



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients

Influencia del ingreso hospitalario en la complejidad farmacoterapéutica de los pacientes VIH+

María de las Aguas Robustillo Cortés¹, Ramón Morillo Verdugo¹,
Esther María Barreiro Fernández², Ascensión Pavón Plata²,
Patricia Monje Agudo³

¹Clinical Management Unit of Pharmacy, Hospital Universitario de Valme, Healthcare Management Area: South Seville. ²School of Pharmacy, Universidad de Sevilla. ³Clinical Management Unit of Pharmacy, Hospital Regional de Málaga. Spain.

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es
(Ramón Morillo Verdugo)

Recibido el 13 de enero de 2017;
aceptado el 7 de marzo de 2017.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10751

Abstract

Objective: To determine the variation in the pharmacotherapy complexity index in HIV+ patients after hospital admission.

Method: A retrospective, single-center study with HIV+ patients on antiretroviral treatment (ART) who were admitted to hospital between 2008 and 2015 were conducted. Demographic, analytical, clinical and pharmacotherapy variables were collected, as well as those about the use of healthcare resources. The primary endpoint was the variation in the overall complexity index after a hospital admission, measured through the MRCI tool (University of Colorado). There was also an analysis of the variation in adherence to ART, and of the causes that led to an increase in pharmacotherapy complexity after hospitalization.

Results: The study included 146 patients (84.9% male) with 45.3±9.1 years as mean age; 30.8% of these patients had experienced an admission to hospital in the previous year, with a median stay of seven days (IQR: 4-12, 5). The mean overall complexity before hospital admission was 14.5±7.2 vs. 16.5±8.0 after admission, with a significant difference (1.97 [CI=0.85;3.09]). The percentage of patients adherent to ART before admission was 58.3% vs. 41.8% after admission (p=0.023). The only factor associated to an increase in complexity was having five or more chronic drugs prescribed before admission (OR=3.146 [1.045-9.471]).

Conclusion: The overall pharmacotherapy complexity increased after hospital admission, reducing the adherence to ART. Chronic treatment prescribed before admission was the only factor associated with an increase in complexity after admission.

Resumen

Objetivo: Determinar la variación del índice de complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH+ tras un ingreso hospitalario.

Método: Estudio unicéntrico, retrospectivo de pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral (TAR) que sufrieron un ingreso durante 2008-2015. Se recogieron variables demográficas, analíticas, clínicas, farmacoterapéuticas y de utilización de recursos sanitarios. La variable principal fue la variación del índice de complejidad global tras un ingreso hospitalario, medida a través de la herramienta MRCI (Universidad de Colorado). Además, se analizó la variación de la adherencia al TAR y se analizaron las causas que originaron un incremento de la complejidad farmacoterapéutica tras la estancia hospitalaria.

Resultados: Se incluyeron 146 pacientes (84,9% hombres) con una media de edad de 45,3±9,1 años. El 30,8% de los pacientes habían registrado un ingreso en el año previo, con una mediana de duración de 7 días (IQR: 4-12, 5). La media de complejidad global previa al ingreso fue de 14,5±7,2 frente a 16,5±8,0 después del mismo, con una diferencia significativa (1,97 [IC: 0,85; 3,09]). El porcentaje de pacientes adherentes al TAR fue 58,3% frente al 41,8%, posterior al ingreso, (p=0,023). El único factor asociado al aumento de la complejidad fue tener prescrito cinco o más fármacos de manera crónica antes del ingreso (OR=3,146 [1,045-9,471]).

Conclusión: La complejidad farmacoterapéutica global aumentó tras el ingreso disminuyendo la adherencia al TAR. El tratamiento crónico prescrito antes del ingreso fue el único factor asociado a un aumento de complejidad tras el mismo.

KEYWORDS

Pharmaceutical care; HIV; Hospital admission;
Pharmacotherapy complexity.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; VIH; Ingreso hospitalario;
Complejidad farmacoterapéutica.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Introduction

HIV infection has undergone a huge transformation since the first cases were diagnosed, at the start of the 80s. These changes have occurred not only due to the variation in the transmission ways and distribution of new patients incorporated for clinical follow-up, but also due to the great changes experienced in the survival of persons infected with HIV, thanks to a generalized access to effective antiretroviral treatment combinations (ARTs)¹. As a result, the future of HIV care will require a change of mentality. So far, patient care has focused on the morbimortality associated with HIV/AIDS; in the next years, this approach will turn towards a scenario where the health experience of the HIV+ population will resemble increasingly that of the non-infected population, because their life expectancy will be increasingly similar to that of the overall population². This has led to the use of concepts so far seldom associated with this type of patients, such as pluripathology or polypharmacy, because some studies show that the risk of suffering complications not associated with AIDS is higher than in the overall population^{3,4}. In this sense, there has been research on cardiovascular conditions^{5,6}, neoplasias^{7,8}, liver conditions⁹, chronic renal disease¹⁰, osteoporosis^{11,12}, or neurocognitive disorders¹³. Similarly, an increasing number of publications show an increase in polypharmacy in this type of patients, an aspect that so far has been treated from a qualitative and less quantitative perspective, and how to manage it in real practice¹⁴.

It goes without saying that overall patient care, and particularly Pharmaceutical Care for this type of patients, must adapt to these new circumstances. The American model for pharmaceutical practice already included within its recommendations the need for patient follow-up based on a pharmacotherapy complexity index¹⁵. Until then, the only publication was precisely the study by Martín S *et al.*¹⁶, for HIV patients, that has been adapted and used in our setting with an on-line adaptation and update. However, this index referred exclusively to the complexity of antiretroviral treatment. Other authors have developed assessments for the quantitative estimation of the level of complexity of the complete pharmacotherapy, even with an analysis of its importance for HIV+ patients, though this has been mostly used in the outpatient setting^{17,18}.

However, even though there are studies conducted on HIV+ population that evaluate certain treatment aspects (errors, pharmacy interventions, interactions), so far no study has analyzed the impact of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of this type of subjects^{19,21}.

The objective of this study is to know the impact of hospital admission in the pharmacotherapy complexity index (CI) of HIV+ patients.

Method

A retrospective, single-centre study, including all HIV+ patients who were admitted to a hospitalization ward between the years 2006 and 2014 were conducted. The study excluded all those patients with a hospital stay <24 hours, or those without record of the minimum data necessary to conduct the study.

Hospital admission was defined as a >24 hour stay in a hospitalization ward, excluding visits to the Hospital ER or observation.

The following variables were collected: demographical (age, gender and transmission path), analytical results such as plasma viral load (copies/ml) and CD4 lymphocyte count (cell/μL), clinical (duration and cause of the admission, previous hospitalizations during the past year, CDC stage and number and type of infectious and non-infectious comorbidities (including co-infection with the hepatitis virus), social (Barthel Index, education, living alone, mental disorders, socioeconomic difficulties, addiction to drugs/alcohol), and finally pharmacotherapeutical variables, including antiretroviral and concomitant treatment, and adherence to ART before and after admission.

The primary endpoint of the study was the variation in the overall pharmacotherapy complexity index before and after hospital admission. The MCRI tool was used for calculating this index; this tool has been designed and validated by the University of Colorado, and is available in the following link: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>

The secondary objective was the analysis of the potential factors associated with the variation in the complexity index.

For the calculation of adherence to ART, the SMAQ questionnaire was used, as well as the dispensing records for six months before and after hospital admission. The combination of drugs administered was obtained through the dispensing program for outpatients of the Pharmacy Unit (Dominion).

The rest of variables were obtained through computer search of the patient's Single Clinical Record.

In order to conduct the statistical analysis, data refinement was initially conducted, followed by a description of said data. Quantitative variables were summarized with means and typical deviations; or, in case of asymmetrical distributions, with medians and percentiles (P25 and P75); percentages were used for qualitative variables.

In order to compare the mean of quantitative variables, Student's t test was used for paired samples, as well as Wilcoxon's nonparametric test. Previously, data normality was confirmed through the Kolmogorov-Smirnov test, in order to decide on the use of parametric or non-parametric tests.

McNemar's Test was used to analyze the modification in dichotomous variables before and after hospital admission.

Finally, and with the objective to find prognostic factors for the increase in the complexity index, a binary logistical regression model was conducted after a previous univariate analysis, in order to identify the independent variables associated with this increase. If any variables were found, these would be entered into a multivariate model for their final selection ($p < 0.30$).

Results

The study included 146 patients (84.9% male) with 45.3 ± 9.1 years as mean age. In the majority of cases (80.1%), the disease was contracted through parenteral use of drugs. At the time of admission, 62.2% of those patients with data presented undetectable viral load, and 70.9% had an acceptable immunological status, defined as a CD4 lymphocyte count >250 cell/ μ L²².

Of these patients, 30.8% had been admitted to hospital once during the previous year, with 7 days as median hospital stay (IQR: 4.0-12.5). The main causes for admission are shown in figure 1.

Two or more non-infectious comorbidities were experienced by 31.8% of patients; while 79.5% of patients suffered at least one infectious comorbidity; it is worth highlighting that 79.5% of patients were co-infected with

Table 1. Demographical, analytical and clinical characteristics of the population at baseline.

Basal characteristics (n=146 patients)		
Male gender (%)		84.9% (n=124)
Age (years SD)		45.3±9.1
Transmission factor (%)	IVDU	80.1% (n=117)
	Sexual	19.9% (n=29)
Undetectable viral load (<50 copies/ml)		62.2% (n=69)
CD4 count	<250 cell/ μ L	29.1% (n=39)
	250-500 cell/ μ L	29.1% (n=39)
	>500 cell/ μ L	41.8% (n=56)
AIDS stage		65.1% (n=95)
Number of NON-infectious comorbidities	None	22.6 (33)
	1 Comorbidity	35.6 (52)
	≥2 Comorbidities	41.8 (61)
Number of infectious comorbidities	None	20.5 (30)
	1 Comorbidity	58.9 (86)
	≥2 Comorbidities	20.6 (30)
HCV co-infection		76.1% (n=105)
Number of hospitalizations during the previous year	0 previous admissions	69.7% (n=101)
	1 previous admission	15.2% (n=22)
	≥2 previous admissions	15.2% (n=22)

SD: Standard Deviation; IVDU: Intravenous Drug User; HCV: Hepatitis C virus.

the Hepatitis C virus. Table 1 shows the basal demographical and clinical characteristics of the patients included in the study. Barthel Index was assessed in 38 patients; 76.1% of them had >80 scores out of 100. Only eight patients provided information about their level of education, five about their family support, and seven about their financial problems.

The main antiretroviral treatment was based in a combination with a protease inhibitor (45.9% of patients), followed by 39.7% patients treated with a combination of 2 Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) plus 1 Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI); while 4.1% patients were on a combination of 2 NRTIs + Integrase Inhibitors (INSTIs). The remaining 10.3% of patients had been prescribed other non-conventional treatments.

Regarding concomitant medication, the mean number of drugs prescribed per patient was 2.3 ± 2.1 ; the most frequently prescribed drugs were those used against opioid dependency in 45 patients (13.4%), followed by anxiolytics in 41 patients (12.2%) and drugs for prevention and treatment of peptic ulcer in 40 patients (11.9%). The distribution of the rest of drugs appears in figure 3.

When analysing the primary variable, the overall mean CI previous to admission was 14.5 ± 7.2 vs. 16.5 ± 8.0 after admission, reaching statistical significance (1.97 [CI: 0.85; 3.09]). An identical conclusion was obtained from the non-parametric test ($p=0.001$).

Regarding the assessment of adherence to ART, 58.3% of patients were adherent before admission vs. 41.8% who were adherent after admission ($p=0.023$).

Finally, there was an analysis of potential factors responsible for an increase in complexity during admission. The multivariate analysis included treatment with NRTIs, treatment with INSTIs, taking ≥ 5 concomitant drugs, and a high basal pharmacotherapeutic complexity. The only factor associated with an increase in complexity was the prescription of 5 or more chronic drugs before admission, which triples the risk of increase in complexity after admission (OR=3.146 [1.045-9.471]). The complete outcomes for univariate and multivariate analysis are shown in table 2.

Discussion

This study confirmed that after hospital admission there was an increase in pharmacotherapeutic complexity for HIV+ patients. Additionally, there was a reduction in adherence to antiretroviral treatment after these hospitalization episodes.

Different studies have analysed the modification in drug prescription after hospital admission in the overall population, particularly in elderly patients^{23,25}. The study by Elliot *et al.*²³ reviewed the impact of hospitalization on pharmacotherapy complexity for elderly patients in an Internal Medicine Unit. There was a 4-point increase in chronic medication complexity, and of 6.7 points in overall medication. In our case, the absolute difference was of approximately 2 points. This difference can be due to the disparity in age and comorbidities between the patients in both studies (mean age 45.3 vs. 79.7). Regarding the simplification strategies used in the pharmacy intervention, these were confirmed to be more effective for the reduction of complexity in patients with a low number of drugs at admission, and in those admitted to Specialized Geriatric Units. The study by Stange *et al.*²⁶ analysed the evolution in pharmacotherapy complexity

Table 2. Distribution of reasons for admission of patients included in the study

Reasons for admission	Number of patients (%)
Infectious process	61 (42.1)
Unknown	19 (13.1)
Neurological alteration	13 (8.9)
HCV complications	9 (6.2)
Cardiovascular disease	9 (6.2)
Neoplastic process	9 (6.2)
Digestive tract surgery	6 (4.1)
Other	19 (13.1)

and adherence in >18-year-old patients with some chronic prescription for treating a cardiovascular or metabolic condition before, during and after admission. No significant differences were detected in any of these two parameters, though a positive trend was observed in adherence to medication. This can be due to the brief post-admission period (42 ± 7 days) taken, and the effect of recent hospitalization upon taking their medication.

Regarding the variation in pharmacotherapeutic adherence, the majority of studies point at the process of transition in care and hospital discharge as essential elements that can have a noticeable impact on this parameter^{27,29}. In the study by Sengstock *et al.*²⁷ the following are stated as factors that contribute to non-adherence: treatment failure after hospital discharge, and lack of education on the importance of treatment and its adverse effects by the hospital staff, as well as the lack of specific indications. Besides, the presence of polypharmacy and multiple doses taken daily will also play an important role, as well as the excessive cost of drugs. At this point, healthcare education by healthcare professionals, particularly by the Pharmacist, who is an expert in medications, seems to be the key for an improvement in adherence after hospital admission.

On the other hand, only a limited number of studies have analyzed so far the complexity index and its impact on patient health outcomes. A relationship has been determined between an increase in complexity and the reduction of adherence in patients with cardiovascular disease, though the methodology for assessing complexity differs from the one used in this study³⁰. The study by Jimenez *et al.*³¹ associated a higher complexity index with a worse compliance of the objectives proposed in HIV+ patients on treatment with lipid lowering medication. At the same time, the low adherence to lipid lowering treatment also had a negative impact on the objectives proposed.

It seems clear that the analysis and the reduction in pharmacotherapy complexity should be a priority for all types of patients, but particularly for HIV+ patients. Even though the complexity of treatments for this infection has been drastically reduced in recent years, HIV evolution and chronicity has led to patients presenting increasingly more age-related comorbidities, and an increase in the number and complexity of their overall pharmacotherapy regimens. Some of the barriers analyzed for the implementation of simplification strategies at hospital discharge include lack of time by physicians and the low acceptance of the strategies proposed by the pharmacists involved³².

Finally, after analyzing the predictive factors associated with an increase in pharmacotherapy complexity after hospital admission, a high number of drugs prescribed before admission increased threefold the likelihood of higher complexity at hospital discharge.

The study by Montes *et al.*³³ already described how the number of concomitant drugs was a factor predicting re-hospitalization in HIV patients, together with the number of previous admissions during that year, the use of

Table 3. Distribution of the pharmacological groups more widely used by patients as concomitant medication.

Drugs	Number of patients (%)
Opioid dependency	45 (13.5)
Anxiolytics	41 (12.3)
Peptic Ulcer	40 (12.0)
Prevention of <i>p. jirovecii</i>	19 (5.7)
Antidepressants	17 (5.1)
Sedatives	14 (4.2)
Antiaggregants	14 (4.2)
Antiepileptics	13 (3.9)
Diuretics	11 (3.3)
Antipsychotics	10 (3.0)
Analgesics	10 (3.0)
Betablockers	9 (2.7)
Others	91 (27.2)

Table 4. Factors predicting an increase in complexity in HIV+ patients after hospital admission. Univariate and multivariate analysis.

Variable	Increase in complexity n (%)	univariate p	Adjusted OR (95% CI)	multivariate p
Age (Years)				
< 50	65 (44)			
> 50	14 (10)	0.794	0.829 (0.335-2.053)	0.685
Gender				
Male	68 (55)			
Female	10 (48)	0.539	0.510 (0.183-1.422)	0.198
Transmission factor				
IVDU	64 (44)	0.773	-	-
Sexual	15 (10)			
Viral load (copies/mL)				
< 50	37 (33)	0.868	-	-
> 50	21 (19)			
CD4 count (cell/ μ L)				
< 250	19 (14)	0.332	-	-
> 250	55 (41)			
Presence of ≥ 2 No infectious comorbidities				
Yes	35 (24)	0.502	-	-
No	44 (30)			
HCV Co-infection				
Yes	56 (41)	0.670	-	-
No	19 (14)			
Type of ART				
2 NRTIs + NNRTI	39 (27)	0.273	1.586 (0.746-3.374)	0.231
2 NRTIs + PI/r	42 (29)	0.803	-	-
2 NRTIs + INSTI	5 (3)	0.065	0.405 (0.124-1.328)	0.136
Number of concomitant drugs				
< 5	64 (51)			
≥ 5	15 (71)	0.085	3.146 (1.045-9.471)	0.041
Previous adherence to ART				
Yes	29 (21)	0.517	-	-
No	45 (32)			
Complexity at admission				
High	28 (19)	0.001	0.264 (0.125-0.551)	<0.001
Low	51 (35)			

n: number of patients; OR: odds ratio; CI: confidence interval; IVDU: Intravenous Drug User; HCV: Hepatitis C virus; ART: antiretroviral treatment; NRTIs: nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs: non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors; PI/r: boosted protease inhibitor; INSTI: integrase inhibitor.

drugs and/or alcohol, detectable viral load, or a CD4 lymphocytes count < 200 cell/ μ L.

Regarding the study limitations, one of the main ones is the retrospective and single-centre design of the study. The lack of digitalization of clinical records prevented the incorporation of patients admitted before 2006. Regardless of this, the sample size was sufficient, and the statistical tests applied in the multivariate analysis allowed to establish the validity of the statistical analysis with the population included in the study (the Hosmer-Lemeshow test ($p=0.815$) indicates that results are valid and reliable). Moreover, the percentage of hospitalized patients and the treatments available for HIV+ patient management in previous years were radically different to the current ones.

Other aspect not assessed in the present study is the adherence to concomitant medication, and how this can be modified after hospital admission in the HIV population. Considering that HIV patients will typically present

better adherence to antiretroviral treatment than to the rest of medications³⁴, we could reach the hypothesis that the data for adherence to concomitant medication will be lower than those before admission. In order to confirm these facts, it will be necessary to conduct a prospective study to analyze the overall complexity and adherence of all medication, and the potential impact on HIV patients of incorporating a strategy based on information, education, and pharmacotherapy simplification at discharge, conducted by a multidisciplinary team.

Likewise, this study does not include an assessment of health outcomes derived of lack of adherence at medium-long term in this type of patients; this is an aspect that will be necessary to find out in future research.

In conclusion, overall pharmacotherapy complexity increased after hospital admission, and there was a parallel reduction in adherence to ART. Chronic treatment prescribed before admission was the only factor associated with an increase in complexity after admission.

Bibliography

1. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372:293-99.
2. Growing older with the epidemic aging and HIV. Disponible en: http://www.gmh.org/files/editor/file/a_pa_aging10_emb2.pdf Consultado 30/06/16
3. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J *et al*. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013;30:613-28.
4. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ *et al*. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials*. 2015;16(3):117-24.
5. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al*. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506-12.
6. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W: Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res*. 2000;5:329-33.
7. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, *et al*. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009;23:2337-45.
8. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, *et al*. Incidence of Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:203-08.
9. R, Sabin CA, Friis-Moller N, *et al*. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch. Intern. Med* 2006;166:1632-41.
10. Islam FM, Wu J, Jansson J. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.
11. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK: Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3499-504.
12. Brown TT, Qaqish RB: Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS*. 2006;20:2165-74.
13. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, *et al*. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol*. 2011;17:3-16.
14. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63.
15. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68(12):1148-52. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/68/12/1148.full.pdf+html>. [Consultado el 30-06-2016]
16. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, *et al*. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):535-44.
17. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients with HIV. *Ann Pharmacother*. 2014;17;48(9):1129-37.
18. George J, Phun YT, Bailey MJ *et al*. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother*. 2014;38(9):1369-76.
19. Rocha, BS, Silveira, MP, Moraes, CG, Kuchenbecker, RS, Dal-Pizzol, TS. J Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Pharm Ther*. 2015;40(3):251-58.
20. Appolloni, L, Locchi, F, Girometti, N, Calza, L, Colangeli, V, Manfredi, R, *et al*. Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. *Infez Med*. 2014;22(1):19-25.
21. Seden, K, Bradley, M, Miller, A, Beadsworth, M, y Khoo, S. The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence. *Int J STD AIDS*. 2013;24(3):237-41.
22. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida .Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [Actualización enero 2015]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas2015-tar.pdf> [Consultado el 01/12/2016].
23. Elliot RA, O'Callaghan C. Impact of Hospitalisation on the Complexity of Older Patients' Medication Regimens and Potential for Regimen Simplification. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:217-24.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;4;353(5):487-97.
25. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(2):103-9.
26. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):573-80.
27. Sengstock D, Vaitkevicius P, Salama A, Mentzer RM. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults: strategies to improve adherence. *Drugs Aging*. 2012;29(2):93-103.
28. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging*. 2014;31(4):283-9.
29. Mitchell B, Chong C, Lim WK. Medication adherence 1-month after hospital discharge in medical inpatients. *Intern Med J*. 2016;46(2):185-92.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011;9;171(9):814-22.
31. Jiménez R, Montes IM, Morillo 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.
32. Elliott RA. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37(6):637-42.
33. Montes I, Monje P, Calvo E, Almeida Cv, Morillo R. Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. *Eur J Hosp Pharm eijpharm-2015-000788* Published Online.
34. DuChane J, Clark B, Hou J, Fitzner K, Pietrandoni G, Duncan I. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence to medications for comorbid conditions. *J Am Pharm Assoc*. 2014;54(5): 493-501.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La infección por VIH ha sufrido una enorme transformación desde los primeros casos diagnosticados, a principios de los 80. Estos cambios se han producido debido, no sólo a la variación en las vías de transmisión y a la distribución de los nuevos pacientes que se incorporan a seguimiento clínico sino también debido a los enormes cambios registrados en la supervivencia de las personas infectadas con VIH gracias al acceso generalizado a combinaciones efectivas de tratamientos antirretrovirales (TAR). A consecuencia de ello, el futuro de la atención al VIH requerirá un cambio de mentalidad. Hasta la fecha, la atención se ha centrado en la morbilidad y mortalidad ligada al VIH/SIDA. En los próximos años este enfoque girará hacia un escenario donde la experiencia de salud de la población VIH+ se asemeje más a la de la población no infectada ya que su esperanza de vida se aproxima cada vez más a la de la población general². Fruto de ello, aparecen conceptos hasta ahora poco relacionados a este tipo de pacientes, como el de pluripatología o polifarmacia ya que, algunos estudios

muestran que el riesgo de padecer complicaciones no relacionadas con el SIDA es más elevado que en la población general^{3,4}. En este sentido se ha investigado sobre las enfermedades cardiovasculares^{5,6}, neoplasias^{7,8}, hepatopatías⁹, enfermedad renal crónica¹⁰, osteoporosis^{11,12}, o trastornos neurocognitivos¹³. Igualmente, son cada vez más las publicaciones que demuestran el incremento de la polifarmacia en este tipo de pacientes, aspecto que hasta ahora se ha tratado desde una perspectiva cualitativa y menos cuantitativa, y cómo manejarla en la práctica¹⁴. La atención sanitaria en general y, especialmente, la Atención Farmacéutica a este tipo de pacientes debe adaptarse, como no puede ser de otra manera, a estas nuevas circunstancias. Ya el modelo de práctica farmacéutica americano, incluía dentro de sus recomendaciones, la necesidad de llevar a cabo un seguimiento a los pacientes en base a un índice de complejidad de la farmacoterapia⁵. Hasta ese momento, el único estudio publicado era precisamente el de Martín S *et al*.¹⁶, para pacientes VIH, que ha sido adaptado y utilizado en nuestro entorno con una adaptación y actualización en la web. Sin embargo, este índice hacia referencia en exclusiva a la complejidad del

tratamiento antirretroviral. Otros autores han desarrollado valoraciones para estimar cuantitativamente el nivel de complejidad de la farmacoterapia completa, incluso con análisis de su importancia en pacientes VIH, aunque se ha usado sobre todo en el ámbito ambulatorio^{17,18}.

Sin embargo, aunque hay estudios realizados sobre población VIH+ que valoran determinados aspectos de su tratamiento (errores, intervenciones farmacéuticas, interacciones) ningún estudio, hasta ahora, ha analizado como influye el ingreso hospitalario en la complejidad de la farmacoterapia de este tipo de sujetos^{19,21}.

El objetivo de este estudio es conocer la influencia del ingreso hospitalario en el índice de complejidad (IC) farmacoterapéutica del paciente VIH+.

Método

Estudio retrospectivo, unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes VIH+ que sufrieron un ingreso hospitalario en planta de hospitalización entre los años 2006-2014. Se excluyeron a todos aquellos pacientes cuya estancia hospitalaria fuera menor de 24 h o no tuvieran registrados los datos mínimos necesarios para desarrollar el estudio.

Se consideró ingreso hospitalario una estancia mayor de 24 horas en planta de hospitalización, excluyendo visitas a urgencias u observación.

Se recogieron variables demográficas (edad, sexo y vía de adquisición), analíticas como la carga viral plasmática (copias/mL) y la cifra de linfocitos CD4 (cel/uL), clínicas (duración del ingreso y su causa, hospitalizaciones previas en el último año, estadio CDC y número y tipo de comorbilidades infecciosas y no infecciosas (incluyendo la co-infección por virus hepatotrópicos), sociales (índice de Barthel, estudios, vivir solo, desórdenes mentales, dificultades socioeconómicas, adicción a drogas/alcohol) y finalmente farmacoterapéuticas, en las que se incluyó el tratamiento antirretroviral y concomitante, la adherencia al TAR antes y después del ingreso.

La variable principal del estudio fue la variación del índice de complejidad farmacoterapéutica global antes y después del ingreso hospitalario. Para el cálculo de este índice se utilizó la herramienta MCRI diseñada y validada por la Universidad de Colorado, disponible en el siguiente enlace: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>.

Como objetivo secundario se analizaron los posibles factores relacionados con la variación del índice de complejidad.

Para el cálculo de la adherencia al TAR se empleó el cuestionario SMAQ y los registros de dispensación seis meses antes y después del ingreso hospitalario. La combinación de fármacos administrados se obtuvo mediante el programa de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia (Dominion).

El resto de variables se obtuvieron por consulta informática de la Historia de Salud Única del paciente.

Para llevar a cabo el análisis estadístico, en primer lugar se realizó una depuración de los datos, procediendo después a la descripción de los mismos. Las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, con medianas y percentiles (P25 y P75) y las variables cualitativas con porcentajes.

Para comparar la media de las variables cuantitativas se realizó la prueba t de Student para muestras relacionadas y el test no paramétrico de Wilcoxon. Previamente se comprobó la normalidad de los datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el fin de determinar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas.

Se empleó el test de McNemar para analizar la modificación en las variables dicotómicas antes y después del ingreso hospitalario.

Por último, y con el objetivo de encontrar factores pronósticos de incremento del índice de complejidad, se realizó un modelo de regresión logística binaria tras un análisis univariante previo, para identificar las variables independientes relacionadas con este incremento. Caso de encontrar variables se introducirían en un modelo multivariante para su selección final ($p < 0,30$).

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 146 pacientes (84,9% hombres) con una edad media de $45,3 \pm 9,1$ años. El factor mayoritario de adquisición de la enfermedad fue el consumo de drogas por vía parenteral con un 80,1%. En el momento del ingreso, el 62,2% de los pacientes con datos presentaban

carga viral indetectable y el 70,9% un estado inmunológico aceptable, definido como una cifra de linfocitos CD4 superior a 250 cel/ μ L²².

El 30,8% de los pacientes habían registrado un ingreso en el año previo y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 7 días (IQR: 4.0-12,5). Las principales causas de ingreso se recogen en la figura 1.

El 31,8% de los pacientes padecía 2 o más comorbilidades no infecciosas y el 79,5% al menos una infecciosa, destacando que el 79,5% de los pacientes estaban co-infectados por el virus de la hepatitis C. Las características demográficas y clínicas básicas de los pacientes del estudio se incluyen en la tabla 1.

Se valoró el índice de Barthel en 38 pacientes con un 76,1% de los mismos con una puntuación superior a 80 puntos sobre 100. Tan sólo ocho pacientes informaron sobre su nivel de estudios, cinco sobre su apoyo familiar y siete sobre sus problemas económicos.

El tratamiento antirretroviral mayoritario estaba basado en una combinación con un inhibidor de la proteasa (45,9%), seguido de un 39,7% compuesto por 2 Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos/nucleósidos (ITIAN) más un no análogo (ITINN) y un 4,1% por 2 ITIAN+ inhibidores de la integrasa (InIn). El 10,3% tuvo prescrito otros regímenes no convencionales.

En relación a la medicación concomitante, el número medio de fármacos prescrito por paciente fue de $2,3 \pm 2,1$, siendo los fármacos más frecuentemente prescritos los usados contra la dependencia de opiáceos en 45 pacientes (13,4%), seguido de ansiolíticos en 41 (12,2%) y de fármacos para la prevención y tratamiento de la úlcera péptica con 40 pacientes (11,9%). La distribución del resto de fármacos se muestra en la figura 3.

Analizando la variable principal, la media de IC global previa al ingreso fue de $14,5 \pm 7,2$ frente a $16,5 \pm 8,0$ después del mismo alcanzando la significación estadística (1,97 [IC: 0,85; 3,09]). Idéntica conclusión se obtuvo de la prueba no paramétrica ($p = 0,001$).

En cuanto a la valoración de la adherencia al TAR, el 58,3% de los pacientes fueron adherentes antes del ingreso frente al 41,8% que lo fue después del mismo ($p = 0,023$).

Por último, se analizaron posibles factores responsables del aumento de la complejidad durante el ingreso. Se incluyeron en el análisis multivariante el tratamiento con ITIAN, el tratamiento con InIn, tomar un número mayor o igual que cinco fármacos concomitantes y la complejidad farmacoterapéutica elevada de partida. El único factor asociado al aumento de la complejidad fue tener prescrito cinco o más fármacos de manera crónica

Tabla 1. Características demográficas, analíticas y clínicas basales de la población.

Características basales (n=146 pacientes)		
Sexo varón (%)	84,9% (n=124)	
Edad (años SD)	45,3 \pm 9,1	
Factor de Adquisición (%)	ADVP	80,1% (n=117)
	Sexual	19,9% (n=29)
Cv Indetectable (<50 cop/mL)	62,2% (n=69)	
Cifras CD4	<250 cel/ μ L	29,1% (n=39)
	250-500 cel/ μ L	29,1% (n=39)
	>500 cel/ μ L	41,8% (n=56)
Estadio SIDA	65,1% (n=95)	
Número de comorbilidades NO infecciosas	Ninguna	22,6 (33)
	1 Comorbilidad	35,6 (52)
	≥ 2 Comorbilidades	41,8 (61)
Número de comorbilidades Infecciosas	Ninguna	20,5 (30)
	1 Comorbilidad	58,9 (86)
	≥ 2 Comorbilidades	20,6 (30)
Co-infección VHC	76,1% (n=105)	
Número de Hospitalizaciones año previo	0 Ingresos previos	69,7% (n=101)
	1 Ingreso Previo	15,2% (n=22)
	≥ 2 Ingresos previos	15,2% (n=22)

Sd: Desviación estándar; ADVP: Usuario de droga por vía parenteral; Cv: Carga Viral; cop: copias; VHC: Hepatitis C.

antes del ingreso, lo que triplica el riesgo de aumentar la complejidad tras el ingreso (OR = 3,146 [1,045-9,471]). Los resultados completos del análisis univariante y multivariante se muestran en la tabla 2.

Discusión

En este estudio se constató que tras un ingreso hospitalario aumentaba la complejidad farmacoterapéutica en pacientes VIH+. Adicionalmente, la adherencia al tratamiento antirretroviral tras estos episodios de hospitalización disminuyó.

En varios estudios se ha analizado como se modifica la prescripción de fármacos tras un ingreso hospitalario en población general, especialmente en el paciente anciano^{23,25}. En el trabajo de Elliot *et al.*²³ se revisó el impacto de la hospitalización en la complejidad farmacoterapéutica en pacientes ancianos de unidades de medicina interna. Se produjo un incremento de 4 puntos de la complejidad en la medicación crónica y de 6,7 puntos en la medicación global. En nuestro caso, la diferencia absoluta fue aproximadamente 2 puntos. Esta diferencia puede deberse a la disparidad de edad y comorbilidades de los pacientes de ambos estudios (media de edad 45,3 vs. 79,7). En cuanto a las estrategias de simplificación empleadas en la intervención farmacéutica se constata que son más efectivas en la disminución de la complejidad en pacientes con un número bajo de fármacos al ingreso y en los ingresados en unidades especializadas en geriatría. En el estudio de Stange *et al.*²⁶ se analizó la evolución de la complejidad farmacoterapéutica y de la adherencia en pacientes mayores de 18 años con alguna prescripción crónica para tratar una enfermedad cardiovascular o metabólica antes, durante y después del ingreso. No detectaron diferencias significativas en ninguno de los dos parámetros aunque se observó una tendencia positiva en la adherencia a la medicación. Esto puede deberse al corto periodo post-ingreso (42 ± 7 días) tomado y el efecto de la reciente hospitalización en la toma de fármacos.

En relación a la variación de la adherencia farmacoterapéutica, la mayoría de estudios disponibles señalan el proceso de transición asistencial y el alta hospitalaria como un elemento fundamental que puede afectar notablemente a este parámetro^{27,29}. En el trabajo de Sengstock *et al.*²⁷ se señalan como factores que favorecen la no adherencia el fallo del tratamiento tras el alta hospitalaria y la falta de educación sobre la importancia del tratamiento y sobre sus efectos adversos por parte del personal hospitalario así como la ausencia de indicaciones concretas. Además también adquiere un papel importante la presencia de polifarmacia y la toma de dosis múltiples diarias, así como el coste excesivo de los fármacos. En este punto, la educación sanitaria por parte de los profesionales sanitarios, particularmente del farmacéutico, experto en medicamentos, parece clave para la mejora de la adherencia tras un ingreso hospitalario.

Por otro lado, hasta el momento, los estudios que analizan el índice de complejidad y su repercusión en los resultados en salud de los pacientes son escasos. Se ha establecido una relación entre un aumento de la complejidad con la disminución de la adherencia en pacientes con enfermedad cardiovascular aunque la metodología de la valoración de la complejidad difiere de la empleada en este estudio³⁰. En el trabajo de Jimenez *et al.*³¹, se asoció un mayor índice de complejidad con un peor cumplimiento de los objetivos propuestos en pacientes VIH+ en tratamiento con hipolipemiantes. A su vez la baja adherencia al tratamiento hipolipemiente también repercutió negativamente en los objetivos propuestos.

Tabla 2. Distribución de los motivos de ingreso de los pacientes incluidos en el estudio.

Motivos de Ingreso	Número de pacientes (%)
Proceso Infeccioso	61 (42,1)
Desconocido	19 (13,1)
Alteraciones Neurológicas	13 (8,9)
Complicaciones VHC	9 (6,2)
Enfermedad Cardiovascular	9 (6,2)
Proceso Neoplásico	9 (6,2)
Cirugía Digestiva	6 (4,1)
Otros	19 (13,1)

Parece claro que el análisis y la disminución de la complejidad farmacoterapéutica debe ser una prioridad en todo tipo de pacientes. En los pacientes VIH+ especialmente, ya que aunque los tratamientos propios para su infección han disminuido su complejidad drásticamente en los últimos años, la evolución del VIH y su cronificación ha provocado que los pacientes presenten cada vez más comorbilidades asociadas a la edad y un aumento en el número y complejidad de sus regímenes farmacoterapéuticos globales. Entre las barreras analizadas para la implementación de estrategias de simplificación al alta hospitalaria se encuentra la falta de tiempo de los facultativos y la poca aceptación de las estrategias propuestas por los farmacéuticos implicados³². Finalmente, tras analizar los factores predictivos relacionados con el aumento de la complejidad farmacoterapéutica tras un ingreso hospitalario, un número elevado de fármacos prescritos previamente al ingreso multiplicó por tres las posibilidades de aumentar la complejidad al alta hospitalaria. Ya en el estudio de Montes *et al.*³³ se describió como el número de fármacos concomitantes era un factor predictor de reingreso hospitalario en pacientes VIH, junto con el número de ingresos previos en ese año, el consumo de drogas y/o alcohol, la carga viral detectable o la cifra de linfocitos CD4 inferior a 200 cel/μL.

En cuanto a las limitaciones del estudio, una de las principales se debe al diseño retrospectivo y unicéntrico del estudio. La falta de digitalización de las historias clínicas impidió incorporar pacientes anteriores al año 2006. A pesar de ello, el tamaño de muestra es suficiente y los test estadísticos aplicados en el análisis multivariante, permitieron establecer la validez del análisis estadístico con la población incluida en el estudio (la prueba de Hosmer y Lemeshow (p=0,815) indica que los resultados son válidos y fiables). Además en fechas anteriores el porcentaje de pacientes ingresados y los tratamientos disponibles para el manejo de los pacientes VIH+ eran radicalmente distintos a los actuales.

Otro aspecto que no se ha valorado en el presente estudio es la adherencia a la medicación concomitante y como puede modificarse tras el ingreso hospitalario en la población VIH. Teniendo en cuenta que los pacientes VIH, por norma general, son más adherentes al tratamiento antirretroviral que al resto de fármacos³⁴, podríamos hipotetizar que los datos de adherencia a la medicación concomitante serán inferiores a los previos al ingreso. Para confirmar estos hechos será necesario realizar un estudio prospectivo que analice la complejidad global y al adherencia a toda la medicación y la repercusión que puede tener la incorporación de una estrategia basada en la información, educación y simplificación farmacoterapéutica al alta, llevada a cabo por un equipo multidisciplinar, en los pacientes VIH.

Igualmente, tampoco se ha realizado en el estudio una valoración de los resultados en salud derivados de la falta de adherencia a medio-largo plazo en este tipo de pacientes, aspecto también que sería necesario conocer en futuras investigaciones. En conclusión, en nuestro estudio la complejidad farmacoterapéutica global se incrementó tras el ingreso hospitalario y paralelamente disminuyó la adherencia al TAR. El tratamiento crónico prescrito antes del ingreso fue el único factor asociado a un aumento de complejidad tras el mismo.

Tabla 3. Distribución de los grupos farmacológicos más usados por los pacientes como medicación concomitante.

Fármacos	Número de pacientes (%)
Dependencia de opioides	45 (13,5)
Ansiolíticos	41 (12,3)
Úlcera péptica	40 (12,0)
Prevención <i>p. jirovecii</i>	19 (5,7)
Antidepresivos	17 (5,1)
Sedantes	14 (4,2)
Antiagregantes	14 (4,2)
Antiepilépticos	13 (3,9)
Diuréticos	11 (3,3)
Antipsicóticos	10 (3,0)
Analgésicos	10 (3,0)
Betabloqueantes	9 (2,7)
Otros	91 (27,2)

Tabla 4. Factores predictores de aumento de complejidad tras ingreso hospitalaria en pacientes VIH+. Análisis univariante y multivariante.

Variable	Aumento Complejidad n (%)	p univar	OR ajustado (95% IC)	p multivar
Edad (Años)				
< 50	65 (44)			
> 50	14 (10)	0,794	0,829 (0,335-2,053)	0,685
Sexo				
Hombre	68 (55)			
Mujer	10 (48)	0,539	0,510 (0,183-1,422)	0,198
Factor de adquisición				
ADVP	64 (44)	0,773	-	-
Sexual	15 (10)			
Carga viral (cop/mL)				
< 50	37 (33)	0,868	-	-
> 50	21 (19)			
Cifra de CD4 (cel./ μ L)				
< 250	19 (14)	0,332	-	-
> 250	55 (41)			
Presencia de ≥ 2 comorbilidades No infecciosas				
Si	35 (24)	0,502	-	-
No	44 (30)			
Co-Infección VHC				
Si	56 (41)	0,670	-	-
No	19 (14)			
Tipo de TAR				
2 ITIAN + ITINN	39 (27)	0,273	1,586 (0,746-3,374)	0,231
2 ITIAN + IP/r	42 (29)	0,803	-	-
2 ITIAN + InI	5 (3)	0,065	0,405 (0,124-1,328)	0,136
Núm. de fármacos concomitantes				
< 5	64 (51)			
≥ 5	15 (71)	0,085	3,146 (1,045-9,471)	0,041
Adherencia al TAR previa				
Si	29 (21)	0,517	-	-
No	45 (32)			
Complejidad al ingreso				
Alta	28 (19)	0,001	0,264 (0,125-0,551)	<0,001
Baja	51 (35)			

n: número de pacientes; OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza; ADVP: Usuario de droga por vía parenteral; VHC: Virus de la Hepatitis C; TAR: Tratamiento antirretroviral; ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos; ITINN; Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos; IP/r: Inhibidor de la proteasa potenciado; InI: Inhibidor de la integrasa.

Bibliografía

1. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372:293-99.
2. Growing older with the epidemic aging and HIV. Disponible en: http://www.gmhc.org/files/editor/file/a_pa_aging10_emb2.pdf Consultado 30/06/16
3. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J *et al*. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013;30:613-28.
4. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ *et al*. Prevalence of concomitant medications in older HIV+ patients and comparison with general population. *HIV Clin Trials*. 2015;16(3):117-24.
5. Currier JS, Taylor A, Boyd F, *et al*. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:506-12.
6. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res*. 2000;5:329-33.
7. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, *et al*. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009;23:2337-45.
8. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, *et al*. Incidence of Non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in the HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:203-08.
9. R, Sabin CA, Friis-Møller N, *et al*. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D: A: D study. *Arch. Intern. Med* 2006;166:1632-41.
10. Islam FM, Wu J, Jansson J. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.

11. Triant VA, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK: Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3499-504.
12. Brown TT, Qaqish RB: Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS.* 2006;20:2165-74.
13. Heaton RK, Franklin DR, Ellis RJ, et al. HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *J Neurovirol.* 2011;17:3-16
14. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging.* 2013;8:749-63.
15. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(12):1148-52. Disponible en: <http://www.ajhp.org/content/68/12/1148.full.pdf+html>. [Consultado el 30-06-2016]
16. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;45(5):535-44.
17. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients with HIV. *Ann Pharmacother.* 2014;17;48(9):1129-37.
18. George J, Phun YT, Bailey MJ et al. Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *Ann Pharmacother.* 2014;38(9):1369-76.
19. Rocha, BS, Silveira, MP, Moraes, CG, Kuchenbecker, RS, Dal-Pizzol, TS. Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Pharm Ther.* 2015;40(3):251-58.
20. Appolloni, L, Locchi, F, Girometti, N, Calza, L, Colangeli, V, Manfredi, R, et al. Integration among hospital pharmacists and infectious diseases physicians in the outpatient management of HIV infection. *Infez Med.* 2014;22(1):19-25.
21. Seden, K, Bradley, M, Miller, A, Beadsworth, M, y Khoo, S. The clinical utility of HIV outpatient pharmacist prescreening to reduce medication error and assess adherence. *Int J STD AIDS.* 2013;24(3):237-41.
22. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida .Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). Disponible en: <http://gesida-seimc.org/contenidos/guias-clinicas/2015/gesida-guiasclinicas2015-tar.pdf> [Consultado el 01/12/2016].
23. Elliot RA, O'Callaghan C. Impact of Hospitalisation on the Complexity of Older Patients' Medication Regimens and Potential for Regimen Simplification. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:217-24.
24. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;4;353(5):487-97.
25. Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2004;42(2):103-9.
26. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):573-80.
27. Sengstock D, Vaitkevicius P, Salama A, Mentzer RM. Under-prescribing and non-adherence to medications after coronary bypass surgery in older adults: strategies to improve adherence. *Drugs Aging.* 2012;29(2):93-103.
28. Pasina L, Brucato AL, Falcone C, Cucchi E, Bresciani A, Sottocorno M, Taddei GC, Casati M, Franchi C, Djade CD, Nobili A. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging.* 2014;31(4):283-9.
29. Mitchell B, Chong C, Lim WK. Medication adherence 1 month after hospital discharge in medical inpatients. *Intern Med J.* 2016;46(2):185-92.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, Brennan TA, Shrank WH. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011;9;171(9):814-22.
31. Jiménez R, Montes IM, Morillo 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.
32. Elliott RA. Reducing medication regimen complexity for older patients prior to discharge from hospital: feasibility and barriers. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(6):637-42.
33. Montes I, Monje P, Calvo E, Almeida Cv, Morillo R. Design and validation of a predictive model for 1-year hospital admission in HIV patients on antiretroviral treatment. *Eur J Hosp Pharm ejhpharm-2015-000788* Published Online.
34. DuChane J, Clark B, Hou J, Fitzner K, Pietrandoni G, Duncan I. Impact of HIV-specialized pharmacies on adherence to medications for comorbid conditions. *J Am Pharm Assoc.* 2014;54(5):493-501.