribarren declara no tener conflictos de interés.

Alicia Lázaro ha participado en Advisory Boards organizados por Gilead y MSD; ha sido ponente de reuniones científicas organizadas por Abbvie, MSD, Gilead y Janssen; ha moderado/coordinado reuniones científicas o cursos organizados por Gilead, Abbvie y MSD; y ha asistido a cursos, congresos o jornadas con el patrocinio de Gilead, MSD y Janssen.

Ana Mariño ha recibido ayudas para asistencia a congresos y reuniones de los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y ViiV Healthcare.

Luis Ortega ha participado en actividades docentes remuneradas por Janssen, Gilead, y ViiV.

María Teresa Martín ha recibido honorarios por la realización de actividades educativas de Gilead Sciences y Merck Sharp & Dohme.

Esteban Martínez ha recibido honorarios por realización de actividades educativas médicas o participación en consejos asesores de las siguientes compañías: Janssen, MSD y ViiV. Su institución ha recibido becas para estudios de investigación clínica en los que era el investigador principal.

Ramón Morillo ha disfrutado de becas para la investigación clínica de MSD y de formación de, Gilead Sciences, y ha recibido compensaciones económicas por ponencias de Gilead Sciences, Janssen Cilag, MSD y ViiV Healthcare.

Julián Olalla ha recibido ayudas a la investigación u honorarios por su participación en reuniones de asesoría, simposios o participación en ensayos clínicos de Abbvie, BMS, Gilead Sciences, Janssen, MSD y ViiV Healthcare.

Aguas Robustillo ha impartido ponencias para Gilead, Janssen y MSD.

Miguel Ángel Rodríguez ha realizado actividades remuneradas para Janssen, Sandoz, Gilead, Merck, Serono, Biogen, Abbvie, ViiV, Novartis, Intercept y MSD.

Matilde Sánchez ha realizado asesorías y ponencias para ViiV Healthcare, MSD y GILEAD.

Javier Sánchez ha realizado actividades remuneradas para BMS, Celgene, Gilead, Abbvie, ViiV Healthcare, Grifols y MSD.

Javier de la Torre ha efectuado labores de consultoría para Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare; ha recibido honorarios por charlas de AbbVie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmith-Kline, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare.

Montserrat Tuset ha disfrutado de becas para la investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen Cilag y Merck Sharp & Dohme, y ha recibido compensaciones económicas por ponencias de Gilead Sciences, Janssen Cilag, Merck Sharp & Dohme y ViiV Healthcare

***Agradecimientos:** La Junta Directiva de GeSIDA y de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria agradecen las aportaciones y opiniones de Jara Gallardo (Servicio de Farmacia del Hospital San Pedro de Logroño), Marfa Onteniente Candela (Servicio de Farmacia, Hospital General Reina Sofía de Murcia), Bernardo Santos Ramos (Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Rocío de Sevilla).

Tabla 1. Escala de riesgo anticolinérgico

3 PUNTOS	2 PUNTOS	1 PUNTO
Amitriptilina hidrocloreuro	Amantadina hidrocloreuro	Carbidopa-Levodopa
Atropina	Baclofeno	Entacapona
Benzotropina mesilato	Cetiricina hidrocloreuro	Haloperidol
Carisoprodol	Cimetidina	Metocarbamol
Clorfeniramina maleato	Clozapina	Metoclopramida hidrocloreuro
Clorpromacina hidrocloreuro	Ciclobenzaprina hidrocloreuro	Mirtazapina
Ciproheptadina hidrocloreuro	Desipramina hidrocloreuro	Paroxetina hidrocloreuro
Diciclomina hidrocloreuro	Loperamida hidrocloreuro	Pramipexol dihidrocloreuro
Difenhidramina hidrocloreuro	Loratadina	Quetiapina fumarato
Flufenacina hidrocloreuro	Nortriptilina hidrocloreuro	Ranitidina hidrocloreuro
Hidroxicina hidrocloreuro y pamoato	Olanzapina	Risperidona
Hiosciamina	Proclorperacina maleato	Selegilina hidrocloreuro
Imipramina hidrocloreuro	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Trazodona hidrocloreuro
Meclizina hidrocloreuro	Triprolidina hidrocloreuro	Ziprasidona hidrocloreuro
Oxibutinina cloruro	Tolterodina tartrato	
Perfenacina		
Prometacina hidrocloreuro		
Tioridacina hidrocloreuro		
Tiotixeno		
Tizanidina hidrocloreuro		
Trifluoperacina hidrocloreuro		

Para calcular la carga anticolinérgica de un paciente en particular, identificar las medicaciones que toma y sumar los puntos asignados en la tabla. Tomado de Rudolph et al¹⁶⁴.

Tabla 2. Consecuencias de la polimedición y del uso de medicamentos inapropiados. Extraído y modificado de Gavilán-Moral et al¹⁹⁵

CONSECUENCIAS	TIPO
CLÍNICAS	Disminución de la adherencia terapéutica
	Efectos adversos a los medicamentos
	Interacciones fármaco-fármaco y medicamento-enfermedad
	Riesgo de hospitalización, de prolongación de la misma y de reingreso
	Riesgo de caídas y de lesiones provocadas por las mismas
	Disminución funcionalidad física
	Deterioro calidad de vida relacionada con la salud
	Aumento de morbilidad
	Aumento de mortalidad
LEGALES	Responsabilidad civil en caso de daños resarcibles
	Responsabilidad penal por imprudencia o dejación de funciones que ocasionen daño a la vida o a la integridad física
ÉTICAS	Deterioro relación clínica
	Pérdida de confianza en la asistencia sanitaria
SOCIALES	Alteración en el rol y funciones sociales del individuo
ECONÓMICAS	Gastos directos: farmacéutico (hospitalario y por receta), consultas y hospitalización por efectos adversos, pruebas diagnósticas, etc
	Costes sanitarios no directos: cuidados y adaptaciones domiciliarias por discapacidades
	Costes indirectos: productividad perdida asociada al daño producido por los medicamentos
	Costes intangibles: daño moral, disminución calidad de vida, deterioro bienestar, etc
EN LA POLÍTICA SANITARIA Y EN SALUD PÚBLICA	Medidas legislativas y administrativas
	Políticas y planes de salud

Tabla 3. Cuestionario PATD. Extraído y modificado de Reeve et al²⁰¹

CUESTIONARIO PATD	MUY DE ACUERDO	DE ACUERDO	INDIFERENTE	EN DESACUERDO	MUY EN DESACUERDO
PREGUNTA					
1. Siento que estoy tomando un gran número de medicamentos					
2. Me siento cómodo con la cantidad de medicamentos que estoy tomando					
3. Creo que todos mis medicamentos son necesarios					
4. Si mi médico dijese que es posible, estaría dispuesto a suspender uno o más de mis medicamentos habituales					
5. Me gustaría reducir la cantidad de medicamentos que estoy tomando					
6. Siento que puedo estar tomando uno o más medicamentos que ya no necesito					
7. Aceptaría tomar más medicamentos para mis condiciones de salud					
8. Entiendo las razones por las que me recetaron cada uno de mis medicamentos					
9. Tener que pagar menos por mis medicinas jugaría un papel relevante en mi disposición a suspender uno o más de mis medicamentos					
10. Creo que uno o más de mis medicamentos me están provocando efectos secundarios					
11. ¿Alguna vez ha tratado de suspender un medicamento de los que toma habitualmente?	SÍ		NO		

CUESTIONARIO PATD	MUY DE ACUERDO	DE ACUERDO	INDIFERENTE	EN DESACUERDO	MUY EN DESACUERDO
PREGUNTA					
12. ¿Cuántas pastillas al día le parecen muchas?	5-10	10-15	15-20	20-25	>25
13. ¿Cuál es el número máximo de pastillas diarias con el que se sentiría cómodo?					
14. ¿Le parecería bien si un farmacéutico suspendiese uno o más de sus medicamentos y le hiciese un seguimiento informando a su médico de la evolución?	si		No	No estoy seguro	
15. Si se retirase uno de sus fármacos habituales, ¿qué seguimiento le gustaría tener?	Cara a cara	Teléfono	Inf. escrita (publicación)	correo electrónico	no necesitaría

Tabla 4. Pasos para reducir el número de medicamentos en pacientes con alto riesgo de presentar reacciones adversas. Basado en Scott et al²¹³

Confirmar el tratamiento que toma el paciente (¡no el prescrito!)
Identificar pacientes con riesgo alto de padecer una reacción adversa
Estimar la expectativa de vida (índices pronóstico)
Definir objetivos terapéuticos en el contexto de su expectativa de vida
Definir/confirmar indicaciones terapéuticas del tratamiento
Determinar el tiempo necesario para obtener beneficio del medicamento
Valorar riesgo-beneficio para cada medicamento
Revisar la utilidad relativa de cada medicamento
Identificar medicamentos que pueden ser suspendidos
Establecer un plan de desprescripción, con reevaluación de la utilidad del medicamento y de la adherencia del paciente

Tabla 5. Variables predictoras de alto riesgo para reacciones adversas a fármacos. Basado en Scott et al²¹³

Número de fármacos
≥8 fármacos = alto riesgo 5-7 fármacos = riesgo intermedio
Reacción adversa a fármacos previa
4 comorbilidades
Enfermedad hepática
Insuficiencia cardiaca
Enfermedad renal
Recibir fármacos de alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulantes orales - Insulina e hipoglucemiantes orales - Medicación psicotrópica - Sedantes/hipnóticos - Fármacos cardiovasculares (en especial digoxina, nitratos y vasodilatadores) - Antiinflamatorios no esteroideos
Deterioro cognitivo
Vivir solo
Historia de no adherencia
Abuso de sustancias o enfermedad psiquiátrica conocida

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

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

Tabla 7. Criterios de priorización en la población VIH para realizar la desprescripción según los medicamentos prescritos. Basado en: Deprescribing Guidelines and Algorithms²²². Desprescripción en el paciente polimedocado²⁴¹

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

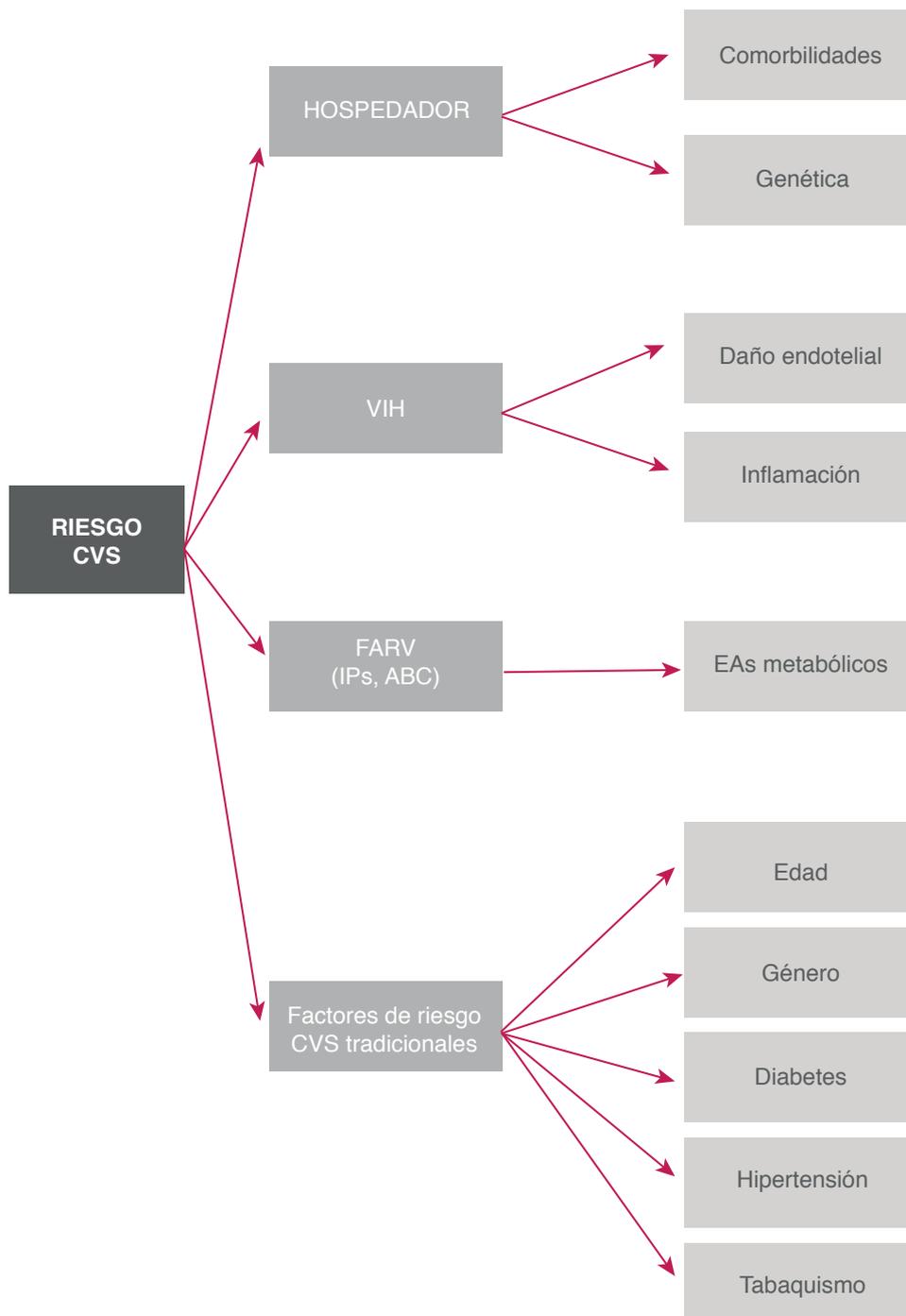
Tabla 8. Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica en pacientes VIH

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

Tabla 9. Recomendaciones para introducir la revisión de medicamentos en la práctica clínica diaria

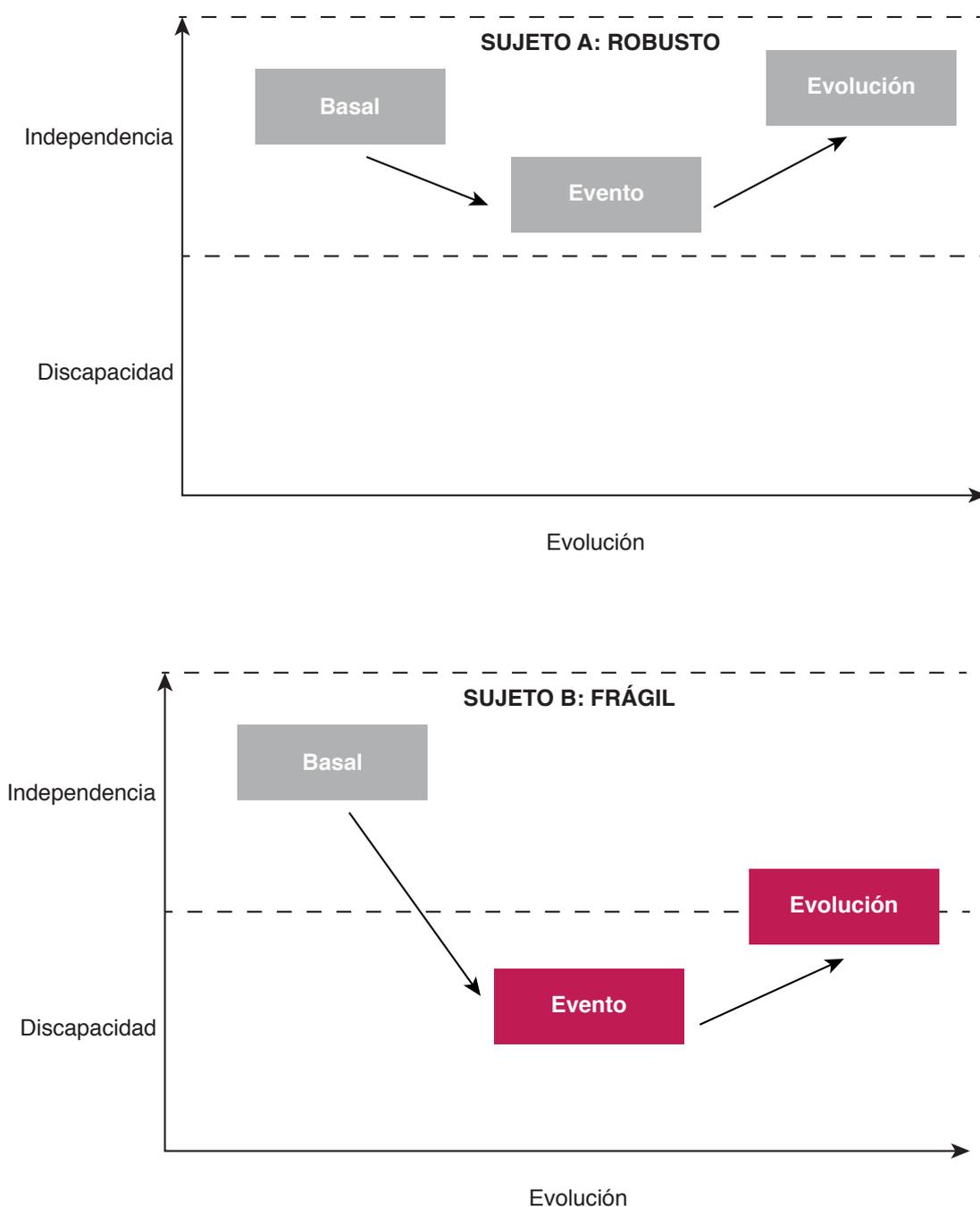
RECOMENDACIONES	
	Priorizar y establecer la revisión en pacientes seleccionados con muchos problemas clínicos o con polifarmacia existente o alta complejidad farmacoterapéutica
	Realizar un programa y una estrategia de revisión continuada y completo para todos los pacientes, centrando mayores esfuerzos en aquellos pacientes con mayor complejidad
	Incluir a aquellos pacientes institucionalizados
	Iniciar el proceso de revisión de tratamientos a partir de reuniones multidisciplinares
	Definir y consensuar las funciones dentro del equipo asistencial para llevar a cabo una revisión de la farmacoterapia completa y con permanente comunicación
	Repetir la revisión de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica en periodos de tiempo acordes a las características de cada tipo de paciente
	Aplicar, conocer y compartir, cuando proceda, aquellos criterios de desprescripción basados en recomendaciones Beers o STOP-START, así como el riesgo colinérgico y la medicación potencialmente inadecuada

Figura 1. Representación gráfica de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes VIH



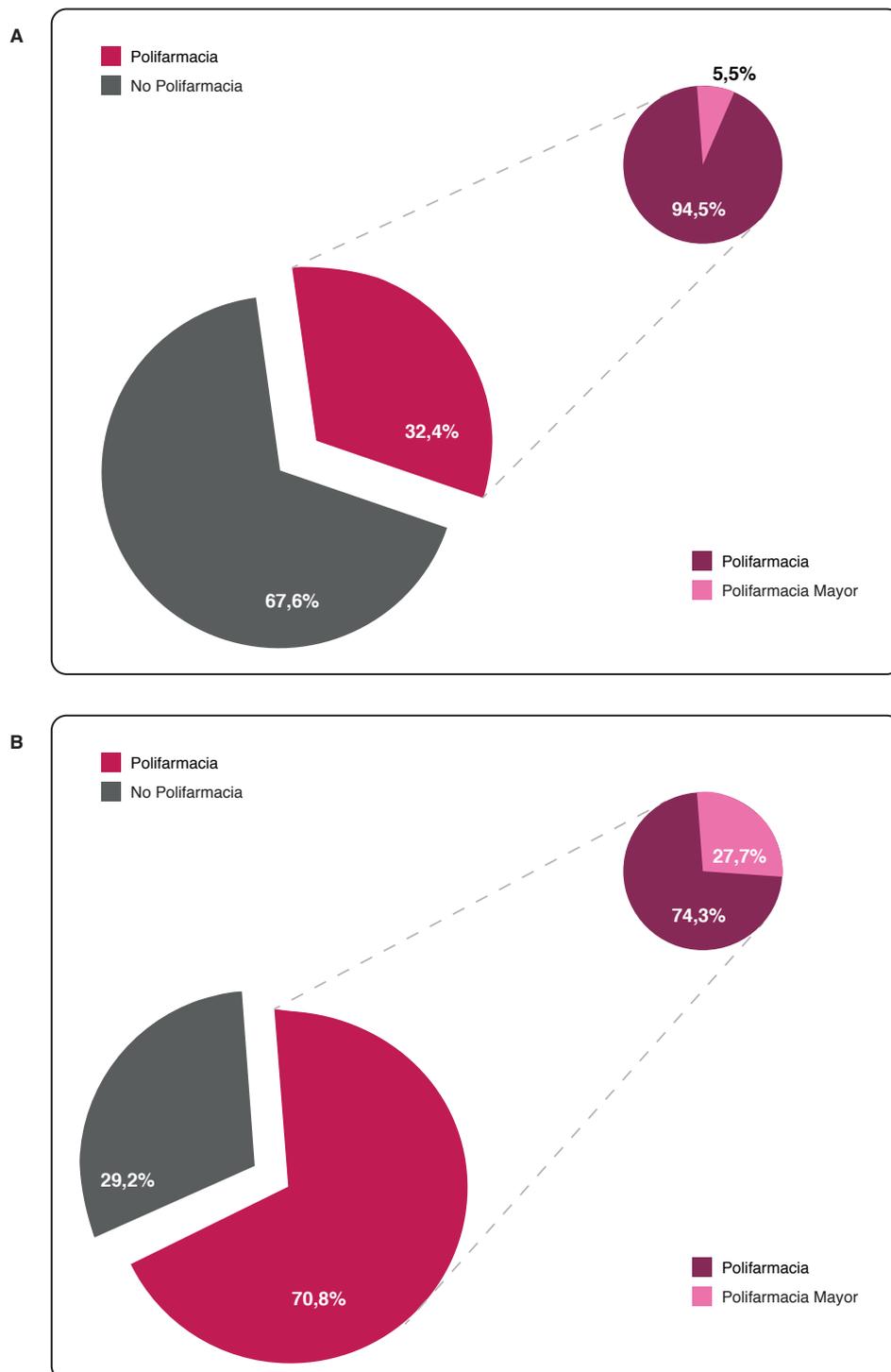
ABC = Abacavir; CVS = Cardiovascular; EAs = Efectos adversos; FARV = Fármacos antiretrovirales; IP = Inhibidor de la proteasa del VIH.

Figura 2. Representación gráfica de la diferencia en la evolución clínica entre un individuo frágil y uno robusto tras sufrir un evento menor en salud. Adaptado de Clegg et al⁷⁸



Como se observa en la representación gráfica, ambos individuos A y B son basalmente independientes. El individuo A es un sujeto robusto que ante un evento estresor menor como puede ser una infección, sufre un ligero deterioro funcional y regresa enseguida a su situación funcional previa porque tiene capacidad de adaptación y recuperación. Sin embargo, el individuo B que es frágil, tras el mismo evento estresante se deteriora de forma pronunciada hasta la dependencia funcional sin posibilidad de recuperar su situación basal.

Figura 3. Resultado polifarmacia Estudio POINT. A) En la muestra general de pacientes. B) Subanálisis de pacientes de edad muy avanzada (>65 años).
 Extraído y modificado de Morillo-Verdugo et al¹⁹⁴



Polifarmacia = uso de 6 principios activos concomitantes; Polifarmacia mayor = uso de 11 principios activos concomitantes o más.

Figura 4. Algoritmo GPGP (Good Palliative Geriatric Practice). Extraído y modificado de Garfinkel et al²¹⁰

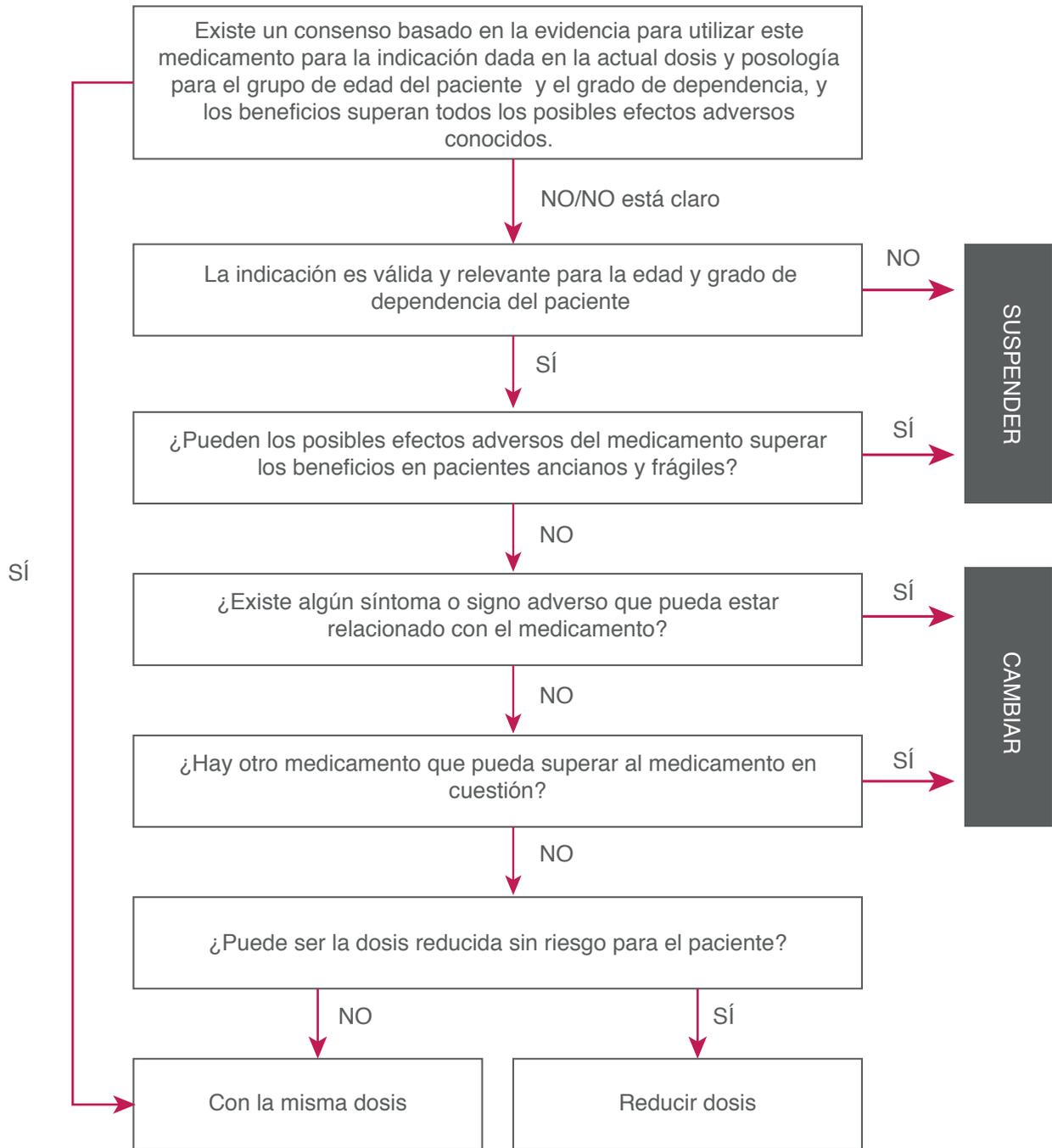


Figura 5. Modelo ecológico de cambio de sistema de salud propuesto por la Red Canadiense de Desprescripción (CaDeN). Basado en Tannenbaum et al²²³

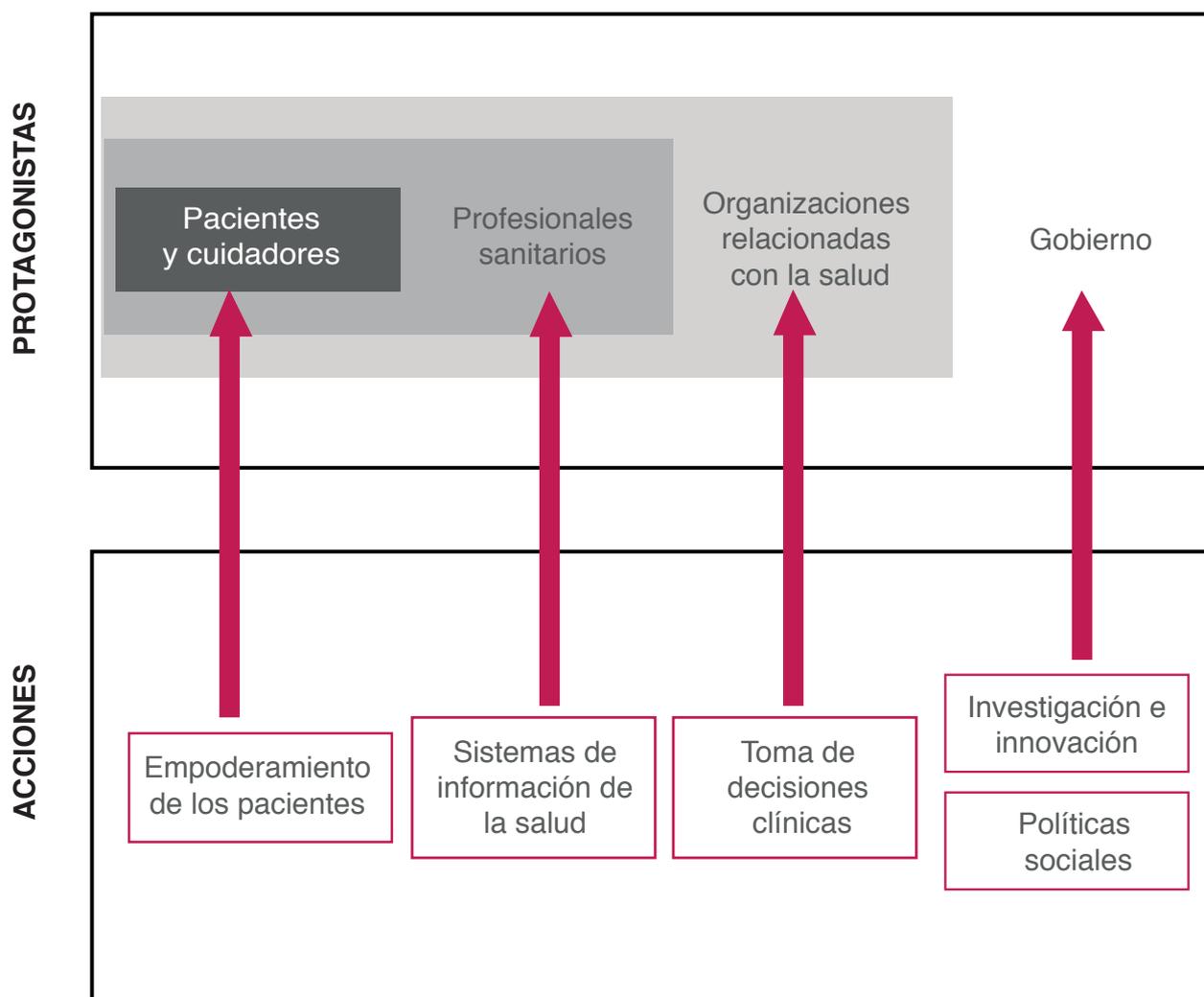


Figura 6. Variables demográficas y sociosanitarias del modelo de estratificación de pacientes con infección VIH. Basado en el modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria²⁴³

Tipología de variable	Variable	Definición	Peso
Variables demográficas	Edad	Paciente de 18-30 años (paciente sin terapia antirretroviral previa)	3
		Paciente >50 años	4
	Embarazo	Paciente embarazada	Prioridad 1
	Nivel educativo	Sin estudios	3

Puntuación máxima 7

Variables sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional	Hábito de vida no saludable	Consumo de drogas o alcohol superior a 14 UBE/semana en mujeres y >28 UBE/semana en hombres. A modo informativo se registrará si el paciente: a) Consume alcohol; b) consume drogas; c) consume alcohol y drogas	2
	Trastornos mentales, deterioro cognitivo y dependencia funcional <i>Puntuación máxima de la variable:4</i>	El paciente tiene trastornos mentales y conductuales no transitorios, con una puntuación >10 en el PHQ-9 (detecta presencia de depresión [ansiedad]) <i>A modo informativo se registrará la puntuación del PHQ-9</i>	2
		El paciente está en tratamiento con algún medicamento del grupo N05, NC6 y N07B, que corresponde a: antipsicóticos, ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, psicoestimulantes, antidecencia y medicamentos para los trastornos adictivos A modo de información se registrará el medicamento	4
		Deterioro cognitivo (Cuestionario de Pfeiffer) - Leve - Moderado - Importante <i>A modo informativo se registrará la puntuación del Cuestionario de Pfeiffer</i>	1 2 4
	Factores relacionados con el trato paciente-profesional	El paciente ha mostrado en los últimos 6 meses desconfianza, hostilidad, vergüenza, temor a los efectos adversos, baja percepción de autoeficacia, insatisfacción con la atención sanitaria, bajo grado de conocimiento de la enfermedad/tratamiento, incomprensión del tratamiento o barrera idiomática	2
Soporte social y condiciones socioeconómicas	Paciente sin domicilio fijo o sin soporte social o familiar (teniendo o no dependencia funcional) o con condiciones socioeconómicas que pueden provocar que no mantenga o no se administre el medicamento en las condiciones de salubridad y conservación adecuadas o mantenimiento de conciones de vida saludable (por ejemplo, alimentación)	3	

Puntuación máxima 11

PHQ-9: Patients Health Questionnaires; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; UBE: Unidad de Bebida Estándar.

Figura 7. Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios del modelo de pacientes VIH. Basado en el modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria²⁴³

TIPOS DE VARIBALE	VARIABLE	DEFINICIÓN	PESO	
Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios	Pluripatología/ comorbilidades	El paciente presenta dos o más enfermedades crónicas con especial complejidad o comorbilidad: - Enfermedad cardiovascular - Hipertensión arterial - Diabetes Mellitus - Síndrome metabólico - Cirrosis hepática - Deterioro neurocognitivo - Osteoporosis y fracturas óseas - Bronquitis crónica - Tumores no definitivos de sida - Fragilidad	3	
	Coinfección <i>A modo informativo se registrará si el paciente tiene coinfección con virus de la hepatitis B</i>	VHC con tratamiento		2
		VHC con tratamiento		4
	Situación analítica/VACS	CD4 < 200/ μ l		2
		Pacientes con tratamiento antirretroviral de > 6 meses y carga viral plasmática >1000 copias/ml en la última analítica		4
		Índice VACS \geq 25 <i>A modo informativo se registrará el índice VACS</i>		2
	Riesgo de mortalidad cardiovascular aterosclerótica	Riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años >5% o paciente fumador y con colesterol >200mg/dl <i>A modo informativo se registrará si el paciente es fumador o si es un paciente con colesterol > 200mg/dl</i>		2
Número de hospitalizaciones	El paciente ha tenido al menos un ingreso en los últimos 6 meses		2	

Puntuación máxima 19

Figura 8. Variables relacionadas con la medicación del modelo de estratificación de pacientes con infección VIH. Basado en el modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria²⁴³

TIPOS DE VARIBALE	VARIABLE	DEFINICIÓN	PESO
Variables relacionadas con la medicación	Polimedicación	El paciente toma >6 fármacos (incluyendo el tratamiento antiviral)	4
	Riesgo de medicación	El paciente toma algún medicamento incluido en el listado del ISMP español de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos. <i>A modo informativo se registrarán los medicamentos</i>	2
	Interacciones del tratamiento	1 interacción potencial que requiera monitorización de algún parámetro (por ejemplo, PA, niveles plasmáticos de algún fármaco) o modificación de la dosis	2
	<i>Puntuación máxima de la variable: 4. A modo informativo se registrarán las interacciones</i>	≥2 interacciones potenciales que requiera monitorización de algún parámetro (por ejemplo, PA, niveles plasmáticos de algún fármaco) o modificación de las dosis	4
		Coadministraciones no recomendadas	4
		Interacciones no documentadas en las bases de datos (Liverpool, Medscape, Lexicomp, Micromedex, ficha técnica ...)	2
	Cambios en el régimen regular de la medicación	El paciente ha sufrido cambios en el régimen de medicación en los últimos 4-6 meses	3
	Inicio de tratamiento	El paciente ha comenzado el tratamiento antirretroviral hace < 6 meses	3
	Sospecha de problema relacionado con el medicamento	Existe evidencia de que el paciente padece o puede padecer un problema relacionado con la medicación mediante la utilización de la aplicación PREDICTOR (resultado: riesgo elevado) <i>A modo informativo se registrará el valor de PREDICTOR</i>	4
	Adherencia	<90% según las dispensaciones realizadas en los últimos 6 meses o abandono previo de un TAR <i>A modo informativo se registrará el porcentaje de adherencia</i>	4
Índice de complejidad	>5 según el http://indicedecomplejidad.com/ <i>A modo informativo se registrará el índice de complejidad</i>		
Satisfacción del TAR	<7, mediante el empleo de una escala EVA de 0-10 (no satisfecho-muy satisfecho) <i>A modo informativo se registrará el valor de satisfacción con el tratamiento antirretroviral</i>	2	

Puntuación máxima 30

Figura 9. Algoritmo de desprescripción de las benzodiazepinas en pacientes VIH

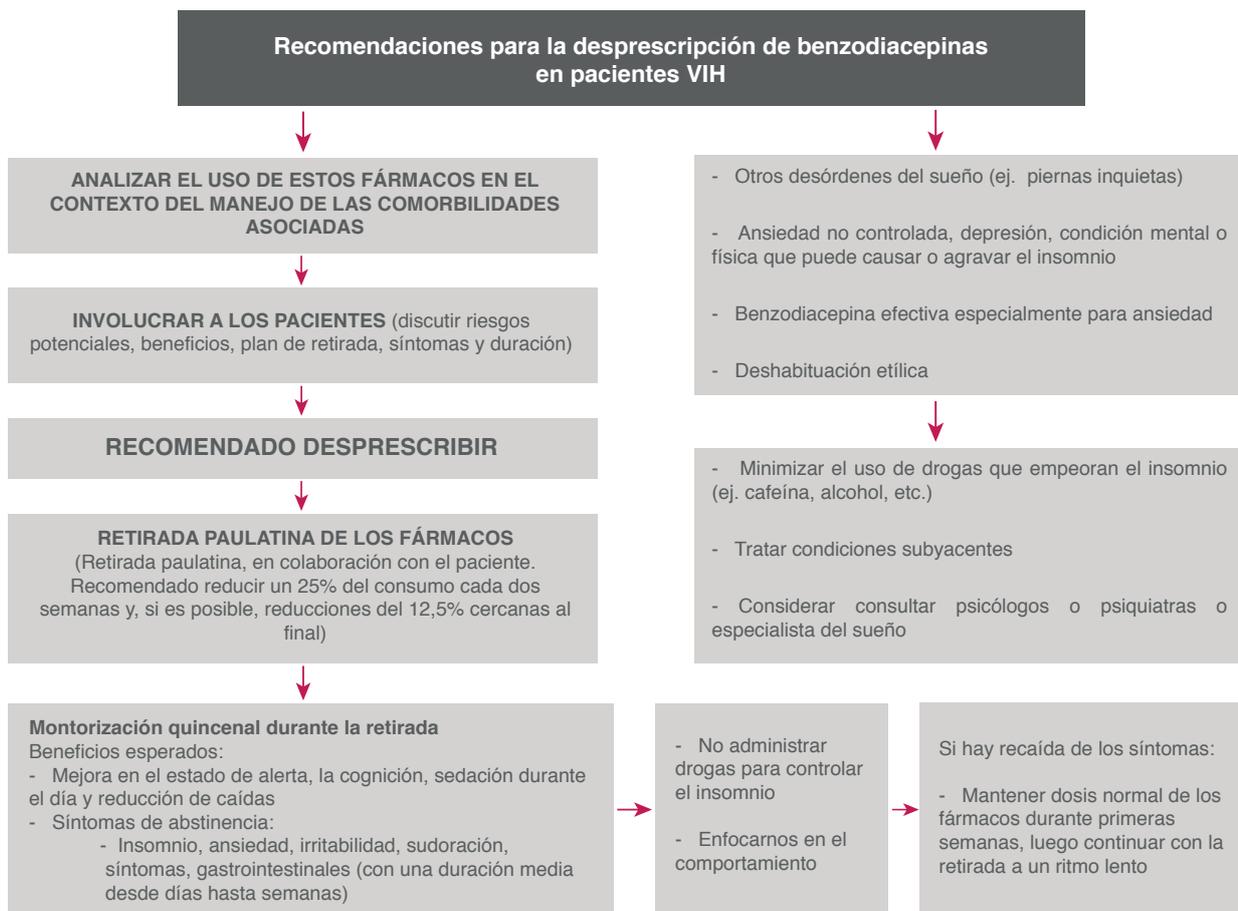
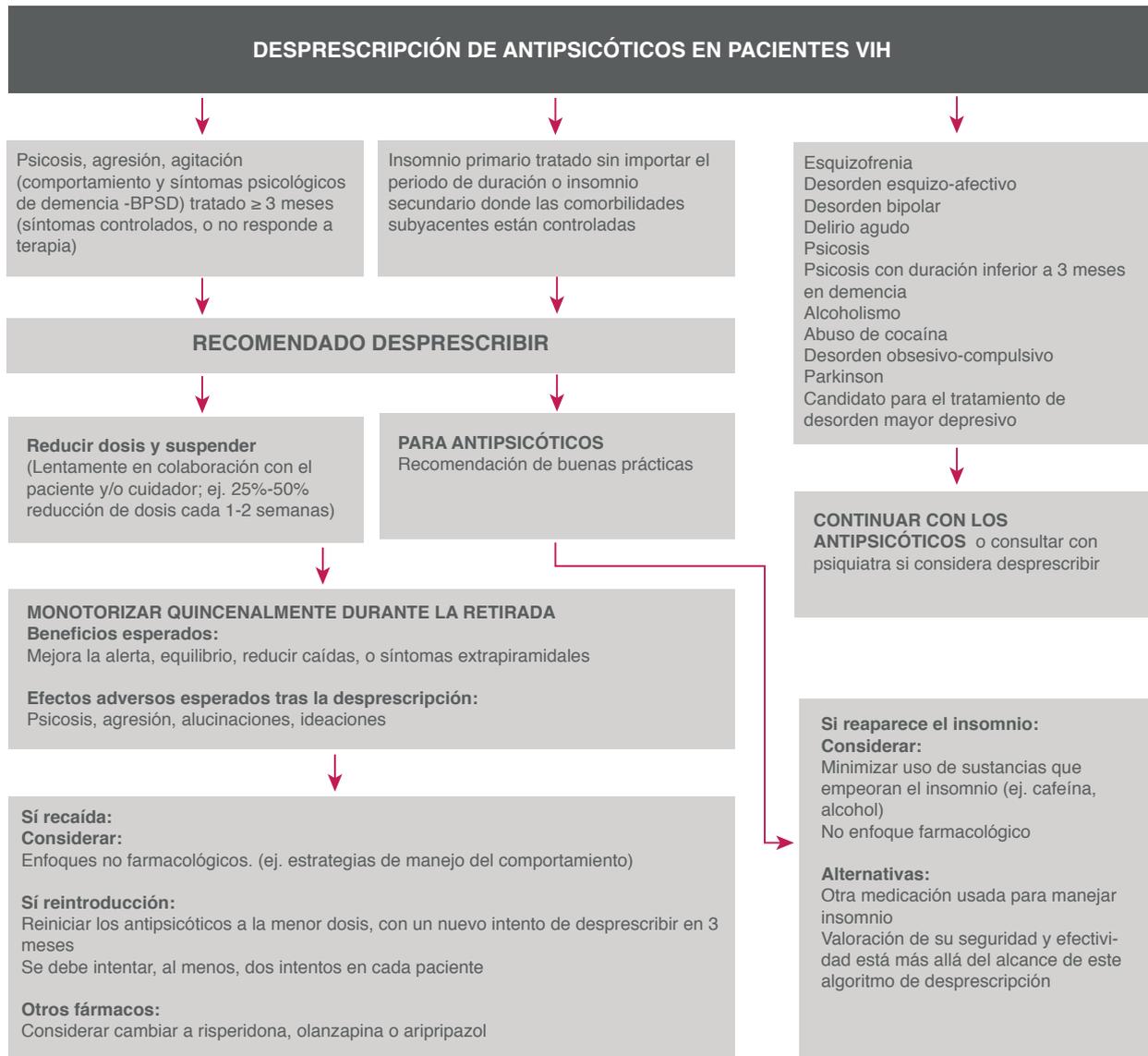


Figura 10. Algoritmo de desprescripción de los antipsicóticos



BIBLIOGRAFÍA

1. Gueler A, Moser A, Calmy A, Gunthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017;31(3):427-36.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet*. 2013;382(9903):1525-33.
3. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, 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.
4. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 2009;338:a3172.
5. Blanco JR, 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.
6. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs & Aging*. 2013;30(8):613-28.
7. Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf*. 2011;34(11):1089-100.
8. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):26-9.
9. Payne RA, Abel GA, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(6):1073-82.
10. Turner JP, Jansen KM, Shakib S, Singhal N, Prowse R, Bell JS. Polypharmacy cut-points in older people with cancer: how many medications are too many? *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1831-40.
11. Jyrkka J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs & Aging*. 2009;26(12):1039-48.
12. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_TAR_adultos_v3-1.pdf.
13. Cullinan S, Fleming A, O'Mahony D, Ryan C, O'Sullivan D, Gallagher P, et al. Doctors' perspectives on the barriers to appropriate prescribing in older hospitalized patients: a qualitative study. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(5):860-9.
14. Bastida C, Grau A, Marquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martinez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp*. 2017;41(5):618-24.
15. Morillo-Verdugo R, Blanco Ramos JR, Abdel-Kader Martin L, Alvarez de Sotomayor M. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp*. 2018;42(3):120-7.
16. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, Greene M, Pierluissi E. A pharmacist-led program to evaluate and reduce polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in older HIV-positive patients. *Pharmacotherapy*. 2017;37(12):1498-506.
17. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Therapeutic advances in drug safety*. 2015;6(6):212-33.

18. Palagyi A, Keay L, Harper J, Potter J, Lindley RI. Barricades and brickwalls--a qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr.* 2016;16:15.
19. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open.* 2014;4(12):e006544.
20. Antiretroviral Therapy Cohort C. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4(8):e349-e56.
21. Tavoschi L, Gomes Dias J, Pharris A, Network EEHS. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data. *Lancet HIV.* 2017;4(11):e514-e21.
22. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Medicine.* 2008;5(1):e12.
23. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Current HIV/AIDS reports.* 2010;7(1):4-10.
24. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med.* 2011;62:141-55.
25. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol.* 2012;24(4):501-6.
26. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older Americans: the public health perspective. *Am J Public Health.* 2012;102(8):1516-26.
27. Serrano-Villar S, Ferrer M, Gosalbes MJ, Moreno S. How can the gut microbiota affect immune recovery in HIV-infected individuals? *Future Microbiol.* 2017;12:195-9.
28. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical Infect Dis.* 2011;53(11):1120-6.
29. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012;13(8):453-68.
30. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *JAIDS.* 2014;65(2):160-6.
31. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS.* 2014;28(13):1911-9.
32. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study G, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2283-96.
33. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1179-84.
34. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. *Clin Infect Dis.* 2015;60(3):453-62.
35. Paik IJ, Kotler DP. The prevalence and pathogenesis of diabetes mellitus in treated HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(3):469-78.

36. rishnan S, Schouten JT, Atkinson B, Brown T, Wohl D, McComsey GA, et al. Metabolic syndrome before and after initiation of antiretroviral therapy in treatment-naive HIV-infected individuals. *JAIDS*. 2012;61(3):381-9.
37. Norbiato G. Endocrine, metabolic, and immunologic components of HIV infection. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1262:51-5.
38. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. 2017. Grupo de expertos sobre alteraciones metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), y del Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-Alteraciones_Metabolicas_y_RCV_VIH.pdf.
39. Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG). 2015. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>.
40. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.
41. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):e96-138.
42. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de S, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología C, la Sociedad Española de N, la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología M, Gorriz JL, Gutierrez F, et al. [Executive summary of the recommendations on the evaluation and management of renal disease in human immunodeficiency virus-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(9):583-97.
43. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20(17):2165-74.
44. Grund B, Peng G, Gibert CL, Hoy JF, Isaksson RL, Shlay JC, et al. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS*. 2009;23(12):1519-29.
45. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: a contemporary review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):446-51.
46. Prieto-Alhambra D, Guerri-Fernandez R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical fractures: a nationwide case-control study. *JAIDS*. 2014;66(1):90-5.
47. Documento de consenso sobre la osteoporosis en la infección por el VIH. Grupo de expertos de GeSIDA . 2016. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/gesida/dcientificos/documentos/2016/gesida-guiasclinicas-2016-osteoporosis.pdf>.
48. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Jr., Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology*. 2010;75(23):2087-96.
49. Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. 2010;5(3):294-309.
50. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS*. 2007;21(14):1915-21.
51. Spudich S. HIV and neurocognitive dysfunction. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013 ;10(3):235-43.

52. Greene M, Hessol NA, Perissinotto C, Zepf R, Hutton Parrott A, Foreman C, et al. Loneliness in Older Adults Living with HIV. *AIDS Behav.* 2018;22(5):1475-84
53. Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH. 2015. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoAlteracionesPsiquiatricasPsicologicasAdultosNinosVIH_24Feb2015.pdf.
54. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *JAIDS.* 2009;52(5):611-22.
55. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1029-41.
56. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS.* 2008;22(16):2143-53.
57. Santos J, Valencia E, Panel de Expertos de Ge S. [Consensus statement on the clinical management of non-AIDS defining malignancies. GeSIDA expert panel]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(8):515-22.
58. Willig AL, Overton ET. Metabolic consequences of HIV: pathogenic insights. *Current HIV/AIDS reports.* 2014;11(1):35-44.
59. 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.
60. Daniels R, van Rossum E, de Witte L, Kempen GI, van den Heuvel W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Services Res.* 2008;8:278.
61. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 1993;342(8878):1032-6.
62. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780-91.
63. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence. Unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 1995;273(17):1348-53.
64. Flacker JM. What is a geriatric syndrome anyway? *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):574-6.
65. Wang SY, Shamliyan TA, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Not just specific diseases: systematic review of the association of geriatric syndromes with hospitalization or nursing home admission. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(1):16-26.
66. Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, Sun J, Bakaki PM, Smyth KA, et al. Combinations of chronic conditions, functional limitations, and geriatric syndromes that predict health outcomes. *J Gen Int Med.* 2016;31(6):630-7.
67. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, Miao Y, Madamba J, Lampiris H, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *JAIDS.* 2015;69(2):161-7.
68. Guaraldi G. The transition from co-morbidities to geriatric syndromes in HIV. *Germes.* 2016;6(3):79-81.
69. Guaraldi G, Rockwood K. Geriatric-HIV medicine Is born. *Clin Infect Dis.* 2017;65(3):507-9.
70. Verbrugge LM, Jette AM. The disablement process. *Soc Sci Med.* 1994;38(1):1-14.

71. Guralnik JM, Ferrucci L. Assessing the building blocks of function: utilizing measures of functional limitation. *Am J Prev Med.* 2003 Oct;25(3 Suppl 2):112-21.
72. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of the index of ADL. *Gerontologist.* 1970 Spring;10(1):20-30.
73. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61-5.
74. Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *J Am Geriatr Soc.* 1990;38(10):1105-12.
75. Greene M, Covinsky K, Astemborski J, Piggott DA, Brown T, Leng S, et al. The relationship of physical performance with HIV disease and mortality. *AIDS.* 2014;28(18):2711-9.
76. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care.* 2013;25(4):451-8.
77. Branas F Jimenez Z, Sanchez-Conde M, Dronda F, Lopez-Bernaldo De Quiros JC, Perez-Elias MJ, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing.* 2017;46(3):522-6.
78. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
79. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
80. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, Hogan DB, Hummel S, Karunanathan S, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm-issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):731-7.
81. Abizanda P, Romero L, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, Gomez-Arnedo L, Alfonso SA. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas.* 2013;74(1):54-60.
82. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA.* 1998;279(8):585-92.
83. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(1):17-26.
84. Pathai S, Bajillan H, Landay AL, High KP. Is HIV a model of accelerated or accentuated aging?. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(7):833-42.
85. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(11):1279-86.
86. Erlandson KM, Allshouse AA, Rapaport E, Palmer BE, Wilson CC, Weinberg A, et al. Physical function impairment of older, HIV-infected adults is associated with cytomegalovirus immunoglobulin response. *AIDS Research Human Retrov.* 2015;31(9):905-12.
87. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, Stentarelli C, Carli F, Malagoli A, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS.* 2015;29(13):1633-41.
88. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>.
89. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging.* 2013;8:749-63.

90. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of non-antiretroviral polypharmacy on the continuity of antiretroviral therapy (ART) among HIV patients. *AIDS Patient Care STDs*. 2016;30(1):11-7.
91. 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.
92. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelman EJ, Akgun KM, Gibert CL, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS*. 2018;32(6):739-49.
93. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):511-4.
94. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gomez FJ, Compaired-Turlan V, Rabanaque-Hernandez MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Intervent Aging*. 2016;11:1149-57.
95. Cantudo-Cuenca MR, Jimenez-Galan R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manage Care Spec Pharm*. 2014;20(8):844-50.
96. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012;26 Suppl 1:S39-53.
97. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Annals Pharmacother*. 2004;38(9):1369-76.
98. Bazargan M, Smith J, Yazdanshenas H, Movassaghi M, Martins D, Orum G. Non-adherence to medication regimens among older African-American adults. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):163.
99. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):484-8.
100. Buscher A, Hartman C, Kallen MA, Giordano TP. Impact of antiretroviral dosing frequency and pill burden on adherence among newly diagnosed, antiretroviral-naive HIV patients. *Internat J STD & AIDS*. 2012;23(5):351-5.
101. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Amer Geriatr Soc*. 2017;65(4):747-53.
102. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The antiretroviral regimen complexity index. A novel method of quantifying regimen complexity. *JAIDS*. 2007;45(5):535-44.
103. Libby AM, Fish DN, Hosokawa PW, Linnebur SA, Metz KR, Nair KV, et al. Patient-level medication regimen complexity across populations with chronic disease. *Clin Ther*. 2013;35(4):385-98 e1.
104. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-level medication regimen complexity in patients with HIV. *Annals Pharmacother*. 2014;48(9):1129-37.
105. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Canamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-Garcia E, Esteban C, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Annals Pharmacother*. 2016;50(11):918-25.
106. 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.

107. 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. *Annals Pharmacother*. 2013;47(11):1429-39.
108. Cytochrome P450 drug interaction. Indiana University, School of Medicine, Department of Medicine. Clinical Pharmacology. Disponible en: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table/>.
109. 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.
110. Brooks KM, George JM, Kumar P. Drug interactions in HIV treatment: complementary & alternative medicines and over-the-counter products. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(1):59-79.
111. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Javier Armesto-Gomez F, Rabanaque-Hernandez MJ. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials*. 2015;16(3):117-24.
112. iverpool HIV interactions. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org>.
113. Interacciones VIH. Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com>.
114. Drug interactions tables. Disponible en: <https://hivclinic.ca/drug-information/drug-interaction-tables/>.
115. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug information handbook: a comprehensive resource for all clinicians and healthcare professionals (Lexi Comp's Drug Information Handbooks). 15th Edition.
116. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(8):721-8.
117. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11-4.
118. Lechevallier-Michel N, Molimard M, Dartigues JF, Fabrigoule C, Fourrier-Reglat A. Drugs with anticholinergic properties and cognitive performance in the elderly: results from the PAQUID Study. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59(2):143-51.
119. Casajus-Navasal A, Marin-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, Nebot-Villacampa MJ, Zafra-Morales R, Gonzalez-Perez Y. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp*. 2018;42(1):1-4.
120. Chary A, Nguyen NN, Maiton K, Holodniy M. A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(12):1329-52.
121. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med*. 2010;170(1):57-65.
122. Arazo P. Retos en el manejo de los efectos adversos del tratamiento antirretroviral. Disponible en: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/wp-content/uploads/2016/04/Piedad-Arazo-Monografico-2014.pdf>.
123. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP, Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2007;167(7):684-91.
124. Kowalska JD, Kubicka J, Siwak E, Pulik P, Firlag-Burkacka E, Horban A, et al. Factors associated with the first antiretroviral therapy modification in older HIV-1 positive patients. *AIDS Res Ther*. 2016;13:2.
125. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Foca E, De Socio G, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPP0 cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(10):2879-86.

126. Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH. 2014. Grupo de expertos de la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/documento-de-consenso-sobre-la-evaluacion-y-manejo-de-la-afectacion-renal-en-pacientes-con-infeccion-por-el-vih-julio-2014/>.
127. Kim TW, Walley AY, Ventura AS, Patts GJ, Heeren TC, Lerner GB, et al. Polypharmacy and risk of falls and fractures for patients with HIV infection and substance dependence. *AIDS Care*. 2018;30(2):150-9.
128. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46.
129. Vance J. AMDA-choosing wisely. *J Amer Med Dir Assoc*. 2013;14(9):639-41.
130. Gallo C, Vilosio J, Saimovici J. Actualización de los criterios STOPP-START: una herramienta para la detección de medicación potencialmente inadecuada en ancianos. *Evid Act Pract Ambul* 2015;18(4):124-129.
131. Marshall R, Beach MC, Saha S, Mori T, Loveless MO, Hibbard JH, et al. Patient activation and improved outcomes in HIV-infected patients. *Journal of general internal medicine*. 2013;28(5):668-74.
132. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261-72.
133. Gomez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-Leon J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology*. 2015;61(4):301-9.
134. Gnjjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(9):989-95.
135. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):447-53.
136. Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med*. 2015;16(9):583-4.
137. Robustillo Cortes MLA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernandez EM, Pavon Plata A, Monje Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp*. 2017;41(4):518-26.
138. Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project. *Farm Hosp*. 2016;40(2):90-6.
139. McDonald MV, Peng TR, Sridharan S, Foust JB, Kogan P, Pezzin LE, et al. Automating the medication regimen complexity index. *J Am Med Inform Assoc*. 2013;20(3):499-505.
140. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy*. 2014;34(8):826-35.
141. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):781-7.

142. Mohammed MA, Moles RJ, Hilmer SN, Kouladjian O'Donnel L, Chen TF. Development and validation of an instrument for measuring the burden of medicine on functioning and well-being: the Medication-Related Burden Quality of Life (MRB-QoL) tool. *BMJ open*. 2018;8(1):e018880.
143. Morillo Verdugo R, Villarreal Arevalo AL, Alvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortes ML. Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. *Farm Hosp*. 2016;40(n06):544-68.
144. Aronson JK. In defence of polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):119-20.
145. Hilmer SN, Gnjjidic D, Abernethy DR. Pharmacoepidemiology in the postmarketing assessment of the safety and efficacy of drugs in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(2):181-8.
146. Odden MC, Peralta CA, Haan MN, Covinsky KE. Rethinking the association of high blood pressure with mortality in elderly adults: the impact of frailty. *Arch Intern Med*. 2012;172(15):1162-8.
147. Bonaga B, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, Ariza G, Rodriguez-Manas L, Gnjjidic D, et al. Frailty, Polypharmacy, and Health Outcomes in Older Adults: The Frailty and Dependence in Albacete Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):46-52.
148. Crossing the Quality Chasm: a new health system for the 21st Century. Washington (DC); 2001.
149. Fors A, Swedberg K, Ulin K, Wolf A, Ekman I. Effects of person-centred care after an event of acute coronary syndrome: Two-year follow-up of a randomised controlled trial. *Int J Cardiol*. 2017;249:42-7.
150. McMillan SS, Kendall E, Sav A, King MA, Whitty JA, Kelly F, et al. Patient-centered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. *Med Care Res Rev*. 2013;70(6):567-96.
151. 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(7):547-60.
152. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2011;9(1):11-23.
153. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clinics in geriatric medicine*. 2012;28(2):287-300.
154. Ceandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2010;21(5):658-68.
155. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1556-64.
156. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):34-41.
157. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018 Jan 2;32(1):35-48.
158. 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. *Antiviral Ther*. 2010;15(3):413-23.
159. Maiese E, Malmenas M, Atkinson M. Impact of comorbidities on HIV medication persistence: a retrospective database study using US claims data. *J Int AIDS Soc* 2012;15(Suppl 4):18063.
160. Erlandson KM, Plankey MW, Springer G, Cohen HS, Cox C, Hoffman HJ, et al. Fall frequency and associated factors among men and women with or at risk for HIV infection. *HIV Med*. 2016;17(10):740-8.

161. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1317-24.
162. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(8):1477-83.
163. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(5):875-80.
164. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008;168(5):508-13.
165. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(1):85-90.
166. Alvarez CA, Mortensen EM, Makris UE, Berlowitz DR, Copeland LA, Good CB, et al. Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* 2015;15:2.
167. Rochon PA, Gurwitz JH. The prescribing cascade revisited. *Lancet.* 2017;389(10081):1778-80.
168. Rochon PA, Gurwitz JH. Drug therapy. *Lancet.* 1995 Jul 1;346(8966):32-6.
169. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ.* 1997;315(7115):1096-9.
170. Gurwitz JH, Kalish SC, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy. *Journal of clinical epidemiology.* 1997;50(8):953-9.
171. Woodward M. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Pract Res* 2003;33:323-8.
172. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *European journal of clinical pharmacology.* 2017;73(8):927-35.
173. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA.* 2015;175(5):827-34.
174. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European journal of internal medicine.* 2017;38:3-11.
175. Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Machado-Duque ME, Chica L. Deprescribing: a new goal focused on the patient. *Expert Opinion Drug Safety.* 2017;16(2):111-2.
176. Page AT, Clifford RM, Potter K, Schwartz D, Etherton-Beer CD. The feasibility and effect of deprescribing in older adults on mortality and health: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):583-623.
177. Scott IA, Anderson K, Freeman CR, Stowasser DA. First do no harm: a real need to deprescribe in older patients. *Med J Aust.* 2014;201(7):390-2.
178. Scott IA, Le Couteur DG. Physicians need to take the lead in deprescribing. *Intern Med J.* 2015;45(3):352-6.
179. Farrell B, Pottie K, Rojas-Fernandez CH, Bjerre LM, Thompson W, Welch V. Methodology for developing deprescribing guidelines: using evidence and GRADE to guide recommendations for deprescribing. *PloS One.* 2016;11(8):e0161248.

180. Phung E, Triantafylidis L, Zhang HM, Yeh IM. New Media, Part 5: Online Deprescribing Tools. *J Palliative Med.* 2018;21(2):269-70.
181. Reeve E, To J, Hendrix I, Shakib S, Roberts MS, Wiese MD. Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. *Drugs Aging.* 2013;30(10):793-807.
182. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging.* 2013 ;30(11):893-900.
183. Brook RH, McGlynn EA, Shekelle PG. Defining and measuring quality of care: a perspective from US researchers. *Int J Qual Health Care.* 2000;12(4):281-95.
184. Stockl KM, Le L, Zhang S, Harada AS. Clinical and economic outcomes associated with potentially inappropriate prescribing in the elderly. *Am J Manag Care.* 2010;16(1):e1-10.
185. Pastor-Cano JA-G, A.; Gascón Cánovas, J.J.; Rausell-Rausell, V.J.; Tobaruela Soto, M. Adaptación española de los criterios Beers. . *An Sist Sanit Navar.* 2015;38(3).
186. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8.
187. Brown G. Protecting our elderly patients from adverse drug reactions. *Canadian J Hosp Pharmacy.* 2016;69(4):265-6.
188. O'Connor MN, O'Sullivan D, Gallagher PF, Eustace J, Byrne S, O'Mahony D. Prevention of hospital-acquired adverse drug reactions in older people using screening tool of older persons' prescriptions and screening tool to alert to right treatment criteria: a cluster randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64(8):1558-66.
189. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age Ageing.* 2017;46(4):600-7.
190. Pazan F, Weiss C, Wehling M, Forta. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging.* 2016;33(6):447-9.
191. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age Ageing.* 2016;45(2):262-7.
192. Pazan F, Weiss C, Wehling M, Forta. The EURO-FORTA (Fit fOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People. *Drugs Aging.* 2018;35(1):61-71.
193. Manzano-Garcia M, Robustillo-Cortes A, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. [Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice]. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30(6):429-35.
194. Morillo Verdugo R, Robustillo Cortés M, Gimeno Gracia M, Sánchez-Rubio Ferrández J, Guzmán Ramos M. Prevalencia, factores asociados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH+ en España. Estudio POINT. En: 62 Congreso SEFH. Madrid, 2017.
195. Gavilan-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jimenez-de Gracia L, Gomez Santana Mdel C. [Polypharmacy in frail elderly patients: is deprescribing the answer?]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(4):162-7.
196. Morillo Verdugo R, Martin Conde MT, Valverde Merino MP, Illaro Uranga A, Ventura Cerda JM, Serrano Lopez de las Hazas J, et al. [Development and validation of a prediction model to identify HIV+ patients with drug-related problems. A prediction study]. *Farm Hosp.* 2012;36(5):343-50.
197. Iniesta-Navalon C, Franco-Miguel JJ, Gascon-Canovas JJ, Rentero-Redondo L. Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach. *HIV Medicine.* 2015;16(5):273-9.

198. Hortal Carmona J, Aguilar Cruz I, Parrilla Ruiz F. [A prudent deprescription model]. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(8):362-9.
199. Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, Mannucci PM, Franchi C, Tettamanti M, et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):454-61.
200. Poots AJ, Jubraj B, Barnett NL. Education around deprescribing: spread and embed' the story so far. *Europ J Hospit Pharmacy-Sci Practice* 2017;24(1):7-9.
201. Reeve E, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to Deprescribe. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(9):1508-14.
202. Barnett-Cormack S. Managing medicines in multimorbidity: a patient perspective. *Eur J Hosp Pharm* 2017; 24(1):34-36.
203. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA*. 2014;174(6):890-8.
204. Mair A, Fernandez-Llimos F, Consortium S. Polypharmacy management programmes: the SIMPATHY Project. *Eur J Hosp Pharm* 2017; 24(1):5-6.
205. yer S, Naganathan V, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25(12):1021-31.
206. Etxeberria A, Iribar J, Hernando J, Idarreta I, Vergara I, Mozo C, et al. Desprescripción de tratamientos de larga duración con bisfosfonatos para la osteoporosis en atención primaria en el País Vasco. *Gac Sanit* 2017;31(1):35-39.
207. Aizpurua Imaz I; Braceras Izaguirre L; Elizondo López de Landache I; Fernández Laso AB; Jaio Atela N; Lekue Alberdi Z; et al. Inhibidores de la bomba de protones: recomendaciones de uso. Disponible en: <http://studylib.es/doc/5434062/inhibidores-de-la-bomba-de-protones--recomendaciones-de-uso>.
208. Azparren Andía A; García Romero I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2014. Disponible en: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit_v22n2.pdf.
209. Martínez RM, González MY, Cano R, Caniego M, Lara R, Maharram R. Estrategias en la retirada de benzodiazepinas: otras alternativas. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2012. Disponible en: <http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/benzodiazepinas.pdf>.
210. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170(18):1648-54.
211. Gavilán E, Villafaina A, Aránguez A, Sánchez G, Suliman S, Jiménez L. Índice de adecuación de los medicamentos: versión española modificada y guía del usuario. *Laboratorio de Prácticas Innovadoras en Polimedición y Salud*; 2012.
212. Rodríguez-Perez A, González-Bueno J, Alfaro-Lara E, Toscano-Guzmán M, Sierra-Torres M, Villalba-Moreno A. DI-083 Deprescribing strategies in elderly patients or patients with several chronic conditions. *Eur J Hosp Pharm Sci Pract* 2014; 21(Suppl1):A103-A104. .
213. Scott IA, Gray LC, Martin JH, Mitchell CA. Minimizing inappropriate medications in older populations: a 10-step conceptual framework. *Am J Med*. 2012;125(6):529-37e4.
214. Trivedi D, Goodman C, Gage H, Baron N, Scheibl F, Iliffe S, et al. The effectiveness of inter-professional working for older people living in the community: a systematic review. *Health Soc Care Community*. 2013;21(2):113-28.

215. Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, Hilmer SN. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. *Clin Geriatric Medicine*. 2012;28(2):237-53.
216. Lang PO, Vogt-Ferrier N, Hasso Y, Le Saint L, Drame M, Zekry D, et al. Interdisciplinary geriatric and psychiatric care reduces potentially inappropriate prescribing in the hospital: interventional study in 150 acutely ill elderly patients with mental and somatic comorbid conditions. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(4):406 e1-7.
217. Mudge A, Radnedge K, Kasper K, Mullins R, Adsett J, Rofail S, et al. Effects of a pilot multidisciplinary clinic for frequent attending elderly patients on deprescribing. *Aust Health Rev*. 2016;40(1):86-91.
218. Farrell B, Tsang C, Raman-Wilms L, Irving H, Conklin J, Pottie K. What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122246.
219. Renom-Guiteras A. El proceso de deprescribir en el anciano. *Rev Multidiscipl Gerontol* 2017. Disponible en: http://scgig.cat/wp-content/uploads/2017/10/REVISTA_SCGIG_02_EDITORIAL_CAST_ok.pdf.
220. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, et al. Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2006;35(6):586-91.
221. Richter C, Berg A, Fleischer S, Kopke S, Balzer K, Fick EM, et al. Effect of person-centred care on antipsychotic drug use in nursing homes (EPCentCare): study protocol for a cluster-randomised controlled trial. *Implement Sci*. 2015;10:82.
222. [eprescribing guidelines and algorithms](https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/). Disponible en: <https://deprescribing.org/resources/deprescribing-guidelines-algorithms/>.
223. annenbaum C, Farrell B, Shaw J, Morgan S, Trimble J, Currie J, et al. An Ecological Approach to Reducing Potentially Inappropriate Medication Use: Canadian Deprescribing Network. *Can J Aging*. 2017;36(1):97-107.
224. Jansen J, Naganathan V, Carter SM, McLachlan AJ, Nickel B, Irwig L, et al. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. *BMJ*. 2016;353:i2893.
225. Hardy JE, Hilmer S N. Deprescribing in the last year of life. *J Pharm Practice Res* 2011;41:146-151.
226. Opondo D, Eslami S, Visscher S, de Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, et al. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(8):e43617.
227. Am I taking too many medications?. Disponible en: <https://www.deprescribingnetwork.ca/too-many-medications/>.
228. Hsu DC, Sereti I, Ananworanich J. Serious Non-AIDS events: Immunopathogenesis and interventional strategies. *AIDS Res Ther*. 2013;10(1):29.
229. Fukui SM, Piggott DA, Erlandson KM. Inflammation Strikes Again: Frailty and HIV. *Current HIV/AIDS Rep*. 2018;15(1):20-9.
230. What is deprescribing?. Disponible en: <https://www.deprescribingnetwork.ca/deprescribing/>.
231. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169.
232. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA*. 2016;176(2):172-4.
233. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age Ageing*. 2010;39(6):674-80.

234. Hamdy RC, Moore SW, Whalen K, Donnelly JP, Compton R, Testerman F, et al. Reducing polypharmacy in extended care. *Southern Med J*. 1995;88(5):534-8.
235. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51.
236. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997;156(3):385-91.
237. Rodríguez-Perez A, Alfaro-Lara ER, Albinana-Perez S, Nieto-Martin MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, et al. Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(11):2200-7.
238. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT, et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med*. 2004;140(9):714-20.
239. De Smet PA, Denneboom W, Kramers C, Grol R. A composite screening tool for medication reviews of outpatients: general issues with specific examples. *Drugs Aging*. 2007;24(9):733-60.
240. Fitzgerald LS, Hanlon JT, Shelton PS, Landsman PB, Schmader KE, Pulliam CC, et al. Reliability of a modified medication appropriateness index in ambulatory older persons. *Ann Pharmacother*. 1997;31(5):543-8.
241. Sánchez JL, González MT, Muñoz MI, Lara S, García EM. Deprescripción en el paciente polimedcado. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha* 2015. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/boletin_3_2015.pdf.
242. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, DeMiguel-Cascon M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346-56.
243. Martínez JM; Lázaro López A. Capacidad. En: Calleja Hernández, Morillo Verdugo, ed. *El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria*. Euromedice Vivactis 2016; pp 11-44.