

Original

Mercedes Manzano-García¹
Aguas Robustillo-Cortés²
Carmen Victoria Almeida-
González³
Ramón Morillo-Verdugo⁴

Evolución del índice de complejidad de la terapia antirretroviral en paciente VIH en una cohorte de práctica clínica real

¹Hospital Universitario de Valme. Área Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

RESUMEN

Introducción. La infección por VIH ha supuesto uno de los mayores éxitos en el mundo sanitario, principalmente por la aparición del tratamiento antirretroviral (TAR). La complejidad de este tipo de tratamiento ha sido uno de los factores decisivos en el seguimiento de estos pacientes.

Material y métodos. Estudio observacional analítico, unicéntrico, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de VIH que recibieron TAR en seguimiento por la consulta de atención farmacéutica de patologías víricas durante el año 2015. Se observó la evolución del índice de complejidad (IC) del TAR a lo largo del tiempo y la relación de este con la adherencia al TAR y al tratamiento concomitante.

Resultados. Se incluyeron un total de 619 pacientes en el estudio con una edad media de $47,03 \pm 10,18$ años. Existió una reducción en el IC a lo largo de los años, produciéndose un descenso significativo en el año 2013 y en el 2015. Los resultados obtenidos tras el análisis de las variables secundarias mostraron una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC de este. Los pacientes adherentes presentaron un IC más bajo (3,5) que los pacientes no adherentes (4,25) ($p=0,003$).

Conclusiones. La complejidad del TAR va reduciéndose debido principalmente a las nuevas estrategias de tratamiento y a la aparición cada vez mayor de coformulaciones farmacéuticas. Una reducción en la complejidad del TAR supone una mejor adherencia a este.

Palabras claves: VIH, tratamiento antirretroviral, adherencia, complejidad, tratamiento concomitante.

Evolution of the Complexity Index of the antiretroviral therapy in HIV+ patients in a real life clinical practice

ABSTRACT

Introduction. HIV infection has been one of the biggest successes in the healthcare world, mainly due to the appearance of antiretroviral treatment (ART). The complexity of this type of treatment has been one of the decisive factors in the follow-up of these patients.

Methods. An analytical, unicentric, retrospective observational study. We included all patients older than 18 years of age who were diagnosed with HIV who received ART in follow-up for the consultation of pharmaceutical pathology care during the year 2015. The evolution of the complexity index of ART over time and its relation with adherence to ART and concomitant treatment.

Results. A total of 619 patients were included in the study with a mean age of 47.03 ± 10.18 years. There was a reduction in CI over the years, with a significant decrease in the year 2013 and in 2015. The results obtained after the analysis of the secondary variables showed a significant relation between the adherence to the ART and the CI of this. Patients have a lower CI (3.5) than non-adherent patients (4.25). ($P = 0.003$)

Conclusions. The complexity of ART is being reduced mainly by new treatment strategies and the increasing appearance of pharmaceutical coformulations. A reduction in the complexity of ART assumes a better adherence to it.

Keywords: HIV, antiretroviral treatment, adherence, complexity, concomitant treatment.

Correspondencia:
Mercedes Manzano-García
Hospital Universitario de Valme. UGC Farmacia.
Avenida Bellavista s/n. CP 41014 Sevilla. España
E-mail: mercedesmanzanogarcia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores éxitos en el mundo sanitario ha sido la evolución en el manejo de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), desde la aparición del primer caso descrito en 1981¹, cuando se consideraba una enfermedad mortal que supuso la posterior gran epidemia a nivel mundial, hasta la actualidad donde ha pasado a convertirse en una enfermedad crónica². Esta evolución se ha debido, entre otros factores, a la aparición de un amplio arsenal terapéutico destacando la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad, el cual ha reducido significativamente la morbi-mortalidad del VIH³⁻⁶ permitiendo un control de la enfermedad⁷.

A partir de la aparición de las nuevas familias de fármacos antirretrovirales, como los inhibidores de la proteasa (IP) de segunda generación o los inhibidores de la fusión y la reciente introducción de los Inhibidores de la integrasa (InIn) se ha producido un aumento progresivo de las opciones terapéuticas⁸⁻⁹.

Además, en el manejo de la infección por VIH también ha influido la mejora de las formulaciones farmacéuticas de estos principios activos. Los regímenes antirretrovirales iniciales eran generalmente complejos, debido al elevado número de comprimidos, posología y numerosos efectos secundarios. Estos regímenes cambiaron con la aparición de las primeras formulaciones de fármacos, denominadas STR (single-tablet regimens)¹⁰, reduciéndose el número de fármacos y comprimidos a administrar en un día.

Adicionalmente, en los últimos años también se persiguen estrategias de "ahorro" de fármacos basadas en mono-biterapias, las llamadas estrategias Less Drugs Regimens (LDR)¹¹.

Estas mejoras han traído como consecuencia un aumento en la adherencia al TAR, consiguiéndose alcanzar uno de los objetivos perseguidos en este tipo de pacientes.

Por otro lado, la atención farmacéutica (AF) ha supuesto un incremento en la consecución de los resultados en salud¹²⁻¹³. Existe una relación entre las actividades e intervenciones farmacéuticas centradas en la atención al paciente VIH y la adherencia y supresión de cargas virales, que conlleva a una reducción de la hospitalización, de visitas a las consultas médicas, del número de días de hospitalización y de visitas al servicio de Urgencias. Además, la actividad del farmacéutico en el seguimiento de estos pacientes supone una mayor detección de interacciones y de reacciones adversas del medicamento¹⁴. La AF en los últimos años se está centrando en otros aspectos claves, como los recogidos por en el consenso de la American Society of Health-system pharmacists (ASHP) en 2011¹⁵, la cual establece el índice de complejidad (IC) como un factor decisivo en el seguimiento de pacientes. La complejidad del TAR es una de las principales causas de falta de adherencia¹⁶. El primer IC fue desarrollado por Martin S et al, en 2007¹⁷. Éste índice está basado en 5 bloques y un total de 15 ítems, los cuales hacen referencia a diferentes características del TAR, como el tipo de tratamiento, la pauta posológica, la forma farmacéutica, su administración y preparación.

Margaret et al en 2012¹⁸ desarrollaron un sistema automatizado para la obtención del IC basado en el número de medicamentos, programas de dosificación, métodos de administración, instrucciones especiales y los preparativos necesarios asociados con el TAR para cuantificar la complejidad del tratamiento en los pacientes VIH+.

En la actualidad, pese a que diversos autores han identificado el IC como factor predictor de discontinuación del TAR o aparición de blips en pacientes coinfectados¹⁹⁻²⁰, no se ha publicado la evolución general de este índice en estudios con un número amplio de pacientes.

El objetivo de nuestro estudio es determinar la evolución del IC a lo largo del tiempo en pacientes VIH+ pertenecientes a una cohorte de práctica clínica real. Los objetivos secundarios consisten en analizar si existe relación entre la adherencia al TAR con el IC del TAR y con la adherencia al tratamiento concomitante, así como la relación entre el tipo de TAR prescrito con la adherencia a este y el IC en el 2015. Otro objetivo secundario es evaluar la relación existente entre el IC del TAR y la situación del TAR (naive, rescate o multifracaso) y tipo de administración (una vez al día = QD; dos veces al día = BID) de los pacientes incluidos en el estudio en 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico, unicéntrico, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años diagnosticados de VIH que recibieron TAR en seguimiento por la consulta de atención farmacéutica de patologías víricas durante el año 2015. Quedaron excluidos aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio y aquellos con pérdida de seguimiento.

La variable principal del estudio fue el valor del IC farmacoterapéutica midiéndose durante los años 2010-2015. El índice IC del TAR se calculó a partir de la herramienta de la Universidad de Colorado²¹.

Se incluyeron variables demográficas (edad y sexo); variables clínicas: factor de riesgo de adquisición de la enfermedad (vía sexual o mediante vía parenteral), estadio CDC de la infección VIH²², niveles de linfocitos CD4+ (células/ μ l), carga viral plasmática (copias/mL) y variables farmacoterapéuticas: polimedicação (se definió paciente polimedicação como aquel paciente que usa cinco principios activos concomitantes (incluyendo el TAR)²³), situación del TAR clasificadas como: naive, rescate o multifracaso, tipo de TAR prescrito, tipo de administración del TAR (QD/BID) IC y adherencia al TAR. El tipo de TAR se clasificó en cuatro grupos²⁴: (1) Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN); (2) Dos ITIAN más un IP; (3) ITIAN más InIn; (4) Otras pautas distintas a las dos anteriores.

La adherencia se calculó a través de los registros de dispensación de la medicación y cuestionarios de adherencia. Los registros de medicación del TAR se obtuvieron a través del programa de paciente externos y los registros de dispensación del

tratamiento concomitante a partir de la aplicación de prescripción electrónica de receta XXI del Sistema Andaluz de Salud. Para ello se empleó el índice de adherencia multiintervalo para los 6 últimos meses de tratamiento. Se realizó un corte transversal a 1 de Febrero de 2015 para analizar la medicación 6 meses antes de dicha fecha. El índice de adherencia se calculó a través de la siguiente fórmula: $[(N^{\circ} \text{ de pastillas dispensadas} / N^{\circ} \text{ de pastillas prescritas por día}) / \text{Diferencia de días entre la recogida de medicación}] * 100$. Se definió adherente a aquel paciente que presentó un porcentaje de adherencia $133 \geq 95\%$ ²⁵⁻²⁶.

Para la adherencia al TAR se usó el cuestionario SMAQ²⁷, el cual está validado en pacientes con TAR en España (Knobel 2002)²⁸. Para la adherencia a la medicación concomitante se utilizó la escala de adherencia de medicación de enfermedades crónicas de Morisky²⁹ (MMAS Morisky Medication Adherence Scale).

En nuestro estudio, se definió adherente al TAR y al tratamiento concomitante si el porcentaje de adherencia medido a través de los registros de dispensación era $\geq 95\%$ y además era adherente mediante el cuestionario SMAQ y MMAS respectivamente.

Respecto al análisis estadístico, las variables cuantitativas se resumen con medianas y cuartiles y las variables cualitativas con porcentajes. La asociación entre la adherencia al TAR y la adherencia clínico-concomitante o la situación del TAR se estudia con tablas de contingencia y se aplica la prueba Chi-Cuadrado o los métodos de la prueba de Montecarlo y la prueba Exacta. Para analizar si la complejidad del TAR en 2015 está asociada con adherencia o la situación del TAR se utiliza la prueba U de Mann-Whitney y la prueba de Kruskal Wallis, respectivamente. El análisis del cambio del IC entre los años 2010 y 2015 se lleva a cabo con la prueba de Friedman. Todos los análisis se realizan con el programa estadístico IBM SPSS 23.0 para Windows.

El estudio fue aprobado por un comité ético de investigación clínica.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 619 pacientes en el estudio con una edad media de $47,03 \pm 10,18$ años. Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. En relación a la variable principal, existió una reducción en el IC a lo largo de los años, produciéndose un descenso significativo en el año 2013 y en el 2015 (tabla 2).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IC de 2013 y 2014 con respecto a los años 2010 ($p < 0,001$), 2011 ($p = 0,01$; $p < 0,001$) y 2012 ($p = 0,005$). También se observaron estas diferencias en el año 2015 con respecto al 2010 ($p = 0,027$). Los resultados obtenidos tras el análisis de las variables secundarias mostraron una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC de este. Los pacientes adherentes presentaron un IC más bajo (3,5) que los pacientes no adherentes (4,25) ($p = 0,003$). Sin embargo, los pacientes adherentes al TAR no se relacionaron de manera significativa con la adherencia a su tratamiento concomitante ($p = 0,42$), aunque el

Tabla 1 Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Variables		N (%)
Sexo	Hombre	504 (81,4)
	Mujer	115 (18,6)
Factor de riesgo de adquisición	Sexual	187 (57)
	ADVP	140 (42,7)
	Vertical	1 (0,3)
Estadio CDC	No Sida	164 (36,3)
	Sida	288 (63,7)
Carga Viral (cel/ μ L)	Indetectable	555 (90)
	Detectable	62 (10)
Tipo de TAR	ITIAN+ITINN	293 (47,3)
	ITIAN+IP	153 (24,7)
	InIn	42 (6,8)
	Otros	131 (21,2)
Situación TAR	Naïve	117 (18,9)
	Rescatado	157 (25,4)
	Multifracaso	345 (55,7)
ADH sí/no	Adherente	420 (67,9)
	No adherente	199 (32,1)
Polimedicado	No	554 (89,5)
	Sí	65 (10,5)
ADH sí/no concomitante	Adherente	385 (62,2)
	No adherente	234 (37,8)

ADVP: Administración de drogas por vía parenteral; TAR: Tratamiento antirretroviral; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos, ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, IP: Inhibidor de la proteasa; InIn: Inhibidor de la integrasa; ADH: Adherencia

Tabla 2 Índices de complejidad del tratamiento antirretroviral desde los años 2010 al 2015.

VARIABLES	Mediana (IQR)	Mínimo-Máximo
IC.TAR. 2010	4,75 (6,25-2,50)	1,75-10,25
IC.TAR. 2011	4,75 (6,25-3,5)	1,75-11,00
IC.TAR. 2012	4,75 (5,75-2,75)	1,75-11,00
IC.TAR. 2013	4,25 (5,25-2,75)	1,75-10,00
IC.TAR. 2014	4,25 (5,25-2,75)	0,75-8,00
IC.TAR. 2015	3,50 (4,75-2,75)	1,75-7,50

IC: Índice de complejidad; TAR: Tratamiento antirretroviral; IQR: Rango intercuartílico. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IC de 2013 y 2014 con respecto a los años 2010 ($p < 0,001$), 2011 ($p = 0,01$; $p < 0,001$) y 2012 ($p = 0,005$), y en el IC de 2015 con respecto al 2010 ($p = 0,027$)

Tabla 3		Relación de la adherencia al tratamiento antirretroviral y al tratamiento concomitante.	
		ADH tratamiento concomitante	
		Adherente n(%)	No adherente n(%)
ADH TAR	Adherente	267 (63,6)	153 (36,4)
	No adherente	118 (59,3)	81 (40,7)

ADH: Adherencia; TAR: Tratamiento antirretroviral.

Tabla 4		Relación entre IC del TAR de 2015 y el tipo de TAR prescrito.	
Tipo de TAR	Mediana IC (IQR)	p	
ITIAN+ITINN	2,75 (1,75-2,75)	0.0005	
ITIAN+IP	4,25 (4,25-5,75)		
InIn	4,75 (3,75-4,75)		
Otros	4,5 (3,5-6,06)		

TAR: Tratamiento antirretroviral; IC: índice de complejidad; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos, ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, IP: Inhibidor de la proteasa; InIn: Inhibidor de la integrasa;

porcentaje de pacientes adherentes a ambos tratamientos fue elevado (63,6%, n=267) (tabla 3).

En relación al tipo de TAR, no se obtuvieron diferencias con respecto a la adherencia ($p=0,109$) aunque los regímenes basados en ITIAN+ITINN presentaron una mayor adherencia que el resto. Si se obtuvieron en relación al IC en el 2015 ($p<0,0005$), donde el régimen basado en ITIAN+ITINN presentó un IC menor (2,75) que el resto de regímenes (tabla 4). Estas diferencias también se observaron en el tipo de administración del TAR, en el cual estrategias QD presentaron un menor IC que los regímenes basados en estrategias BID.

Existió una relación significativa entre el IC del TAR y la situación este. En pacientes multirresacasos (IC=4,25; IQR: 5,25-3,5), el IC fue mayor que en los pacientes naïve (IC=2,75; IQR:4,25-1,75) o rescatados (IC=2,75; IQR:2,75-4,25) ($p<0,0001$). Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes naïve y los rescatados, se observó a través de los rangos intercuartílicos, que los pacientes rescatados podían presentar un IC mayor que los pacientes naïve.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio demostró una disminución significativa en el IC del TAR de los pacientes incluidos, produciéndose un descenso en el 2013 y otra disminución aún más llamativa en 2015. Se describieron IC del TAR mayores durante los años 2010-2012 con una disminución de más de un punto

de diferencia con respecto al último año de estudio (2015).

Hirsch JD et al, calculan el IC para diferentes cohortes de pacientes, entre ellas pacientes infectados de VIH, los cuales muestran un valor medio de IC de 12,5, mayor que en nuestro estudio. Este aumento del IC puede deberse principalmente a que en este estudio, el IC es calculado para la medicación global del paciente y no exclusivamente para el TAR como ocurre en nuestro estudio³⁰.

Nuestros datos se asemejan más al estudio de Calvo-Cidoncha et al, realizado sobre pacientes coinfectados de VIH y virus de la hepatitis C (VHC), en el cual se describe un IC de 4,2 en pacientes en tratamiento frente al VIH y aún sin tratamiento para el VHC en el período de tiempo de 2011 a 2013. Este valor se ve levemente disminuido en relación a los resultados de nuestro estudio de los mismos años por la exclusión de pacientes que presentan carga viral no controlada y aquellos con un cambio del TAR en los 6 meses previos al estudio¹⁹.

La disminución significativa del IC del TAR en el 2013 puede deberse, entre otros factores, a la incorporación en este mismo año de una nueva combinación de fármacos antirretrovirales a las guías de práctica clínica basada en la asociación de emtricitabina-tenofovir más rilpivirina³¹, presentando un menor riesgo de alteraciones neurológicas en comparación con la combinación existente hasta el momento, la cual incorporaba en la coformulación efavirenz, con los problemas psiquiátricos típicos de este principio activo³².

Por consiguiente, tras esta incorporación, se amplían los regímenes STR disponibles, con una disminución en el número de comprimidos y pautas de dosificaciones simplificadas, lo que supone una reducción en el IC.

La disminución del IC del TAR más pronunciada en 2015 puede verse influida por el avance en el mundo de los regímenes STR mayor que el de años anteriores, con la incorporación de terapias QD, la cuales se estiman que disminuyen el IC en 2,5 puntos con respecto a las terapias BID.^{33,34} Esto produce una disminución del IC por la reducción del número de comprimidos y simplificación de las dosificaciones.

Por otro lado, nuestro estudio mostró una relación significativa entre la adherencia al TAR y el IC, presentando una menor adherencia aquellos pacientes con IC mayor. Da Silva Barreto et al desarrollan resultados similares. Estos autores concluyen que en pacientes en tratamiento hipertensivo, una menor complejidad del tratamiento supone una mayor adherencia a este³⁵. Mansur et al estudian la complejidad del tratamiento al alta de pacientes hospitalizados, donde observan que los pacientes no adherentes a al menos un fármaco son dados de alta con un mayor número de medicamentos y un mayor IC en comparación con los pacientes adherentes a su tratamiento³⁶.

En relación a la asociación del IC con la situación del TAR, se ha observado que en situaciones más complejas como los pacientes multirresacasos, el IC calculado es mayor que en pacientes naïve o rescatados.

Esto puede deberse, principalmente, al tipo de regímenes de tratamiento en personas con mult fracasos, ya que éstos son basados en dos o más familia de fármacos antirretrovirales. Estos fármacos comúnmente son considerados como opciones alternativas de tratamiento principalmente por su elevada toxicidad y complejidad de administración, por ello puede verse aumentado el IC en este tipo de regímenes. Sin embargo, en los pacientes naive, las opciones actuales de tratamiento, son más simplificadas, basándose en estrategias STR³⁷.

Algunos autores concluyen que la administración de polifarmacia en pacientes con enfermedades crónicas o pacientes cardiovasculares, supone una reducción de la adherencia a su tratamiento³⁸⁻³⁹. Cantudo et al determinan que la administración de gran cantidad de fármacos concomitantes en los pacientes VIH, supone una reducción en la adherencia a su tratamiento global¹⁶. En nuestro estudio, la adherencia al TAR no se relacionó significativamente con una buena adherencia al tratamiento concomitante, aunque más de la mitad de los pacientes fueron adherentes a los dos tipos de tratamientos. Estos resultados pueden deberse a que se trata de un objetivo secundario, por lo que el diseño del estudio puede no ser el más adecuado para este tipo de estudio.

La principal limitación del estudio radica en el propio diseño unicéntrico y retrospectivo. Además presenta otras limitaciones. Es comúnmente aceptado que no hay un método estándar de referencia para medir la adherencia. Los registros de dispensación de la medicación son elegidos porque ambos son prácticos y baratos. Sin embargo, este tipo de método sobreestima la adherencia. Los datos de pacientes con baja adherencia son fiables, pero no es posible garantizar que los pacientes con registros de dispensación perfecta estén tomando la medicación. Para resolver esta limitación, la adherencia al TAR se mide como combinación de dos métodos diferentes, los basados en registro de dispensación y el cuestionario SMAQ, según lo recomendado por las guías clínicas⁴⁰.

Otra importante limitación se centra en el IC. Tan sólo se detalla el IC del TAR, siendo importante conocer el IC del tratamiento concomitante, para poder obtener mayores conclusiones. Por ello y debido al aumento de la esperanza de vida de los pacientes y al mayor número de comorbilidades de estos⁴¹⁻⁴², las futuras líneas de investigación deberán ir orientadas al estudio del IC del tratamiento global (TAR y tratamiento concomitante), así como la relación de este con la adherencia a su tratamiento global.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. A decade of the VIH-SEFH group: Evaluating progress, identifying obstacles, and renewing commitment R. Morillo-Verdugo R, y. Serano-López de las Haza Farm Hosp. 2010;34(5):215-217
2. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Ramón Morillo-Verdugo R. Concurrent Use of Comedications Reduces Adherence to Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Aug;20(8):844-50.
3. D'Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165(4):416-23.
4. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al, and the HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(1):123-37.
5. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9483):378-84.
6. Ray M, Logan R, Sterne JA, et al, and the HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS*. 2010;24(1):123-37.
7. Hogg R, Lima V, Sterne JA, et al, and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293-99.
8. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2007) Citado el 18 de febrero de 2017. Disponible en: http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2007/DcyRc_Recomendaciones_TAR_GESIDA-PNS_Impver2.pdf
9. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2012) Citado el 18 de febrero de 2017. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2012/gesidadcyrc2012-Documento-consenso-TAR-adulto-verimprimir.pdf>
10. Jiménez-Galán R, Cantudo Cuenca MR, Robustillo-Cortés MA, Borrego-Izquierdo Y, Carmen Victoria Almeida-Gonzalez CV and Morillo-Verdugo R. Persistence to single-tablet regimen versus less-drug regimen in treatment experienced HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2016;40(4):272-278)
11. Sweet DE, Altice FL, Cohen CJ, Vandewalle B. Cost-Effectiveness of Single- Versus Generic Multiple- Tablet Regimens for Treatment of HIV-1 Infection in the United States. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147821.
12. March K, Mak MM, Louie SG. Effects if pharmacists' interventions on patient outcomes in an HIV primary care clinic. *Am J Heal Syst Pharm*. 2007; 64 (24): 2574-8.
13. Ma A, Chen DM, Chau FM, Saberi P. Improving adherence and clinical outcomes through an HIV pharmacist's interventions. *AIDS Care*. 2010; 22(10): 1189-94.
14. Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Preference and Adherence* 2012;6 297-322.

15. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm.* 2011; 68:1148-52
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. Patel CH, Zimmerman KM, Fonda JR and Linsky A. Medication Complexity, Medication Number, and Their Relationships to Medication Discrepancies. *Annals of Pharmacotherapy* 434 2016, Vol. 50(7) 534-540
18. 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* 2012;00:1-7.
19. Monje Aguado P, Calvo Cidoncha E, Gómez Fernández E, Almeida González CV, Morillo Verdugo R. Predictor and complexity indexes as predictors of antiretroviral therapy discontinuation. *Eur J Clin Pharm* 2014; 16(3): 189-93.
20. Calvo-Cidoncha E, González-Bueno J, Almeida-González and Morillo-Verdugo R. Influence of Treatment Complexity on Adherence and Incidence of Blips in HIV/HCV Coinfected Patients. *J Manag Care Pharm.* 2015;21(2):153-57
21. Consulta de Atención Farmacéutica Patologías Víricas. Complexity index. Disponible en: <http://indicecomplejidad.com/complejidad.php>.
22. U.S. Department of Health and Human Services. HIV classification: CDC and WHO staging systems. January 2011. Disponible en: http://hab.hrsa.gov/deliverhivaidscares/clinicalguide11/cg-205_hiv_classification.html. Actualización enero 2015. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/index.asp>
23. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. (Noviembre 2015). Citado el día 19 de febrero de 2017. Disponible en: https://www.segg.es/info_prensa.asp?pag=1&cod=440
24. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Actualización enero 2015. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/index.asp>
25. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Actualización Junio de 2008. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf>
26. Reiter GS, Stewart KE, Wojtusik L, Hewitt R, Segal-Maurer, Johnson M, et al. Elements of success in HIV clinical care: Multiple Interventions that promote adherence. *Topics HIV Med.* 2000;8:21-30.
27. Ortega-Valina L, Rodríguez-Lagea C, Ortiz de Urbina J, Martín-Sánchez V. Hacia una actualización del cuestionario SMAQ. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:393-4
28. Knobel. How and why should adherence to antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20(10):481-3.
29. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.*1986;24(1):67-74.
30. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW and 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): 826-835.
31. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2013) Citado el día 18 de febrero de 2017. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2013/gesidadcycrc2013-TAR-adulto.pdf>
32. Clifford DB, Evans S, Yang Y et al. Impact of efavirenz on neuropsychological performance and symptoms in HIV-infected individuals. *Ann Intern Med.* 2005;143(1):714-721.
33. Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, Arribas JR, Wohl DA, Rieger A, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naïve adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. *AIDS* 2016; 30(2):251-9.
34. Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Antorini A, Bonora S, d'Arminio Monforte A, et al. Less drug regimens and PI/r-based strategies in HIV infection: focus on best practices using the HIV patient's journey methodology. *New Microbiol* 2014; 37(2):163-75.
35. Da Silva Barreto M, Almeida Oliveira Reiners A, and Silva Marcon S. Knowledge about hypertension and factors associated with the non-adherence to drug therapy. *Rev Lat Am Enfermagem* 2014 May-Jun; 22(3): 491-498.
36. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2012;10(4):223-9.
37. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). Citado el día 18 de febrero de 2017. Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2017/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>
38. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med.* 2011;171(9):814-22.
39. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care.* 2009;15(6):e22-33.
40. Panel de Expertos de GeSIDA y Plan Nacional Sobre el Sida. Declaración de consenso de GeSIDA / Secretaría del Plan Nacional de SIDA sobre el tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(9):602.e1-e98.
41. HIV and aging. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 2013. Disponible en: <http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublica->

tion/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en.pdf (Acceso el 18 de febrero de 2017)

42. Simone MJ, Appelbaum J. HIV in older adults. *Geriatrics*. 2008;63:6-12. 3. Cordery DV, Cooper DA. Optimal antiretroviral therapy for aging. *Sex Health*. 2011;8:534-40.