

FRECUENCIA DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN PACIENTES
ADULTOS MAYORES DE 50 AÑOS QUE SE ENCUENTRAN EN TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN EL ÁMBITO AMBULATORIO.

PRESENTADO POR: MAURICIO ERNESTO BERNAL SÁNCHEZ

ASESORES

DR. OTTO SUSSMAN

DRA. LINA BUITRAGO

UNIVERSIDAD DE LA SABANA

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN EN FARMACOLOGÍA CLÍNICA

ENERO 2021

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE TABLAS	4
LISTA DE GRÁFICAS	5
GLOSARIO	6
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN	10
2. ANTECEDENTES	10
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	13
6. MARCO TEÓRICO	13
6.1. Virología	13
6.2. Epidemiología en el mundo y Colombia	13
6.3. VIH y población adulta mayor	13
6.4. Interacciones de medicamentos	14
6.5. Herramienta Web <i>Liverpool HIV Interactions</i>	15
6.6. Otras escalas de clasificación:	16
7. OBJETIVOS	17
7.1. Objetivo General	17
7.2. Objetivos específicos	17
8. METODOLOGÍA	17
8.1. Tipo de estudio	17
8.2. Población	17
8.3. Criterios de inclusión	18
8.4. Criterios de exclusión	18
8.5. Variables	18
8.6. Análisis estadístico	18
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS, DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES Y PROPIEDAD INTELECTUAL	18
10. RESULTADOS	19
10.1. Características poblacionales	19
10.2. Comedicaciones	20
10.3. Antirretrovirales	22

10.4. Comorbilidades.....	23
10.5. Interacciones de medicamentos.....	24
11. DISCUSIÓN	29
12. CONCLUSIONES	31
13. BIBLIOGRAFÍA	32
14. ANEXOS.....	37

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Glosario.....	6
Tabla 2 Clasificación de las interacciones según la herramienta Liverpool HIV Interactions	16
Tabla 3. Clasificación CDC 2014, Estadio clínico.....	17
Tabla 4. Características generales de la población de estudio.....	20
Tabla 5. Frecuencia de formulación de comedificaciones clasificadas en escala ATC.....	21
Tabla 6. Frecuencia de formulación de esquemas TAR.....	22
Tabla 7. Frecuencia de comorbilidades reportadas.....	23
Tabla 8. Proporción de interacciones entre las comedificaciones con mayor frecuencia de formulación y los 5 esquemas TAR con mayor proporción de interacciones clínicamente significativas.	28
Tabla 10. Variables del estudio.....	37
Tabla 11. Cronograma del proyecto.....	40
Tabla 12. Presupuesto.....	40

LISTA DE GRÁFICAS

<i>Gráfica 1. Selección de pacientes del estudio.....</i>	<i>19</i>
<i>Gráfica 2. Comedicaciones formuladas en orden de frecuencia</i>	<i>22</i>
<i>Gráfica 3. Frecuencia de interacciones según la clasificación ATC.</i>	<i>25</i>
<i>Gráfica 4. Frecuencia de interacciones según las comedicaciones más formuladas....</i>	<i>26</i>
<i>Gráfica 5. Frecuencia de interacciones según el esquema TAR.....</i>	<i>27</i>

GLOSARIO

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ASA	Acido acetilsalicílico
ATC	El código ATC es el código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado por el <i>collaborating centre for drug statistics methodology</i> de la OMS. El sistema ATC/DDD es una herramienta usada para investigar la utilización de los medicamentos con objeto de mejorar la calidad en el uso de los mismos.
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CCR5	C-C quimiocina receptora de tipo 5, es utilizada por el VIH como correceptor para entrar a la célula
CDC	Centers for disease control and prevention de EEUU
COBI	Cobicistat
DDC	Zalcitabina
DDL	Didanosina
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
FDA	Administración de medicamentos y alimentos (<i>Food And Drug Administration</i>) de EEUU
FTC	Emtricitabina
INNTI	Inhibidores no nucleósidos de transcriptasa inversa
INR	Índice internacional normalizado (<i>international normalized ratio</i>)
IP	Inhibidor de proteasa
IPS	Institución prestadora de salud
IQR	Rango intercuartílico (<i>interquartile range</i>)
LPV	Lopinavir
MMWR	Morbidity and mortality weekly report, reporte periódico del CDC de EEUU
NVP	Nevirapina
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirina

SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TAR	Terapia antirretroviral
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
TDF	Tenofovir
TMP SMX	Trimetoprim sulfametoxazol
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

RESUMEN

OBJETIVO: Describir la frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes adultos mayores de 50 años que se encuentran en tratamiento con terapia antirretroviral, clasificándolas según el nivel de riesgo.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo observacional transversal, revisión de historias clínicas y la base de datos de la cuenta de alto costo en población de adultos mayores de 50 años con diagnóstico de VIH con TAR y al menos 1 comedicación, analizando las interacciones mediante la herramienta *Liverpool HIV Interactions*.

RESULTADOS: Se estudió una población de 502 pacientes con edad promedio 59 años, relación hombre-mujer 3:1, el 66% estaban afiliados al régimen contributivo, el 70% con carga viral indetectable y 84% en estadio 2 y 3. La comedicación más formulada fue el grupo de medicamentos del sistema cardiovascular con 18.2%, el esquema TAR más formulado fue TDF/FTC/EFV en el 21.5%, la dislipidemia fue la comorbilidad más diagnosticada. Se presentaron interacciones en el 51.3% de los pacientes, la mayoría de tipo II con el 29%. Hubo 1,28 interacciones en promedio por paciente. La dislipidemia fue la comorbilidad más asociada a las interacciones con el 13.8%. Los medicamentos del grupo del sistema hematopoyético tuvieron mayor proporción interacciones tipo I, dado principalmente por el ácido acetil salicílico. La atorvastatina fue el medicamento que más se asoció a interacciones en términos de frecuencia absoluta, y en términos de prevalencia fue la levotiroxina. Los esquemas TAR con mayor proporción de interacciones fueron TDF/FTC/RPV y TDF/FTC/ATV/r para tipo I y AZT/3TC/LPV/r para tipo II y III. La combinación TDF/FTC/EFV y TMP/SMX fue la más frecuente asociada a interacciones. Los medicamentos que más riesgo de interacción presentaron con los esquemas TAR fueron el TMP/SMX y la atorvastatina.

CONCLUSIONES: Este es uno de los primeros estudios en Colombia enfocados en esta población, encontrando, que más de la mitad de los pacientes presentaron algún tipo de interacción, la mayoría tienen algún grado de significancia clínica y la frecuencia fue mayor a lo reportado en otros estudios similares a nivel mundial. Estos hallazgos resaltan la necesidad de realizar una evaluación terapéutica personalizada con el fin de disminuir el riesgo que representa este problema para la población adulta mayor con VIH.

PALABRAS CLAVE: VIH, Antirretrovirales, Interacciones Farmacológicas, Polifarmacia Comorbilidad, Persona de Mediana Edad y Anciano.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Describe the frequency of drug interactions in adult patients over 50 years of age who are being treated with antiretroviral therapy, classifying them according to risk level.

METHODOLOGY: A Cross-sectional observational descriptive study, focused on the review of medical records and the database of the high-cost national register of the population of adults over 50 years of age with a diagnosis of HIV with ART and at least 1 comedication, analyzing the interactions using the Liverpool HIV Interactions tool.

RESULTS: Of 502 patients analyzed, median age 59 years, male-female ratio 3:1, 66% affiliated with the contributory regimen, 70% with undetectable viral load, 84% in stage 2 and 3. The most commonly prescribed comedication was the cardiovascular system medications group with 18.2%, the most formulated ART scheme was TDF/FTC/EFV with 21.5%, dyslipidemia was the most diagnosed comorbidity. Interactions occurred in 51.3% of patients, most of them with type II interaction with 29%. There were 1.28 interactions on average per patient. Dyslipidemia was the comorbidity most associated with interactions with 13.8%. The Hematopoietic system group medications had a higher proportion of type I interactions, among them acetylsalicylic acid. Atorvastatin was the most associated medication with interactions overall in terms of absolute frequency, and in terms of prevalence was levothyroxine. The ART schemes with the highest frequency of interactions were TDF/FTC/RPV and TDF/FTC/ATV/r for type I, AZT/3TC/LPV/r for type II and III. The combination of TDF/FTC/EFV and TMP/SMX was the most frequently associated with interactions. TMP/SMX and atorvastatin were the drugs that most interacted with all ART regimens.

CONCLUSIONS: This is one of the first studies in Colombia focused on this population, finding that more than half of the patients presented some type of interaction, most of them have some degree of clinical significance and the frequency was higher than that reported in other similar studies worldwide. These findings highlight the need for a personalized therapeutic evaluation in order to reduce the risk that this problem represents for the older adult population with HIV.

KEY WORDS: HIV, Drug Interactions, Anti-Retroviral Agents, Polypharmacy Comorbidity, Middle Aged and Aged

1. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 40 años de investigación en VIH, se ha logrado un avance importante en el descubrimiento de terapias cada vez más efectivas, prolongando la expectativa de vida de los pacientes, lo cual ha generado un aumento en la población de adultos mayores que viven con el virus. Otro factor que puede influir en la presentación de infección por VIH en esta población puede estar relacionada con factores sociales y culturales, el desconocimiento sobre los métodos de prevención y la vulnerabilidad de considerar que los adultos mayores se encuentran en una etapa de la vida alejada de actividad sexual y los riesgos vinculados a esta.

Se suele asociar al virus a la población más joven, sin embargo, lo que evidencia la literatura, es que en términos demográficos se ha dado un aumento significativo del diagnóstico en personas mayores de 50 años, según el reporte de ONUSIDA 2013 de los 35,3 millones diagnosticados con VIH en el mundo, el 10% tienen 50 años o más, mientras que en el año 2015, las personas mayores de 50 años representaban cerca del 17% de la población adulta (de 15 años en adelante) que vive con el VIH.

En este contexto, es de vital importancia, analizar las interacciones de medicamentos relacionadas con la multimorbilidad característica de los adultos mayores en la población general, y que no es ajena a la población que vive con VIH, dado que la mayoría, va a requerir un tratamiento específico para cada una de sus patologías, aumentando la probabilidad de generar problemas relacionados a medicamentos y las implicaciones que esto puede traer para su tratamiento.

Es así como esta investigación, pretende identificar la frecuencia de interacciones farmacológicas en los pacientes adultos mayores con VIH, en los que la polifarmacia, definida como el uso de más de 5 medicamentos, y las interacciones farmacológicas relacionadas directa o indirectamente con esta, podrían llegar a ser un factor determinante en su morbimortalidad.

Todo lo anterior fue posible, gracias a la colaboración de la IPS Asistencia Científica de Alta Complejidad, con la que se realizó el proceso de extracción de la información necesaria para la investigación y que permitió conocer de forma exploratoria el panorama de esta población con las condiciones mencionadas. Este acercamiento resulta de vital importancia para la institución y el contexto nacional, dada la poca evidencia científica sobre el fenómeno de estudio mentado.

2. ANTECEDENTES

El 5 junio de 1981 se publicó en el MMWR del CDC de Estados Unidos, el primer reporte sobre 5 casos de hombres homosexuales previamente sanos con neumonía de tipo oportunista por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente conocido como la forma humana de *P. carinii*), identificando, una probable deficiencia celular asociada a una exposición común y una enfermedad adquirida por contacto sexual(1). La aparición posterior de nuevos casos relacionados incluyendo pacientes usuarios de drogas intravenosas,

receptores de transfusiones sanguíneas y más tarde entre la población general, marcaron el inicio de una epidemia que ha requerido un esfuerzo global para entender, controlar y buscar disminuir la transmisión y desenlaces propios de la enfermedad.

En 1983 luego de la identificación del retrovirus derivado de células de un paciente con linfadenopatía generalizada y la identificación de otros retrovirus similares en pacientes de todo el mundo, fue desarrollado una prueba serológica que permitió identificar el retrovirus y, así mismo, la relación entre el retrovirus y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida SIDA, nombre aceptado desde 1982. La secuenciación genética e identificación progresiva de las proteínas y enzimas virales, sirvieron para crear nuevas técnicas que permitieran la identificación y posterior seguimiento sobre el control de la enfermedad y posteriormente la evaluación de la respuesta a los tratamientos(1,2).

La introducción mediante el primer ensayo clínico con Zidovudina AZT en 1987, marcó el inicio de la investigación sobre terapias de tratamiento, sin embargo, su efectividad terapéutica limitada como monoterapia, dio también la primera evidencia de aparición de cepas resistentes(3). Posteriormente, la aparición de otros tratamientos como la 3TC, DDL, DDC y en 1995 con la aprobación por la FDA del primer inhibidor de proteasa, Saquinavir, se realiza la adopción de la terapia antirretroviral de gran actividad combinada o TARGA, logrando como resultado una respuesta clínica favorable de manera más efectiva. A finales de la década de los 90, con la aprobación adicional del primer INNTI la NVP, sumado a la implementación de la terapia TARGA, se evidencia por primera vez, una disminución de la mortalidad asociada al SIDA y también la identificación de los efectos secundarios a largo plazo como la lipodistrofia o la transmisión de cepas multirresistentes del virus(2–5).

Para el año 2000 con la primera conferencia internacional sobre VIH, se inicia una nueva era centrada en el interés global de dimensionar y generar estrategias para el control y estudio epidemiológico de la ya considerada pandemia y se dio la declaración de Durban en la que se afirmó por parte de la comunidad científica mundial, la relación entre el VIH y el SIDA. Se genera avance en la simplificación de la terapia con nuevos fármacos, disminución de tomas y menos necesidades nutricionales.

Los primeros 10 años del nuevo milenio, se dieron aprobaciones de nuevos medicamentos de diferentes grupos, el TDF, el FTC, ATV, con mejores perfiles de seguridad y menor requerimiento de dosis diaria, contribuyendo al tratamiento simplificado. También se documentó el caso del “paciente de Berlín” quien en 2007 se sometió a un trasplante de médula ósea por leucemia, y a pesar de una recaída y repetirlo, finalmente 3 años después, el paciente había permanecido con carga viral indetectable y sin tratamiento antirretroviral. En el 2008 se aprueban dos medicamentos de nuevas familias, el antagonista de correceptor CCR5, Maraviroc y el inhibidor de integrasa Raltegravir, este último con pocas interacciones, excelente perfil de tolerancia y toxicidad.

La aparición de nuevas terapias de aprobación relativamente reciente como el DTG y el EVG, BIC los cuales están enfocados principalmente en manejar nuevos problemas de resistencia antirretroviral y principalmente con el cumplimiento del objetivo de garantizar terapias cada vez más seguras y con menos dificultades de adherencia con el uso de esquemas coformulados con menos necesidad de tabletas al día y con esquemas de tratamiento de mayor duración e incluso inyectables como el CAB que se encuentra en la última fase previa a la aprobación(3), dan un futuro alentador para la población que vive con VIH, sin embargo, mientras es posible garantizar un acceso extendido a todos los pacientes de cada una de estas terapias innovadoras, se vuelve necesario continuar garantizando la mejor calidad y seguridad posible con las terapias actualmente disponibles.

3. JUSTIFICACIÓN

La infección por VIH se ha convertido en una enfermedad crónica, que, desde la aparición de la terapia antirretroviral efectiva, ha logrado incrementar la esperanza de vida de los pacientes a una muy similar a la de la población general(6), siempre y cuando, estos tengan un diagnóstico, inicio y esquemas de tratamiento adecuados que permitan evitar la progresión y las complicaciones asociadas al deterioro del sistema inmunológico(7,8).

La población de adultos mayores que viven con el virus ha venido en aumento y seguirá creciente con la aparición de nuevas terapias efectivas(9), muchos de los cuales pueden presentar las comorbilidades asociadas a la infección y el tratamiento a largo plazo, sumado a las enfermedades presentadas progresivamente con la edad. Un estudio realizado en estados unidos con adultos mayores a 55 años con infección por VIH evidenció que “El 89% tenía una o más comorbilidades, [...] y el 81% recibió medicamentos no relacionados con el VIH”(10).

La polifarmacia definida usualmente como el uso de más de 5 medicamentos(11), tiene especial importancia en pacientes mayores, pues sus características biológicas y metabólicas particulares, los hace más propensos a presentar efectos adversos a medicamentos y un mayor riesgo de hospitalización que la población general(9). La identificación de la incidencia de interacciones farmacológicas en pacientes con estas características es el primer paso para evaluar y tomar medidas que permitan disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a estos problemas asociados a medicamentos, además de evidenciar datos específicos para la población colombiana

4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Como se mencionó, la presencia del diagnóstico del VIH y el tratamiento con TARGA en la población adulta mayor incrementa el riesgo de problemas relacionados con medicamentos donde se incluyen la polifarmacia y su relación con las interacciones de medicamentos, anudado a los cambios propios del envejecimiento, las características de morbilidad y la vulnerabilidad propia de la edad. Lo anterior resulta problemático, cuando el contexto epidemiológico y demográfico colombiano puede influir en los desenlaces de la enfermedad.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes mayores de 50 años que se encuentran en tratamiento con terapia antirretroviral para la infección por VIH (Virus de inmunodeficiencia humana) en una IPS de Bogotá?

6. MARCO TEÓRICO

6.1. Virología

El virus de la inmunodeficiencia humana está genéticamente relacionado con los lentivirus pertenecientes a la familia Retroviridae y se clasifica en 2 tipos, VIH tipo 1 [VIH-1] y VIH tipo 2 [VIH-2], siendo el primero el más frecuente en el mundo(12). Tienen una morfología esférica de 100 a 120 nm de diámetro, con una membrana de bicapa lipídica y la presencia de complejos de glicoproteínas, en la superficie externa la gp120 y a nivel transmembrana la glicoproteína transmembrana gp41, en el interior, una nucleocápside cónica que contiene la información genética viral conformada por 2 copias de cadena de ARN y las enzimas transcriptasa inversa, integrasa y proteasa(12,13).

El ciclo de replicación viral se puede clasificar en 6 pasos descritos a continuación; la unión y entrada, la pérdida de la envoltura, la retrotranscripción, integración y síntesis y la liberación; empieza con la unión del virus a los Linfocitos T CD4 mediante el receptor y correceptor específico, se presenta la fusión de la envoltura viral y la membrana celular, liberando la nucleocápside en el citoplasma. Una vez el ARN se encuentra sin recubrimiento, inicia el proceso de retrotranscripción mediante la transcriptasa inversa. La doble cadena de ADN proviral resultante, migra al núcleo celular y se integra al ADN mediante la integrasa. Posteriormente, el ADN proviral es transcrito por la ARN polimerasa celular mediante la polimerasa II, se lleva a cabo la traducción para producción de estructuras proteicas virales y finalmente, las proteínas virales y las nuevas cadenas de ARN viral son transportadas a la membrana celular y ensambladas para ser liberadas en viriones(2,12–14).

6.2. Epidemiología en el mundo y Colombia

En el mundo para el año 2019 existían 38 millones de personas viviendo con VIH, 36.2 millones eran adultos, de los cuales, 25,4 millones tuvieron acceso a la terapia antirretroviral, además, se diagnosticaron 1,7 millones de casos nuevos para este mismo año. En Latinoamérica, se encuentra el 5,5% de los casos totales a nivel mundial, y se diagnosticaron para el año 2019, 120.000 nuevos casos (7%)(15).

En Colombia, según ONUSIDA, se estimaba que existen 190.000 adultos viviendo con VIH, con una prevalencia del 0,5 % y una incidencia del 0,4. 12.000 de estos, fueron diagnosticados en el año 2019. Se estima que el 44,5 % se encuentra en tratamiento antirretroviral, sin embargo, este es un estimado, que incluye a pacientes que aún desconocen su estatus serológico(16).

6.3. VIH y población adulta mayor

El envejecimiento se podría definir como la pérdida progresiva de la integridad fisiológica, ocasionando una alteración de la funcionalidad y un aumento de la vulnerabilidad a la muerte(17). Relacionado con mayor o menor medida con los factores de riesgo que predisponen a esta aceleración. En el contexto del paciente VIH, existen 2 condiciones que, al combinarlas, tienen implicaciones específicas para esta población:

La primera, es la pérdida de eficacia de los medicamentos y la posible toxicidad, relacionada con el uso de medicamentos para enfermedades crónicas y la TARGA, que pueden aumentar el riesgo de interacciones de medicamentos. Por ejemplo, el uso de medicamentos anticoagulantes como la Warfarina y cualquier IP, pueden aumentar el riesgo de sangrado y requieren una monitorización estricta del INR(10).

Otra implicación, son los cambios propios del envejecimiento y su relación con la infección misma. ¿Será que el envejecimiento es acelerado por el VIH?, esta respuesta puede ser controversial, pues se encuentra evidencia que concluye que, con el óptimo tratamiento, los pacientes que viven con VIH pueden tener una esperanza de vida similar a la población no infectada(18). Sin embargo, otros estudios han mostrado resultados diferentes. Por ejemplo, es el caso de un estudio publicado que compara la esperanza de vida entre pacientes VIH positivos y negativos en un seguimiento desde 1996 a 2011 en Estados Unidos, evidenciando una esperanza de vida de 53.1 años vs los 64.9 años de la población VIH negativa (19). Otro factor determinante, son los procesos fisiopatológicos relacionados con el envejecimiento, factores que pueden estar aumentados en los pacientes con VIH. Se encuentra por ejemplo, que los pacientes aún con una terapia antirretroviral efectiva, tienen un aumento de los niveles de interleuquina (IL)-6 y mayor activación de LT-CD8 en pacientes con disminución de la capacidad funcional, además, este aumento en otros escenarios, se ha asociado a enfermedades crónicas, mayor riesgo enfermedad cardiovascular, cáncer y aumento de la mortalidad general (19–22).

El otro aspecto importante es que las características farmacocinéticas van a variar significativamente, teniendo en cuenta, la lenta disminución de la funcionalidad de los órganos, especialmente a nivel hepático y renal, donde la capacidad de aclaramiento de los medicamentos antirretrovirales y otros tratamientos que sean metabolizados o eliminados por estas vías, pueden verse disminuidos, aumentando el riesgo de acumulación y toxicidad. Sumado al hecho de tener cambios en la composición de agua y lípidos, que se verá relacionado también con la acumulación y eliminación más impredecible de los medicamentos(23).

6.4. Interacciones de medicamentos

El uso de medicamentos antirretrovirales es la clave del tratamiento en los pacientes con infección por VIH, usualmente, los pacientes tendrán prescritos 3 medicamentos diferentes para el control de la replicación viral(24). La comedicación, definida como aquellos tratamientos adicionales a los antirretrovirales, ya sea con fines profilácticos, tratamientos para infecciones oportunistas o enfermedades concomitantes(25), pueden

significar un aumento en el número de medicamentos de uso diario, y, por lo tanto, podría aumentar el riesgo de polifarmacia y la presentación de interacciones de medicamentos que puedan producir efectos adversos graves, falla terapéutica u otros problemas relacionados con medicamentos.

Existen diferentes estudios que han establecido mediante evidencia de vida real, los perfiles de seguridad de las terapias de primera línea en relación con el riesgo de presentar interacciones de medicamentos y las contraindicaciones sobre el uso de tratamientos concomitantes; En Alemania, en un grupo de 2680 pacientes que viven con VIH, se identificó, una mayor proporción de interacciones potenciales en los regímenes que contenían efavirenz, mientras que, el potencial de interacción observado más bajo, fueron aquellos esquemas que contenían inhibidores de integrasa, Raltegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida fumarato, seguido de tres regímenes basados en dolutegravir(24). Otro estudio en China, donde se tuvieron en cuenta 1804 pacientes, se identificó, como factores de riesgo principales para presentar interacciones de medicamentos, la presencia de enfermedades crónicas concomitantes, la edad mayor a 50 años y el uso de inhibidor de proteasa dentro de los esquemas de tratamiento(25).

En cuanto al tema específico de las interacciones de medicamentos en pacientes mayores de 50 años, existe evidencia contradictoria, un estudio realizado en Suiza encontró que la magnitud de interacciones medicamentosas entre la TAR y la comedicación es aparentemente similar en la población mayor de 55 años comparada con los más jóvenes, por lo que las conductas sobre el tratamiento serían similares, sin embargo, en el estudio sólo se tuvieron en cuenta comedificaciones para enfermedades cardiovasculares y el comparador de pacientes más jóvenes fueron otros estudios con diseños y características distintas(26).

Por otro lado, en Francia, se evaluaron 239 pacientes mayores de 65 años con VIH, un cuarto de ellos tenía al menos una interacción de medicamentos identificada, de los cuales el 28% era una interacción grave. El riesgo general fue asociado con recibir más de 5 medicamentos o más, tener un esquema antirretroviral que contenga un potenciador, y el diagnóstico de diabetes. Finalmente, los medicamentos que más se asociaron con interacciones de medicamentos, fueron las estatinas, los agentes anticoagulantes, antihipertensivos, hipoglicemiantes, agentes para hiperplasia prostática y antiarrítmicos(27).

6.5.Herramienta Web *Liverpool HIV Interactions*

Esta herramienta fue creada en 1999 por los miembros del departamento de farmacología de la Universidad de Liverpool como una fuente de evaluación de interacciones de medicamentos teniendo en cuenta que los individuos que se encuentran en tratamiento antirretroviral tienen un alto riesgo terapéutico (28). En general la herramienta permite realizar la evaluación de las posibles interacciones de medicamentos entre los antirretrovirales y los demás tratamientos que el paciente recibe,

clasificando el riesgo que existe en esa interacción y dando una herramienta para definir modificaciones, ajuste o cambios de tratamiento según el concepto médico.

Es una herramienta web y también una aplicación móvil que funciona de manera similar, disponible únicamente en inglés. Tiene 3 tipos de uso, un evaluador de interacciones o “interaction checker”, el evaluador de interacciones ligero o “interaction checker lite” y la sección completa o “all checker”. El primero realiza la evaluación en 3 columnas, una para seleccionar el tratamiento antirretroviral, la segunda para seleccionar los tratamientos adicionales o drogas recreativas y la tercera columna donde se despliega la magnitud del riesgo de interacción, la explicación del mecanismo mediante el cual se presentaría la posible interacción y la evidencia disponible al respecto. La herramienta realiza la evaluación de la combinación teniendo en cuenta estudios clínicos, documentos o insertos del producto desde el fabricante o mediante el perfil metabólico de los medicamentos. En la [tabla 2] se encuentra la descripción de la clasificación de las interacciones posibles entre la TAR y las comedificaciones.

Tabla 2 Clasificación de las interacciones según la herramienta Liverpool HIV Interactions

TIPO DE INTERACCIÓN		SIGNIFICANCIA CLÍNICA
TIPO I	No coadministrar	En la mayoría de los casos no se debe administrar en ninguna circunstancia o está contraindicada
TIPO II	Interacción potencial	Existencia de una interacción potencial clínicamente significativa que probablemente requiera monitoreo adicional, alteración o cambio de la dosis del medicamento o del momento de la administración
TIPO III	Interacción Débil	Es poco probable que se requiera una acción, control adicional o un ajuste de la dosis
TIPO IV	No se espera interacción	Sin interacciones clínicamente significativas

Las otras herramientas, el evaluador de interacciones ligero “interaction checker lite” y la sección completa o “all checker”, son herramientas adicionales usadas cuando existe una limitación con la aplicación principal o se requiere una lista de todas las posibles interacciones para cada medicamento antirretroviral.

6.6. Otras escalas de clasificación:

Para el presente estudio y según la clasificación que se utiliza en la cuenta de alto costo de Colombia, se consideró la escala del CDC 2014(29) para definir los estadios de la infección de los pacientes según lo presentado en la [tabla 3].

Tabla 3. Clasificación CDC 2014, Estadio clínico. Adaptado de: Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, et al. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014; 63:1

ESTADIO CLÍNICO	CONTEO LT CD4 CEL/μL	PORCENTAJE
1	>500	≥26
2	200-499	14-25
3	<200	<14

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General

Describir la frecuencia de interacciones farmacológicas en pacientes adultos mayores de 50 años que se encuentra en tratamiento con terapia antirretroviral en una IPS de Bogotá en el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2019 al 31 de enero de 2020.

7.2. Objetivos específicos

- Describir las características demográficas de la población de estudio
- Clasificar las interacciones farmacológicas según el nivel de riesgo para la población de estudio.
- Describir las interacciones farmacológicas más frecuentes, los grupos terapéuticos de mayor riesgo, y las comorbilidades más frecuentemente asociadas a estas interacciones.

8. METODOLOGÍA

8.1. Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional transversal, mediante la revisión de historias clínicas y la base de datos de la cuenta de alto costo de una IPS que maneja pacientes con diagnóstico de VIH dentro del marco del programa de atención integral en VIH. Se tuvo en cuenta la población de adultos mayores de 50 años con diagnóstico de VIH positivo y que presentaban dentro de su tratamiento el uso de al menos 1 medicamento aparte del tratamiento antirretroviral, evaluando el riesgo de interacción en el momento de la última consulta registrada, se realizó la evaluación de las interacciones farmacológicas mediante la herramienta web Liverpool HIV Interactions - HIV Drug Interactions, la cual permitió clasificar las interacciones como: no coadministrar, interacción potencial, Interacción débil, o no se espera interacción [tabla 2]; analizando en primer lugar la frecuencia de interacciones según el riesgo presentado, identificando los grupos farmacológicos más frecuentes que presentan interacciones y las enfermedades de mayor asociación a las interacciones.

8.2. Población

Pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de VIH positivo en tratamiento antirretroviral que se encontraban en el programa de atención integral en VIH de la IPS Asistencia Científica de Alta Complejidad.

8.3. Criterios de inclusión

- Pacientes que pertenecían al programa de VIH de la IPS Asistencia Científica de Alta Complejidad.
- Adultos mayores de 50 años o más cumplidos al momento del estudio.
- Uso de 1 o más comedificaciones además de los medicamentos antirretrovirales contando los componentes del tratamiento como un medicamento independiente, sin diferenciar si vienen o no en una sola tableta.
- Pacientes que estaban recibiendo antirretrovirales al momento de la valoración.

8.4. Criterios de exclusión

- Datos incompletos o confusos registrados en la historia clínica sobre los tratamientos recibidos
- Pacientes que ingresaron hace menos de 3 meses al programa.

8.5. Variables

Ver anexo 1.

8.6. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron a partir de medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de la variable. Las variables cualitativas se analizaron por medio de frecuencias absolutas, relativas, o relativas condicionales. Se realizó un análisis estratificado por grupo terapéutico, comedificación y tipo de comorbilidad.

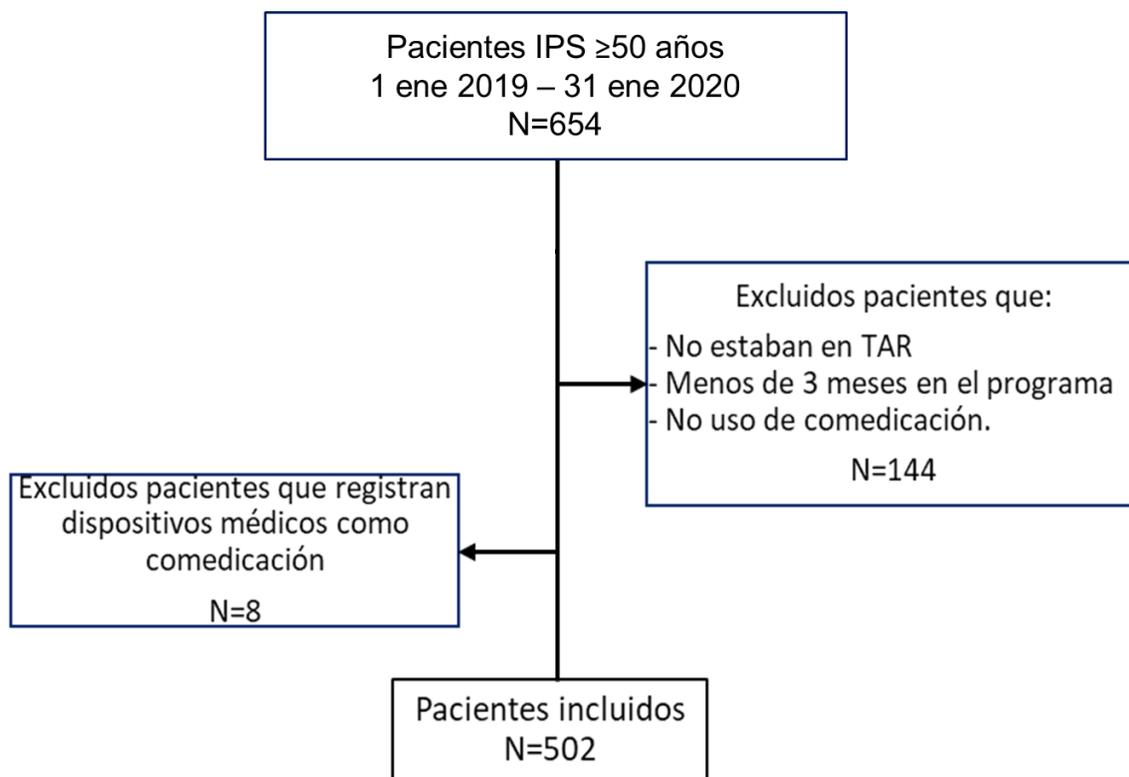
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS, DISPOSICIONES LEGALES VIGENTES Y PROPIEDAD INTELECTUAL

Los datos obtenidos y revisados en las historias clínicas de los pacientes de la IPS Asistencia Científica de Alta Complejidad se utilizaron con fines académicos y científicos, en ningún caso los datos personales fueron utilizados para otro fin distinto a lo establecido en el presente estudio. Se garantizó el anonimato, privacidad y confidencialidad de la información registrada, a cada historia, los datos obtenidos se les asignó un número específico como identificación.

Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo de acuerdo con lo estipulado en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Protección Social, la declaración de Helsinki y las pautas éticas para la investigación biomédica dadas por el Consejo de Organizaciones internacionales de las Ciencias Médicas.

10. RESULTADOS

Gráfica 1. Selección de pacientes del estudio



10.1. Características poblacionales

Luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión [Gráfica 1], se obtuvo una población de estudio de 502 pacientes, se encontró que la edad promedio de los pacientes fue de 59 años y la mediana 58 años, con rango de edad entre los 50 a 87 años. La mayor proporción se encontró entre los 50-59 años. La razón hombre-mujer fue de 3:1. La mayoría se encontraban afiliados al régimen contributivo con una proporción del 66.1%. En cuanto a los estadios clínicos al momento del diagnóstico, se encontró que los estadios 2 y 3 representaron el 84.7% de los datos. Se analizó la última carga viral encontrando que la mayoría de los pacientes, 70% (n=356), se encontraban con carga viral indetectable (<20 copias/mL), mientras que, el 1,8% de los pacientes permanecían con cargas virales altas.

En cuanto al tiempo desde el diagnóstico, los pacientes tenían por lo menos 1 año y un máximo de 35 años con el diagnóstico, con una mediana de 13 años. La mediana desde el inicio de la terapia antirretroviral fue de 12 años [tabla 4].

Por limitaciones en la recolección de los datos, se obtuvo un número excesivo de datos faltantes, por lo tanto, no se analizaron las variables de escolaridad, orientación sexual y estado civil. Por otro lado, teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes llevaban un tiempo considerable con el diagnóstico o habían cambiado de programa de atención,

no se tuvo en cuenta las variables de carga viral y el conteo de LTCD4 al momento del diagnóstico de la infección por VIH. En la [tabla 4] se muestran las características generales de la población de estudio.

Tabla 4. Características generales de la población de estudio

VARIABLE	POBLACIÓN N=502	%	MEDIANA	IQR P25-75
EDAD, AÑOS			58,04	54-63
50-59	309	61.10	-	-
60-69	142	28.3	-	-
70-79	38	7.6	-	-
80-89	13	2.6	-	-
GÉNERO		Relación 3:1		
HOMBRE	379	75.5	-	-
MUJER	123	24.5	-	-
AFILIACIÓN SGSS				
CONTRIBUTIVO	332	66.1	-	-
SUBSIDIADO	170	33.9	-	-
AÑOS DESDE EL DIAGNÓSTICO			13,00	7-20
AÑOS DE DURACIÓN DE TAR			12,00	6-18.2
CONTEO DE CARGA VIRAL COPIAS/ML			20	0-29
<20	356	70.9	-	-
20-200	106	21.1	-	-
201-1000	12	2.4	-	-
>1000	28	5.6	-	-
ÚLTIMO CONTEO CD4 CEL/ML			460.5	307-665
>500	221	44.0	-	-
200-499	223	44.4	-	-
<200	58	11,5	-	-
ESTADÍO CDC 2014 AL DIAGNÓSTICO				
1	76	15,1	-	-
2	137	27,3	-	-
3	288	57,4	-	-

10.2. Comedicaciones

Los pacientes del estudio tuvieron en promedio 6 medicaciones distintas, el máximo de comedicações fue de 19, 18% de los pacientes tuvieron más de 10 comedicações.

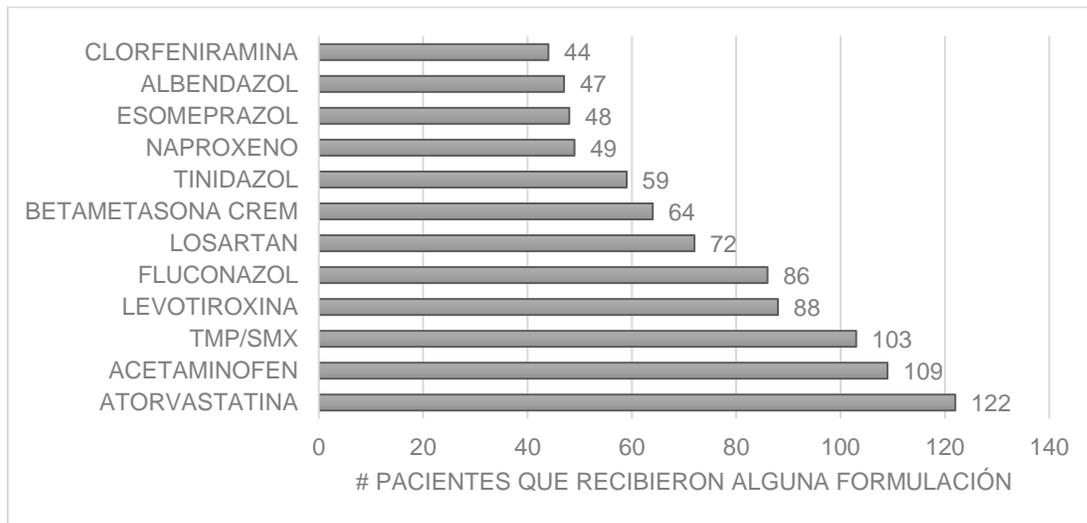
Mediante el uso de la clasificación ATC, se obtuvo en orden de frecuencia la comedificación más usada, en primer lugar, medicamentos del sistema cardiovascular (18.2%), seguido de antiinfecciosos (17.3%), sistema digestivo y metabolismo (15.7%) y sistema nervioso (14.0%) [Tabla 5]. Los pacientes entre 50-59 años fueron el grupo de mayor formulación de medicamentos en todos los grupos, predominando los antiinfecciosos y los medicamentos del sistema cardiovascular y los del sistema digestivo y metabolismo. Para todos los pacientes mayores de 60 años el grupo de mayor formulación, fueron medicamentos del sistema cardiovascular con el 45% del total de las formulaciones, sin embargo, es importante aclarar que la mayoría de los pacientes del estudio se encuentran en el rango de 50-59 años, lo que podría explicar la presencia de más formulaciones en todos los grupos.

Tabla 5. Frecuencia de formulación de comedificaciones clasificadas en escala ATC

Grupo	Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco.	N=	%
A	SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	196	15.7
B	SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	30	2.4
C	SISTEMA CARDIOVASCULAR	227	18.2
D	MEDICAMENTOS DERMATOLÓGICOS	1	0.1
G	SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	1	0.1
H	PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS	163	13.1
J	ANTIINFECIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO	215	17.3
L	AGENTES ANTINEOPLÁSICOS E IMUNOMODULADORES	1	0.1
M	SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	90	7.2
N	SISTEMA NERVIOSO	174	14.0
P	PRODUCTOS ANTIPARASITARIOS, INSECTICIDAS	65	5.2
R	SISTEMA RESPIRATORIO	82	6.6
	TOTAL FORMULACIONES	1244	

Se contabilizó una única vez cada medicamento formulado a pesar de que pudo tener formulaciones repetidas del mismo medicamento durante el período de estudio. Los 10 medicamentos formulados más frecuentes fueron en ese orden, Atorvastatina, Acetaminofén, Trimetoprim/Sulfametoxazol, Levotiroxina, Fluconazol, Losartán, Betametasona, Tinidazol, Naproxeno, y Esomeprazol, representando el 45,7% del total las formulaciones. En total, se encontraron 131 comedificaciones distintas [Gráfica 2].

Gráfica 2. Comedicaciones formuladas en orden de frecuencia



10.3. Antirretrovirales

El esquema más frecuentemente formulado fue la combinación TDF/FTC/EFV representando el 21.5% de la población, seguido ABC/3TC/EFV. La proporción de medicamentos antirretrovirales formulados individualmente fue la siguiente: la mitad de los pacientes tuvieron un régimen que contenía 3TC con 50,2%, seguido de 48.2% con TDF, EFV 36.3%, ABC 31.1%, 29.5% tenía un potenciado como ritonavir, NVP, AZT Y LPV con un 19.5%, 16.7% y 11.2% respectivamente, el 12.4% tenía formulado algún inhibidor de integrasa como RAL o DTG [tabla 6].

Tabla 6. Frecuencia de formulación de esquemas TAR

ESQUEMA TAR	N=502	%
TDF/FTC/EFV	108	21.5%
ABC/3TC/EFV	51	10.2%
ABC/3TC/NVP	33	6.6%
AZT/3TC/NVP	31	6.2%
TDF/FTC/NVP	30	6.0%
TDF/FTC/ATV/r	29	5.8%
ABC/3TC/LPV/r	23	4.6%
ABC/3TC/DTG	21	4.2%
AZT/3TC/EFV	21	4.2%
ABC/3TC/ATV/r	16	3.2%
AZT/3TC/LPV/r	16	3.2%
TDF/FTC/LPV/r	14	2.8%

TDF/FTC/RPV	14	2.8%
TDF/FTC/RAL	13	2.6%
TDF/FTC/DRV/r	11	2.2%
OTROS	71	14.1%

10.4. Comorbilidades

Sólo 19 pacientes no tenían ninguna comorbilidad registrada, el diagnóstico de dislipidemia seguido de los diagnósticos de otras infecciones asociadas, la obesidad, enfermedad psiquiátrica, la hipertensión arterial y el hipotiroidismo fueron los diagnósticos más frecuentes con el 53% del total de diagnósticos registrados. La osteoporosis, la enfermedad renal crónica, hepática y hematológica fueron diagnósticos reportados de manera menos frecuente [Tabla 7].

Tabla 7. Frecuencia de comorbilidades reportadas

GRUPO DIAGNÓSTICO	N=	%
DISLIPIDEMIA	249	15.1%
OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS	151	9.2%
OBESIDAD	149	9.1%
ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA	145	8.8%
HIPERTENSIÓN	91	5.5%
HIPOTIROIDISMO	86	5.2%
ENFERMEDAD UROLÓGICA	86	5.2%
ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO	84	5.1%
DIABETES	80	4.9%
TRASTORNO MUSCULOESQUELETICO	80	4.9%
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	77	4.7%
DESNUTRICIÓN	62	3.8%
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	59	3.6%
OTRAS	44	2.7%
ENFERMEDAD OCULAR	34	2.1%
NEOPLASIA NO VIH	31	1.9%
ENFERMEDAD PULMONAR	28	1.7%
OSTEOPOROSIS	27	1.6%
ENFERMEDAD HEMATOLOGICA	26	1.6%
ENFERMEDAD HEPÁTICA	25	1.5%
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	25	1.5%
NEOPLASIA VIH	5	0.3%

10.5. Interacciones de medicamentos

El número de pacientes que presentaron al menos 1 interacción de medicamentos de cualquier tipo (I, II o III), fue de 336 (66%), la mayoría de estos pacientes tuvieron interacciones tipo II (29%), 2 pacientes del estudio tuvieron los tres tipos de interacciones, 4 pacientes tuvieron interacciones de tipo I y II, y el 16% tuvieron interacciones tipo III, en promedio, hubo 1,28 interacciones por paciente, con un máximo de 6 interacciones en 5 pacientes. Teniendo en cuenta que un solo paciente pudo tener varias interacciones del mismo tipo durante el periodo de estudio, tendríamos una frecuencia absoluta de 644 interacciones (excluyendo las de tipo IV), de las cuales 9 fueron tipo I, 404 tipo II y 231 tipo III.

En frecuencia absoluta la dislipidemia fue la comorbilidad que más tuvo interacciones de cualquier tipo I, II o III. La enfermedad hepática, las enfermedades hematológicas, la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular fueron las comorbilidades con mayor proporción de interacciones tipo I. Los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tuvieron la mayor proporción de interacciones tipo II y los pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial o enfermedad pulmonar fueron quienes presentaron mayor proporción de interacciones tipo III [Tabla 7].

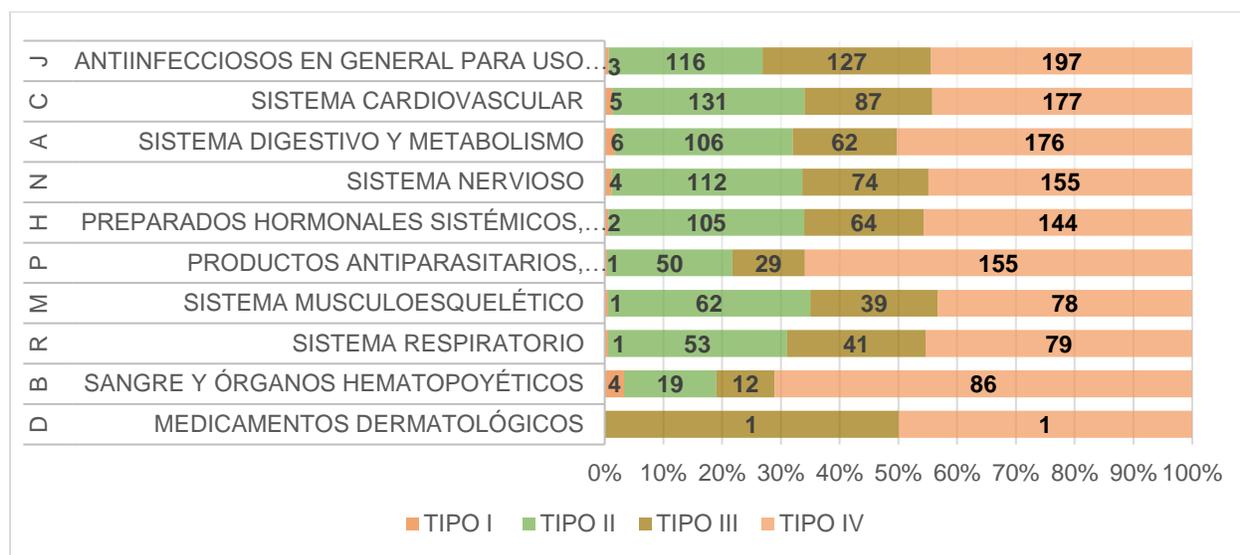
Tabla 7. Frecuencia de interacciones según el tipo de comorbilidad

COMORBILIDAD	TIPO DE INTERACCIÓN								TOTAL, FORMULACIONES
	TIPO I	%	TIPO II	%	TIPO III	%	TIPO IV	%	
DESNUTRICIÓN	1	0.98%	30	29.41%	23	22.55%	48	47.06%	102
DIABETES MELLITUS TIPO 2	2	1.48%	45	33.33%	26	19.26%	62	45.93%	135
DISLIPIDEMIA	2	0.49%	126	30.88%	79	19.36%	201	49.26%	408
ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	0	0.00%	40	31.01%	24	18.60%	65	50.39%	129
ENFERMEDAD HEPÁTICA	2	4.88%	12	29.27%	6	14.63%	21	51.22%	41
ENFERMEDAD OCULAR	0	0.00%	20	31.75%	13	20.63%	30	47.62%	63
ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA	3	1.10%	74	27.21%	67	24.63%	128	47.06%	272
ENFERMEDAD PULMONAR	0	0.00%	12	24.00%	13	26.00%	25	50.00%	50
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	0	0.00%	11	30.56%	5	13.89%	20	55.56%	36
ENFERMEDAD HEMATOLÓGICA	1	2.22%	11	24.44%	11	24.44%	22	48.89%	45
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	0	0.00%	39	25.83%	40	26.49%	72	47.68%	151
HIPOTIROIDISMO	1	0.67%	46	30.67%	29	19.33%	74	49.33%	150
TRASTORNO MUSCULOESQUELÉTICO	0	0.00%	47	32.41%	29	20.00%	69	47.59%	145
NEOPLASIA NO VIH	0	0.00%	16	32.65%	8	16.33%	25	51.02%	49
NEOPLASIA VIH	0	0.00%	2	25.00%	1	12.50%	5	62.50%	8
OBESIDAD	2	0.80%	76	30.40%	50	20.00%	122	48.80%	250

OSTEOPOROSIS	1	1.89%	15	28.30%	11	20.75%	26	49.06%	53
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	2	1.74%	38	33.04%	27	23.48%	48	41.74%	115
OTRAS INFECCIONES ASOCIADAS	2	0.70%	91	31.93%	60	21.05%	132	46.32%	285
ENFERMEDAD DEL SISTEMA NERVIOSO	2	1.26%	47	29.56%	35	22.01%	75	47.17%	159
TRASTORNOS UROLÓGICOS	1	0.63%	49	31.01%	33	20.89%	75	47.47%	158

Se evaluó la frecuencia del tipo de interacción (I al IV) entre todos los esquemas TAR formulados de acuerdo a la clasificación ATC. Los medicamentos más frecuentemente formulados que tuvieron algún tipo de interacción fueron los medicamentos del grupo de antiinfecciosos, seguido del sistema cardiovascular y del sistema digestivo y metabolismo.

Gráfica 3. Frecuencia de interacciones según la clasificación ATC.



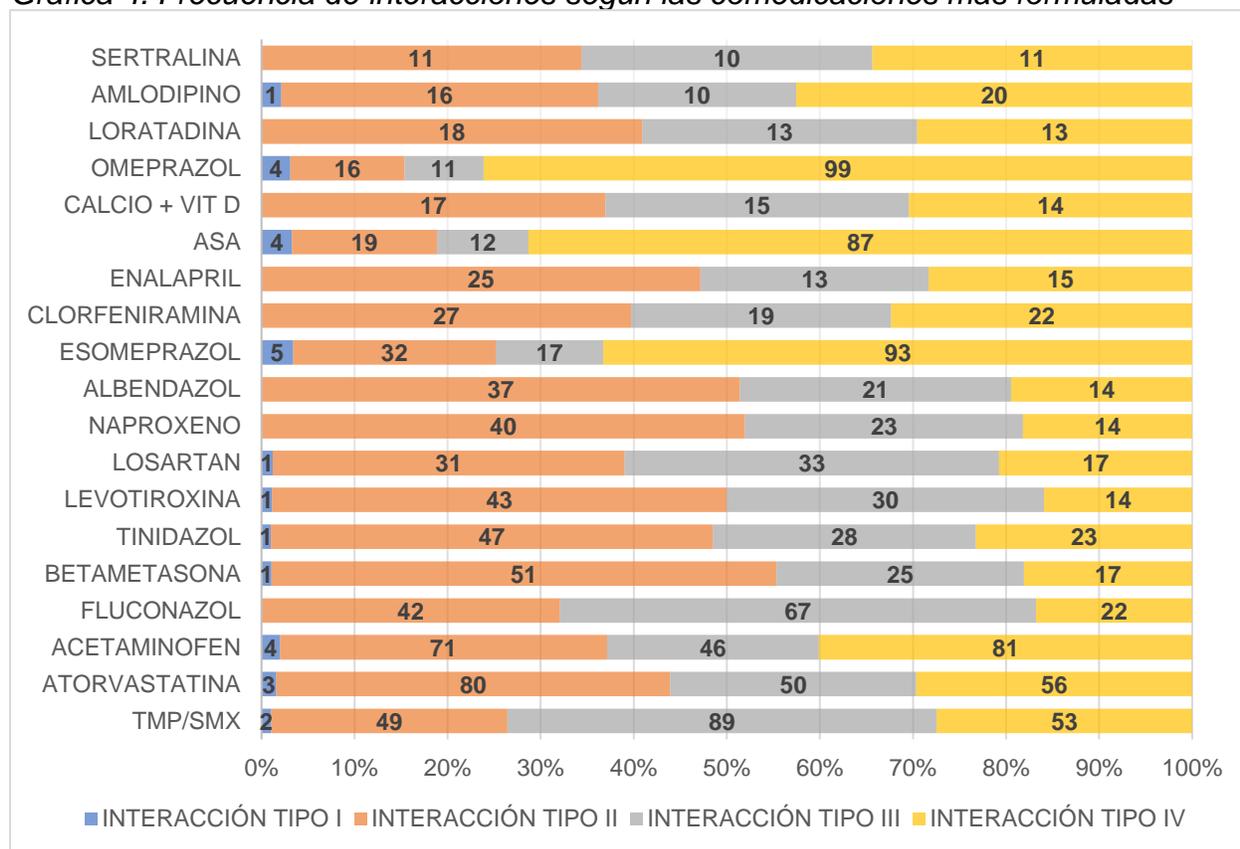
La proporción de interacción tipo I fue mayor para el grupo de medicamentos del sistema hematopoyético, seguido de los medicamentos del sistema digestivo y cardiovascular.

La proporción de interacciones tipo II fue mayor para los medicamentos del sistema musculoesquelético, preparados hormonales sistémicos y del sistema cardiovascular. Las mayores proporciones de interacciones tipo III se presentaron con medicamentos dermatológicos, antiinfecciosos y del sistema respiratorio, sin embargo, solamente se tenían dos formulaciones con medicamentos dermatológicos, por lo que no es posible concluir apropiadamente sobre éstos. En términos de frecuencia absoluta los medicamentos del sistema digestivo fueron los que más interacciones tipo I presentaron, para las interacciones tipo 2 los medicamentos del sistema cardiovascular y para las interacciones tipo III los antiinfecciosos. En total 51.3% de las interacciones fueron tipo I, II, o III [Gráfica 3].

En total se encontraron 1317 combinaciones entre esquemas de TAR y comedificaciones, 45.3% de estas combinaciones fueron clasificadas como interacciones tipo IV (no interacción significativa), por lo que se podría decir que aproximadamente la mitad de los tratamientos documentados durante el estudio tenían algún tipo de interacción significativa.

En la evaluación de la prevalencia de interacciones entre todos los esquemas TAR y las comedificaciones de manera individual, dentro de los medicamentos más frecuentemente formulados, se encontró que los medicamentos de mayor proporción de interacción tipo I fueron el Ácido Acetilsalicílico, omeprazol, esomeprazol, Amlodipino, Acetaminofén, Atorvastatina y Trimetoprim/Sulfametoxazol. De interacciones tipo II fueron la betametasona, naproxeno, albendazol, enalapril, tinidazol y atorvastatina. La proporción de interacciones de tipo III fue mayor para Trimetoprim/Sulfametoxazol, Fluconazol, sertralina, losartán, loratadina, calcio y atorvastatina. Los medicamentos con mayor prevalencia de interacciones significativas (tipo I, II o III) fueron levotiroxina, fluconazol, betametasona, naproxeno y albendazol. [Gráfica 4].

Gráfica 4. Frecuencia de interacciones según las comedificaciones más formuladas

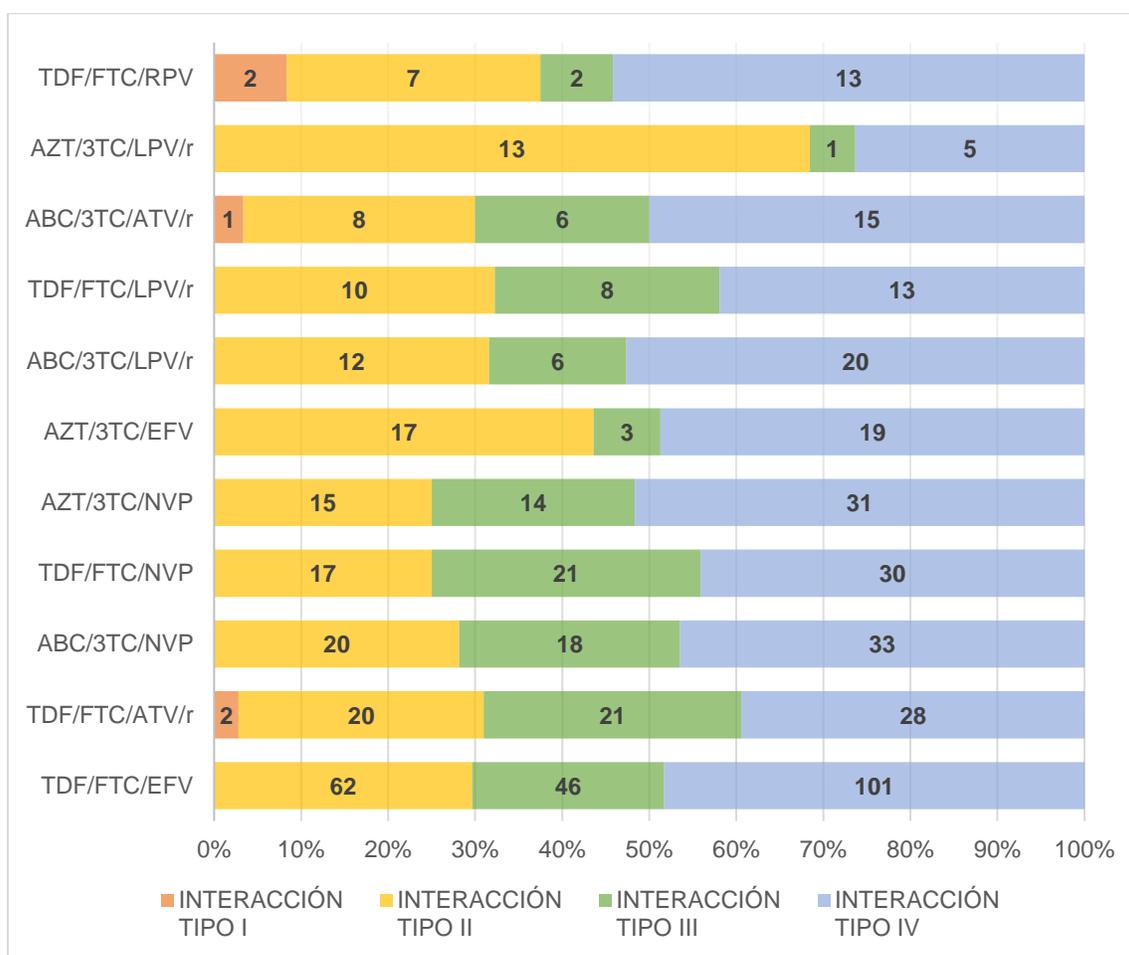


Hablando del riesgo de interacción y el esquema TAR específico, se identificaron 441 posibles interacciones de tipo I, II y III, y 413 tipo IV (sin interacción).

Dentro de los esquemas TAR presentaron interacciones tipo I los esquemas TDF/FTC/RPV, ABC/3TC/ATV/r y TDF/FTC/ATV/r. Los esquemas con mayor proporción de interacciones tipo II fueron AZT/3TC/LPV/r y AZT/3TC/EFV, mientras que TDF/FTC/NVP y TDF/FTC/ATV/r fueron los esquemas con mayor proporción de interacciones tipo III. Los esquemas con mayor proporción de interacciones (tipo I, II o III) fueron AZT/3TC/LPV/r, TDF/FTC/ATV/r, TDF/FTC/ATV/r [Gráfica 5].

La frecuencia absoluta de interacción (I, II, o III) fue mayor para TDF/FTC/EFV, TDF/FTC/ATV/r, TDF/FTC/NVP, ABC/3TC/NVP. Es necesario aclarar que no se tuvieron en cuenta las interacciones individuales de cada medicamento que conforman el esquema TAR.

Gráfica 5. Frecuencia de interacciones según el esquema TAR



Al realizar una evaluación de las combinaciones de los cinco esquemas TAR más frecuentes con las comedificaciones, se encontró que se encuentra que la atorvastatina se relacionó con el 18,52% del total de interacciones del esquema AZT/3TC/LPV/r y el 20% del esquema ABC/3TC/NVP. La formulación de Trimetoprim/Sulfametoxazol

(TMP/SMX) representó el 15.28% de interacciones del esquema TDF/FTC/ATV/r, el 11.11% de TDF/FTC/LPV/r y 14.89% del total de las interacciones del esquema TDF/FTC/NVP [Tabla 8].

En la mayoría de estos 5 esquemas la betametasona fue el segundo o tercer medicamento con mayor proporción de interacciones, aclarando que la betametasona en su mayoría fue formulada de manera tópica, aun así, el efecto sistémico podría existir(30) [Tabla 8].

Tabla 8. Proporción de interacciones entre las comedificaciones con mayor frecuencia de formulación y los 5 esquemas TAR con mayor proporción de interacciones clínicamente significativas.

	AZT 3TC LPV R		TDF FTC ATV R		TDF FTC LPV R		TDF FTC NVP		ABC 3TC NVP	
TMP/SMX	1	3.70%	11	15.28%	3	11.11%	7	14.89%	6	10.91%
ATORVASTATINA	5	18.52%	3	4.17%	2	7.41%	6	12.77%	11	20.00%
BETAMETASONA	3	11.11%	6	8.33%	0	0.00%	2	4.26%	9	16.36%
TINIDAZOL	3	11.11%	4	5.56%	1	3.70%	6	12.77%	4	7.27%
NAPROXENO	1	3.70%	3	4.17%	2	7.41%	4	8.51%	0	0.00%
ALBENDAZOL	2	7.41%	3	4.17%	1	3.70%	6	12.77%	3	5.45%
LOSARTAN	0	0.00%	0	0.00%	2	7.41%	0	0.00%	0	0.00%
FLUCONAZOL	1	3.70%	0	0.00%	0	0.00%	4	8.51%	9	16.36%
ASA	0	0.00%	3	4.17%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
TRAZODONA	1	3.70%	2	2.78%	1	3.70%	1	2.13%	3	5.45%
CLORFENIRAMINA	1	3.70%	2	2.78%	1	3.70%	0	0.00%	0	0.00%
LORATADINA	1	3.70%	3	4.17%	1	3.70%	0	0.00%	0	0.00%
ACICLOVIR	0	0.00%	1	1.39%	0	0.00%	1	2.13%	0	0.00%
HIDROCORTISONA	0	0.00%	2	2.78%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
DEXAMETASONA	0	0.00%	2	2.78%	0	0.00%	0	0.00%	1	1.82%
SERTRALINA	1	3.70%	3	4.17%	0	0.00%	1	2.13%	3	5.45%
LOPERAMIDA	1	3.70%	2	2.78%	1	3.70%	0	0.00%	0	0.00%
DOXICICLINA	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%	0	0.00%
CEFALEXINA	0	0.00%	1	1.39%	1	3.70%	1	2.13%	0	0.00%
OTROS	6	22.22%	21	29.17%	11	40.74%	8	17.02%	6	10.91%
TOTAL	27		72		27		47		55	

11. DISCUSIÓN

Las interacciones de medicamentos y la polifarmacia son aspectos que pueden estar presentes en la mayoría de los pacientes con VIH. Los adultos mayores, y para este estudio, los mayores de 50 años, podrían ser una población de mayor riesgo en cuanto a la presentación de efectos adversos serios, falla terapéutica, falla virológica o fallas en la adherencia a los tratamientos. La complejidad de los esquemas, el uso de medicamentos potenciadores y la multimorbilidad de la edad adulta con VIH, puede ser otro factor contribuyente y de importancia en la evaluación personalizada de las terapias de los pacientes(24,31–34). La identificación del riesgo mediante la evaluación de los medicamentos coformulados, grupos terapéuticos y esquemas TAR que se usan en este grupo de atención especial, es el primer paso para realizar posibles intervenciones y gestión del riesgo enfocada en analizar, evitar, o tener precaución sobre la decisión terapéutica individual. Es por esto, que el presente estudio podría ser el primero que se enfoca en la evaluación de la frecuencia de interacciones de medicamentos en población mayor de 50 años que vive con VIH en Colombia con el objetivo de evaluar lo previamente mencionado.

Se encontró que una de las comorbilidades más frecuentes dentro del estudio fue la dislipidemia, que si bien, puede ser multifactorial, sigue siendo un factor que se encuentra directamente relacionado con el uso crónico y prolongado de la mayoría de los esquemas de TAR, algo que se repite frecuentemente en otros estudios(35,36). En segundo lugar se encuentran las coinfecciones, las cuales, son un diagnóstico recurrente dentro del estudio y podría ser explicado por el hecho de que los pacientes, a pesar de que la mayoría se encuentra con un adecuado control virológico (70.9%), un 85% tiene aún, algún grado de inmunodeficiencia con conteos de LTCD4 <500 cel/mL, esto es compatible con evidencia que apunta a una limitación en la recuperación celular e inmunitaria, bien sea por la vulnerabilidad y el proceso propio del envejecimiento o en muchos de los casos, por el diagnóstico tardío en donde se ha producido una exposición viral importante y un daño inmunológico difícilmente reversible(37).

Finalmente, si agrupamos la enfermedad cardiovascular y otros diagnósticos relacionados como lo son la dislipidemia, la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes, tendríamos que el 38.2% de los diagnósticos del estudio tienen que ver con el riesgo cardiovascular, lo cual, es consistente con otros estudios, donde los factores de riesgo cardiovascular en población que vive con VIH pueden ir hasta el 78%(35).

Todos los pacientes del estudio cumplieron con la definición de polifarmacia teniendo en cuenta que todos se encontraban con TAR de 3 o más medicamentos y mínimo 2 comedificaciones, con un promedio de 6 comedificaciones y cerca del 18% con más de 10 comedificaciones; esta información es consistente con informes previos como lo reportado por Lopes, et al., en Alemania, donde los pacientes tuvieron en promedio 7 comedificaciones, notando además que el número de comedificaciones incrementaba con la edad(24).

En el 66% de los pacientes del estudio se encontró algún grado de interacción, esto sin contar el número de posibles combinaciones que cada paciente pudo tener, pues algunos pacientes tuvieron hasta 6 interacciones posibles dentro de su esquema de tratamiento. Estos datos son similares a otro estudio publicado en pacientes hospitalizados realizado en Colombia, donde se encontró que el 85,7% de los pacientes tuvieron al menos una interacción con un promedio de 3,4 interacciones por paciente(38), un poco menor que nuestro estudio donde el promedio fue de 1,28, sin embargo es difícil realizar una comparación directa, teniendo en cuenta que los medicamentos utilizados en el contexto hospitalario pueden variar notablemente.

En términos generales la frecuencia de interacciones durante el periodo de estudio fue de 51.3%, es decir, que en más de la mitad de las combinaciones posibles entre comedificaciones y esquemas TAR, había algún grado de interacción, esto puede ser notablemente mayor de lo esperado, comparado con otros estudios, la frecuencia de interacciones independientemente de la gravedad o el riesgo, puede estar entre el 19.15% al 40%(25,39), esto bien, podría estar relacionado con los tipos de esquema de antirretrovirales utilizados en otros contextos a nivel mundial, en donde existe una mayor cantidad de pacientes que reciben esquemas basados en inhibidores de integrasa y que evitan el uso de potenciadores o efavirenz dentro de los esquemas de tratamiento de inicio(40,41).

En cuanto a la gravedad de las interacciones el presente estudio evidenció que el 29% de los pacientes tuvieron algún tipo de interacción tipo II o una interacción potencial que requiere algún tipo de intervención, lo cual es notablemente alto comparado con otros estudios donde la mayoría de las interacciones se presentan en el grupo de interacciones débiles o de tipo III(24). Uno de los esquemas más utilizados en países de altos ingresos es el esquema ABC/3TC/DTG seguido de TDF/FTC/EVG/COBI(40), si evaluáramos en nuestro estudio, estos dos esquemas y la proporción de interacciones de medicamentos presentadas, encontramos que sólo el 0.68% y el 1.36% respectivamente tuvieron algún grado de interacción, mientras que, los esquemas TDF/FTC/EFV y ABC/3TC/EFV que fueron los dos esquemas más formulados, tuvieron respectivamente el 24.49% y 9.75% de todas las interacciones y el esquema con mayor proporción de interacciones que fue AZT/3TC/LPV/r tuvo el 3.17% de todas las interacciones. En nuestro estudio los esquemas TAR implicados en la mayor cantidad de interacciones contienen efavirenz, nevirapina o están potenciados con ritonavir, encontrando similitudes con otros reportes que evidencian mayor cantidad de interacciones en esquemas que contienen efavirenz o potenciadores como ritonavir que con esquemas basados en integrasa(24,25,27,38).

La atorvastatina fue uno de los medicamentos de mayor formulación y que se asoció con mayor número de interacciones con diversos esquemas TAR después de Trimetoprim/Sulfametoxazol en términos de frecuencia, esto, es relevante si tenemos en cuenta que la dislipidemia es una de las comorbilidades más frecuentes dentro del estudio, algo similar a lo encontrado en la literatura, donde también es uno de los tratamientos más frecuentemente formulados, sin embargo, no es el principal ni el más

frecuente (36,42), por lo que no se descarta que pueda estar relacionado con una característica propia de la población colombiana, en la que podría haber una mayor frecuencia de este tipo de patología. Es importante resaltar que la mayor prevalencia de interacciones significativas de cualquier tipo la tuvo la levotiroxina, principalmente con interacciones tipo II, lo que se ve reflejado en alta posibilidad de interacción con inhibidores de proteasa y efavirenz, resaltando la necesidad de un seguimiento más estricto y, en muchos casos, el ajuste de la dosis (43). Por otro lado, el fluconazol, que fue el segundo con mayor prevalencia de interacciones de cualquier tipo, en su mayoría con interacciones tipo III por lo que tendría una baja significancia clínica en la mayoría de los pacientes pues únicamente se usaba de manera profiláctica.

Las comedificaciones clasificadas dentro del grupo antiinfeccioso fueron las de mayor formulación, esto fue dado principalmente por el TMP/SMX que en su mayoría, fue formulado para uso profiláctico y con interacciones débiles o tipo III con la mayoría de esquemas TAR, lo que podría disminuir su significancia clínica, por el contrario, aunque fue baja la frecuencia de interacciones tipo I en todo el estudio, podría ser más significativo clínicamente, que omeprazol y esomeprazol hayan sido algunos de los medicamentos que más presentaron este tipo de interacción de mayor riesgo y por lo tanto, debe considerarse las indicaciones y evitar el uso prolongado para evitar futuras complicaciones asociadas(44).

Este estudio podría tener algunas limitaciones como lo son, la población evaluada que representa un único centro de atención especializada para pacientes que viven con VIH, el uso de la herramienta Liverpool como el único método de medición de interacciones y la falta de evaluación de las consecuencias clínicas de las posibles interacciones presentadas que logísticamente era difícil de realizar en este tipo de metodología. Los hallazgos y resultados presentados se convierten en una herramienta inicial para conocer el contexto nacional y nos muestran la necesidad de realizar más estudios similares, multicéntricos y que contemplen la evaluación de los resultados clínicos de estas interacciones. Finalmente, este trabajo permite evidenciar de manera general, las posibles áreas de intervención y atención específica sobre la seguridad farmacoterapéutica que requiere esta población adulta mayor que se espera en algún momento pueda ser la mayoría de los pacientes con VIH.

12. CONCLUSIONES

Este es uno de los primeros estudios enfocado en la evaluación de las conductas terapéuticas y de prescripción de la población adulta mayor que vive con VIH en Colombia. La presencia de interacciones de medicamentos puede ser más frecuente que en otros estudios similares a nivel mundial, la polifarmacia fue evidente en todos los pacientes, resaltando, además, que la mayoría de las interacciones presentadas fueron aquellas categorizadas con un nivel de riesgo moderado (interacciones tipo II o que requieren intervención) lo cual, está relacionado con el tipo de esquemas de TAR que se utilizan actualmente según las guías de atención nacional. Las comorbilidades encontradas y su relación con las interacciones de medicamentos fueron similares a las

presentadas en otros trabajos, sin embargo, el presente estudio demuestra que sigue siendo un factor de interés principal la evaluación del riesgo cardiovascular y el control de sus factores de riesgo. Adicionalmente, se debe revisar la prescripción de ciertas combinaciones de esquemas TAR como lo son aquellos que contienen efavirenz o potenciadores como el ritonavir, con los cuales, se debe tener mayor precaución en esta población que irá creciendo progresivamente y que va a requerir una prescripción más personalizada evitando desenlaces negativos y un mal control viral o de sus comorbilidades asociadas.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. First report of AIDS [Internet]. Vol. 50, MMWR. 2001 [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5021a1.htm>
2. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. Vol. 11, Nature Reviews Microbiology. Nat Rev Microbiol; 2013. p. 877-83.
3. Greene WC. A history of AIDS: Looking back to see ahead. Eur J Immunol [Internet]. 1 de noviembre de 2007 [citado 27 de mayo de 2020];37(SUPPL. 1):S94-102. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/eji.200737441>
4. Merson MH. The HIV-AIDS pandemic at 25 - The global response [Internet]. Vol. 354, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2006 [citado 27 de mayo de 2020]. p. 2414-7. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp068074>
5. Sepkowitz KA. One disease, two epidemics - AIDS at 25 [Internet]. Vol. 354, New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 2006 [citado 27 de mayo de 2020]. p. 2411-4. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp068084>
6. Aberg JA. Aging and HIV infection: Focus on cardiovascular disease risk. Top Antivir Med. enero de 2019;27(4):102-5.
7. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV. 2016;3(11):e510-20.
8. Petersen M, Balzer L, Kwarsiima D, Sang N, Chamie G, Ayieko J, et al. Association of implementation of a universal testing and treatment intervention with HIV diagnosis, receipt of antiretroviral therapy, and viral suppression in east Africa. JAMA - J Am Med Assoc. 6 de junio de 2017;317(21):2196-206.
9. Negrodo E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, et al. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View [Internet]. Vol. 2017,

- BioMed Research International. 2017 [citado 2 de abril de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2017/5897298>
10. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. Vol. 8, *Clinical Interventions in Aging*. 2013. p. 749-63.
 11. Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating risks and deprescribing. *Am Fam Physician*. 1 de julio de 2019;100(1):32-8.
 12. E F-B, M R, B S, S B, Fanales-Belasio E, Raimondo M, et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: A brief overview. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita Ann Ist Super Sanita*; 2010 p. 5-14.
 13. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. Vol. 34, *Journal of Clinical Virology*. *J Clin Virol*; 2005. p. 233-44.
 14. Freed EO. HIV-1 assembly, release and maturation HHS Public Access. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(8):484-96.
 15. UNAIDS. UNAIDS fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic. *End Aids Epidemiol* [Internet]. 2020 [citado 18 de agosto de 2020];(July):8. Disponible en: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
 16. UNAIDS. Colombia | UNAIDS [Internet]. 2018 [citado 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/colombia>
 17. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Vol. 153, *Cell*. *Cell Press*; 2013. p. 1194.
 18. Dalzini A, Petrara MR, Ballin G, Zanchetta M, Giaquinto C, De Rossi A. Biological Aging and Immune Senescence in Children with Perinatally Acquired HIV. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 [citado 24 de agosto de 2020];2020. Disponible en: </pmc/articles/PMC7246406/?report=abstract>
 19. Wing EJ. HIV and aging [Internet]. Vol. 53, *International Journal of Infectious Diseases*. 2016 [citado 24 de agosto de 2020]. p. 61-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2016.10.004>
 20. Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, Lee EJ, Rufner KM, Palmer BE, et al. Association of functional impairment with inflammation and immune activation in HIV type 1-infected adults receiving effective antiretroviral therapy. *J Infect Dis* [Internet]. 2013;208(2):249-59. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/208/2/249/801446>
 21. Borges ÁH, O'Connor JL, Phillips AN, Rönsholt FF, Pett S, Vjecha MJ, et al. Factors Associated with Plasma IL-6 Levels during HIV Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 15 de agosto de 2015 [citado 24 de agosto de 2020];212(4):585-95. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/212/4/585/820220>

22. Nordell AD, McKenna M, Borges AH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD. Severity of cardiovascular disease outcomes among patients with hiv is related to markers of inflammation and coagulation. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 22 de mayo de 2014 [citado 24 de agosto de 2020];3(3). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.000844>
23. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother*. noviembre de 2013;47(11):1429-39.
24. Lopes S, O'Day K, Meyer K, Van Stiphout J, Puneekar Y, Radford M, et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 1 de marzo de 2020 [citado 4 de septiembre de 2020];29(3):270-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950545/>
25. Chen R, Chen J, Tang Q, Meng Z, Luo L, Zhang W, et al. Use of comedications and potential drug-drug interactions in people living with HIV in China. *J Infect Chemother* [Internet]. 1 de julio de 2020 [citado 4 de septiembre de 2020];26(7):722-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354599/>
26. Stader F, Decosterd L, Stoeckle M, Cavassini M, Battegay M, Saldanha SA, et al. Aging does not impact drug--drug interaction magnitudes with antiretrovirals. *AIDS* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 4 de septiembre de 2020];34(6):949-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32028327/>
27. Ruellan AL, Bourneau-Martin D, Joyau C, Secher S, Fialaire P, Hitoto H, et al. Assessment of drug–drug interaction in an elderly human immunodeficiency virus population: Comparison of 3 expert databases. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 [citado 4 de septiembre de 2020]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696528/>
28. Liverpool U of. Liverpool HIV Interactions [Internet]. [citado 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.hiv-druginteractions.org/mission>
29. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Michele Owen S, Whitmore S, Irene Hall H. Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014. *MMWR Recomm Reports* [Internet]. 2014 [citado 14 de diciembre de 2020];63(1). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm>
30. Dhar S, Seth J, Parikh D. Systemic side-effects of topical corticosteroids. En: *Indian Journal of Dermatology* [Internet]. Medknow Publications; 2014 [citado 8 de enero de 2021]. p. 460-4. Disponible en: </pmc/articles/PMC4171913/?report=abstract>
31. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: Polypharmacy [Internet]. Vol. 30, *Drugs and Aging*. Springer; 2013 [citado 8 de diciembre de 2020]. p. 613-28. Disponible en: </pmc/articles/PMC3715685/?report=abstract>

32. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González C V., Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedications reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Pharm* [Internet]. 2014 [citado 8 de diciembre de 2020];20(8):844-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25062078/>
33. Vigouroux C, Bastard JP, Capeau J. Emerging clinical issues related to management of multiorgan comorbidities and polypharmacy [Internet]. Vol. 9, *Current Opinion in HIV and AIDS*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014 [citado 8 de diciembre de 2020]. p. 371-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824887/>
34. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) among HIV Patients. *AIDS Patient Care STDS* [Internet]. 1 de enero de 2016 [citado 8 de diciembre de 2020];30(1):11-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26544766/>
35. Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, Martínez-Baz I, Rivero M, O'Leary A, et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016. *Postgrad Med* [Internet]. 3 de abril de 2018 [citado 4 de diciembre de 2020];130(3):317-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29486621/>
36. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: A cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 4 de diciembre de 2020];8(6). Disponible en: </pmc/articles/PMC6009456/?report=abstract>
37. Francis-Morris A, Mackie NE, Eliahoo J, Ramzan F, Fidler S, Pollock KM. Compromised CD4:CD8 ratio recovery in people living with HIV aged over 50 years: an observational study. *HIV Med* [Internet]. 1 de febrero de 2020 [citado 4 de diciembre de 2020];21(2):109-18. Disponible en: </pmc/articles/PMC7003811/?report=abstract>
38. Badillo CA, Barrera LK, Arias G, Tribiño GF, Gamboa ÓA, García JC, et al. Incidence of antiretroviral drug-related problems in the treatment of HIV among hospitalized patients in the Hospital Santa Clara, Bogota. *Biomedica* [Internet]. 2019 [citado 8 de diciembre de 2020];39(3):561-75. Disponible en: </pmc/articles/PMC7357364/?report=abstract>
39. 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* [Internet]. octubre de 2013 [citado 2 de septiembre de 2020];28(10):1302-10. Disponible en: </pmc/articles/PMC3785656/?report=abstract>
40. Alejos B, Suárez-García I, Bisbal O, Iribarren JA, Asensi V, Górgolas M, et al. Choice of the initial antiretroviral treatment for HIV-positive individuals in the era of integrase inhibitors. *PLoS One* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 30 de

noviembre de 2020];14(8). Disponible en:
[/pmc/articles/PMC6709901/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667674/)

41. Alejos B, Suarez-Garcia I, Rava M, Bautista-Hernandez A, Gutierrez F, Dalmau D, et al. Effectiveness and safety of first-line antiretroviral regimens in clinical practice: A multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 30 de noviembre de 2020];75(10):3004-14. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667674/>
42. Cañabate SF, Valín LO. Polypharmacy among HIV infected people aged 50 years or older. *Colomb Med* [Internet]. 2019 [citado 2 de septiembre de 2020];50(3):142-52. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7141145/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321078/)
43. Touzot M, Le Beller C, Touzot F, Louet AL Le, Piketty C. Dramatic interaction between levothyroxine and lopinavir/ritonavir in a HIV-infected patient [5] [Internet]. Vol. 20, *AIDS. AIDS*; 2006 [citado 12 de enero de 2021]. p. 1210-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16691080/>
44. Dharmarajan TS. The Use and Misuse of Proton Pump Inhibitors: An Opportunity for Deprescribing. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 10 de enero de 2021];22(1):15-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321078/>

14. ANEXOS

Tabla 9. Variables del estudio

VARIABLE	DESCRIPCIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES POSIBLES
Edad	Años cumplidos al momento de la consulta	Cuantitativa discreta	De razón	>50
Sexo	Sexo de la persona evaluada al nacimiento	Cualitativa	Nominal	Masculino, femenino
Afiliación al sistema de salud	Tipo de aseguramiento en salud dependiendo de la capacidad económica del afiliado	Cualitativa	Nominal	Contributivo, Subsidiado,
Escolaridad	Nivel educativo finalizado al momento del estudio	Cualitativa	Ordinal	Ninguna, primaria, secundaria, técnica o tecnológica, pregrado y posgrado
Estado civil	Situación en relación a su pareja actual	Cualitativa	Nominal	Soltero, casado, unión libre, separado, divorciado, desconocido
Orientación sexual	Tipo de atracción afectiva, romántica, sexual y psicológica con la que se siente identificado.	Cualitativa	Nominal	Homosexual, bisexual, heterosexual, otro
Estadio clínico	Estadios CDC 2014	Cualitativa	Ordinal	0, 1, 2, 3 o desconocido
Carga viral	Reporte el valor absoluto de la carga viral para VIH al momento del diagnóstico y actual*	Cuantitativa continua	De razón	Número entero

Conteo de CD4	Reporte el valor absoluto de los linfocitos T CD4 al diagnóstico y en el momento actual*	Cuantitativa continua	De razón	Número entero
Razón CD4/CD8	Reporte el valor de la razón de CD4/DC8 dx y en el momento Analizado mediante la aplicación Web Liverpool HIV Interactions - HIV Drug Interactions	Cuantitativa continua	Escala de Razón	Números no negativos
Riesgo de la interacción	Establecer la fecha del diagnóstico y cuantificar el tiempo transcurrido hasta la fecha actual	Cualitativa	Ordinal	No coadministrar (tipo I), interacción potencial (tipo II), Interacción débil (Tipo III), o no se espera interacción (Tipo IV)
Tiempo del diagnóstico	Establecer la fecha del inicio de la terapia antirretoviral y cuantificar el tiempo transcurrido hasta la fecha actual	Cuantitativa continua	De razón	≥ 0
Tiempo de terapia	Presencia de enfermedades concomitantes relacionadas o no con la infección por VIH	Cualitativa	Nominal	Dislipidemia, otras infecciones asociadas, enfermedad psiquiátrica, obesidad, enfermedad sistema nervioso, enfermedad urológica, hipertensión arterial, hipotiroidismo,
Comorbilidades				

				trastorno musculoesquelético, diabetes, enfermedad gastrointestinal, enfermedad cardiovascular, desnutrición, enfermedad ocular, osteoporosis, enfermedad pulmonar, neoplasia no VIH, enfermedad hepática, enfermedad renal crónica, neoplasia VIH u otras. Todas las combinaciones utilizadas. Para cada esquema se creará una variable dicotómica: 0 si no consume ese esquema, 1 si consume ese esquema
Tratamiento antirretroviral	Esquema de tratamiento recibido	Cualitativa	Nominal	Clasificados según grupo farmacológico y/o sistema orgánico de acción, definido mediante clasificación ATC. Para cada grupo farmacológico se creará una variable dicotómica: 0 si no consume medicamentos de ese grupo, 1 si consume medicamentos de ese grupo
Comedicación	Medicamentos de consumo regular, ocasional automedicados o prescritos por el profesional tratante	Cualitativa	Nominal	Se clasificarán según lo reportado
Uso de otras sustancias suplementarias	Fitoterapéuticos, suplementos nutricionales,	Cualitativa	Nominal	

Número de medicamentos formulados	homeopáticos entre otros Valor neto de todos los medicamentos formulados incluyendo los ARV	Cuantitativa discreta	De razón	>=0
--	---	-----------------------	----------	-----

Tabla 10. Cronograma del proyecto

PROCESO	FECHA DE INICIO	FECHA DE ENTREGA
PROCESO APROBACIÓN IPS/CEIACAC	6/2/2020	6/26/2020
PREPARACIÓN DEL PROTOCOLO PROCESO APROBACIÓN	5/1/2020	8/26/2020
PROTOCOLO UNIVERSIDAD DE LA SABANA	8/26/2020	9/11/2020
TABULACIÓN DE VARIABLES Y DATOS	9/11/2020	10/2/2020
ANÁLISIS DE DATOS	9/18/2020	10/9/2020
FINALIZACION DEL TEXTO	10/9/2020	11/28/2020
PRESENTACIÓN Y PUBLICACIÓN	13/01/2021	13/01/2020

Tabla 11. Presupuesto

PRESUPUESTO	VALOR
Personal	
TRASPORTES	20.000 COP
ALIMENTACIÓN	300.000 COP
MATERIALES	
Varios:	100.000 COP
INVESTIGADORES	
TIEMPOS ASESORES	100.000 COP/HORA
TIEMPO INVESTIGADOR PRINCIPAL	120.000 COP/HORA
Publicación	
COSTOS ASOCIADOS A LA PUBLICACIÓN DEL ARTÍCULO:	1'000.000 COP
TRADUCCIÓN OFICIAL DEL ARTÍCULO A INGLÉS	800.000 COP
Bibliografía	
SIN COSTO, LOS ARTÍCULOS SE OBTENDRÁN DE LAS BASES DE DATOS SUSCRITAS A LA UNIVERSIDAD Y SE TRAMITARÁ AQUELLOS QUE NO SE ENCUENTREN DISPONIBLES.	