

**How to cite this article/Cómo citar este artículo:**

- Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project. Farm Hosp. 2016;40(2):90-101.
- Jiménez Galán R, Montes Escalante IM, Morillo Verdugo R. Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR. Farm Hosp. 2016;40(2):90-101.



**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/castellano

## **Influence of pharmacotherapy complexity on compliance with the therapeutic objectives for HIV+ patients on antiretroviral treatment concomitant with therapy for dyslipidemia. INCOFAR Project**

### **Influencia de la complejidad farmacoterapéutica en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral y concomitante para la dislipemia. Proyecto INCOFAR**

Rocío Jiménez Galán<sup>1</sup>, Inés María Montes Escalante<sup>2</sup> and Ramón Morillo Verdugo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department. Hospital de Valme. <sup>2</sup>Unit of Pharmacy Supplies. Andalusian Health System.

**Abstract**

**Objectives:** To analyze the relationship between pharmacotherapeutical complexity and compliance of therapeutic objectives in HIV+ patients on antiretroviral treatment and concomitant dyslipidemia therapy.

**Materials and methods:** A retrospective observational study including HIV patients on stable antiretroviral treatment during the past 6 months, and dyslipidemia treatment between January and December, 2013. The complexity index was calculated with the tool developed by McDonald *et al.* Other variables analyzed were: age, gender, risk factor of HIV, smoking, alcoholism and drugs, psychiatric disorders, adherence to antiretroviral treatment and lipid lowering drugs, and clinical parameters (HIV viral load, CD4 count, plasma levels of total cholesterol, LDL, HDL, and triglycerides). In order to determine the predictive factors associated with the compliance of therapeutic objectives, univariate analysis was conducted through logistical regression, followed by a multivariate analysis.

**Results:** The study included 89 patients; 56.8% of them met the therapeutic objectives for dyslipidemia. The complexity index was significantly higher ( $p = 0.02$ ) in those patients who did not reach the objective values (median 51.8 vs. 38.9). Adherence to lipid lowering treatment was significantly associated with compliance of the therapeutic objectives established for dyslipidemia treatment. A 67.0% of patients met the objectives for their antiretroviral treatment; however, the com-

**Resumen**

**Objetivos:** Analizar la relación entre complejidad farmacoterapéutica y cumplimiento de los objetivos terapéuticos en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral activo y concomitante para la dislipemia.

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo. Se seleccionaron pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral estable durante los últimos 6 meses y tratamiento para la dislipemia entre enero-diciembre de 2013. Se calculó el índice de complejidad a través de la herramienta desarrollada por Mc Donald *et al.* Otras variables analizadas fueron: edad; sexo; factor de riesgo de adquisición del VIH; consumo de tabaco, alcohol y drogas; alteraciones psiquiátricas; adherencia al TAR y a fármacos hipolipemiantes y parámetros clínicos (carga viral VIH, recuento de CD4, niveles plasmáticos de colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos). Para determinar factores predictivos asociados con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos se realizó un análisis univariante mediante regresión logística y, posteriormente, un análisis multivariante.

**Resultados:** Se incluyeron 89 pacientes. El 56,8% cumplieron los objetivos terapéuticos para la dislipemia. El índice de complejidad fue significativamente mayor ( $p = 0,02$ ) en pacientes que no alcanzaron los valores objetivo (mediana de 51,8 vs 38,9). La adherencia al tratamiento hipolipemiente fue relacionada de forma significativa con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la dislipemia. El 67,0% cumplieron los objetivos para el TAR, sin

\* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 21 de septiembre de 2015; aceptado el 4 de noviembre de 2015.

DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.9932



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

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

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

plexity index was not significantly higher ( $p = 0.06$ ) in those patients who did not meet said objectives.

**Conclusions:** Pharmacotherapeutical complexity represents a key factor in terms of achieving health objectives in HIV+ patients on treatment for dyslipidemia.

#### KEYWORDS

HIV; Dyslipidemia; Pharmacotherapeutical complexity; Adherence

Farm Hosp. 2016;40(2):90-101

## Contribution to scientific literature

Comorbidities associated with HIV are currently requiring a global pharmacotherapeutical follow-up of these patients, not only focused on their antiretroviral medication, due to the chronification of this disease and the population aging, among other factors. One of the most prevalent comorbidities in this group of patients is dyslipidemia. On 2011, the last American Consensus was published, recommending that pharmacotherapeutical follow-up for patients should be prioritized according to the complexity indexes of treatment. There is one tool already available for this, developed by McDonald *et al*, which allows to calculate the complexity index for any type of treatment regimen. However, no study has used said approach in order to demonstrate the relationship between pharmacotherapeutical complexity and compliance of pharmacotherapeutical objectives in the HIV setting.

This study demonstrates the utility and relationship between the pharmacotherapeutical complexity of treatments prescribed and the compliance of therapeutic objectives established for HIV+ patients on dyslipidemia treatment. Our outcomes indicate that the majority of patients present an adequate control of their HIV; however, practically half of them are not meeting the therapeutic objectives for dyslipidemia; the probability for this is higher in those with a higher pharmacotherapeutical complexity index.

Understanding this aspect will allow specialists to select those patients who require a closer and more intensive pharmaceutical care.

## Introduction

High-activity antiretroviral treatment (ART) has reduced to a high extent the morbimortality caused by HIV infection, and turned it into a chronic disease<sup>1,2,3,4,5</sup>. This fact has changed significantly the current view of HIV as a disease, and the development of other comorbidities common to the rest of the overall population has acquired an increasingly higher importance.

In this sense, HIV+ patients present an increased cardiovascular risk compared to the overall population<sup>6</sup>. Some of the reasons leading to this increase are the metabolic alterations caused by the virus, as well as the dyslipidemia caused by some antiretroviral drugs<sup>7,8</sup>. The

embargo el índice de complejidad no fue significativamente mayor ( $p = 0,06$ ) en los pacientes que no cumplían objetivos.

**Conclusiones:** La complejidad farmacoterapéutica constituye un factor clave en la consecución de los objetivos de salud en pacientes VIH+ que reciben tratamiento para la dislipemia.

#### PALABRAS CLAVE

VIH; Dislipemia; Complejidad farmacoterapéutica; Adherencia

Farm Hosp. 2016;40(2):90-101

presence of these concomitant diseases varies according to the different populations analyzed. In the D:A:D cohort<sup>9</sup> there was a 33% prevalence of patients with hypertriglyceridemia and 22% with hypercholesterolemia. Similar outcomes were found in another recently published study, where there was a 35% prevalence of dyslipidemia<sup>10</sup>. However, in a study conducted in 2009 with HIV patients >70-year-old, there was a 54% prevalence of dyslipidemia<sup>11</sup>, a value significantly above those obtained in other studies.

Currently, ART simplification is already a reality for certain patient types. However, due to the individualized nature of the prescription of this type of drugs, there are many treatment regimens that continue being complex. And we must add to this fact the difficulty represented by the treatment of concomitant conditions, such as hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia, in terms of patients understanding their therapeutic regimens.

An optimal adherence to antiretroviral treatment, allowing to maintain its strict compliance, is essential in order to achieve the therapeutic objectives intended with this type of therapies: virological suppression and immunological recovery<sup>12</sup>. However, even though hospital pharmacists have focused a major part of their activity in HIV patient follow-up, the outcomes of the Andhalusida study<sup>13</sup> have demonstrated that lack of training and time are impairing the development of support measures for antiretroviral adherence.

According to the latest American Consensus on pharmaceutical practice<sup>14</sup>, pharmacotherapeutical follow-up of patients must be conducted based on therapy complexity criteria, as well as the severity of the disease and other comorbidities. On 2007, Martin *et al* published<sup>15</sup> an approximation to an Antiretroviral Complexity Index, which was the first step to determine the relationship between the complexity of antiretroviral treatments, adherence, and the clinical outcomes obtained. Among others, the following data were taken into account when preparing this index: dosing regimen, pharmaceutical formulation, storage conditions, or instructions on how to take the medication adequately. As stated in the publication by Martin *et al*.<sup>15</sup>, this index presents a series of limitations. Firstly, only retroviral medication is taken into account, it has not been developed or validated for the rest of the concomitant medication (moreover, the antire-

troviral armamentarium currently available is much more varied than the one existing back in 2007). Secondly, it must be explained how treatment complexity affects adherence, and to determine a cut-off point in the index to indicate which patients are at higher risk of lack of compliance due to their treatment complexity. Subsequently, Mc Donald *et al.*<sup>16</sup> developed a tool which allowed to calculate the complexity index for any type of regimen. However, there is still no knowledge about the impact of complexity on adherence and therapeutic success.

The objective of this study is to analyze the relationship between the pharmacotherapeutical complexity of the treatments prescribed and the compliance of therapeutic objectives established for HIV+ patients on dyslipidemia treatment (hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia).

## Materials and methods

An observational, single-centre, retrospective study, which included all patients who met the previously defined inclusion criteria between January and December, 2013. The study also included those >18-year-old patients on active antiretroviral treatment seen as outpatients in Pharmacy Care Units who had undergone a stable antiretroviral treatment without any modifications during the past 6 months. Additionally, patients should have a prescription by their HIV specialist or Primary Care physician for dyslipidemia treatment (hypercholesterolemia and/or hypertriglyceridemia): statins, fibrates, ezetimibe and/or resins.

All patients should have records for antiretroviral drug dispensed during the period studied (prepared by the Hospital Pharmacy Unit), and a record of prescribed drugs, through electronic prescription, targeted to the concomitant conditions studied (dyslipidemias), dispensed at retail pharmacies.

All those patients included in clinical trials during the period of this study were excluded.

In order to determine the relationship existing between pharmacotherapeutical complexity and the compliance of therapeutic objectives, for HIV infection we have defined it as: undetectable viral load, defined as a value <50 copies/ml, and a normalized level of CD4 lymphocytes (defined as CD4 > 200 cells/ $\mu$ L). For dyslipidemia treatment, it was defined as follows: in the case of hypercholesterolemia, the target LDL level was defined individually for each patient, based on their cardiovascular risk estimated through the SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) System. The following values were determined, based on cardiovascular risk<sup>17,18</sup>: very high risk: LDL < 70 mg/dL, high risk: LDL < 100 mg/dL, moderate risk: LDL < 130 mg/dl. For hypertriglyceridemia treatment, the target value of triglycerides was <150 mg/dl.

The following were collected as independent variables: age, gender, complexity index, risk factors of HIV,

use of drugs or alcohol, smoking, psychiatric condition, treatment compliance to ART (defined as an adherence rate superior or equal to 90%, according to dispensing records), adherence to lipid lowering treatment (defined as an adherence rate superior or equal to 80%<sup>19</sup>), and co-infection by HCV.

Complexity index determination was established by assigning a score to each patient, based on the complexity of their drug therapy. This was conducted through the web tool developed by the University of Colorado<sup>16</sup> available at: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>.

Patient selection and the assessment of therapeutic adherence regarding antiretroviral treatment were conducted through the Program for Outpatient Dispensing of the Hospital Pharmacy Unit. The identification of patients on treatment with any lipid lowering drug during this specific period, as well as the quantification of adherence to said treatments, was conducted using the Electronic Prescription Program of the Andalusian Health System (Diraya®).

Clinical and lab test data were collected from the electronic clinical records and lab test reviews.

For statistical analysis, quantitative variables were initially summed up with mean values and typical deviations, or, in case of asymmetrical distributions, with median values and percentiles (P25 and P75); and qualitative variables, with percentages.

In order to compare mean values of quantitative variables among sub-groups, the Student's t test was used for independent samples, or the Mann-Whitney non-parametric U Test in case of non-normal distributions. If any significant differences were observed, 95% Confidence Intervals were found for differences in mean (or median, if relevant) values. On the other hand, contingency tables were prepared and the Chi-Square Test was used in order to analyze the relationship between qualitative variables: or otherwise, the Monte Carlo Asymptotic Method and Exact Test. Table interpretation was conducted through corrected typified residues. Finally, and with the aim to find factors predicting poor compliance, a model of binary logistical regression was conducted after a previous univariate analysis, which identified those independent variables associated with not achieving pharmacotherapeutical objectives, which were then entered into the multivariate model for final selection (the criterion for inclusion of variables in the multivariate model was: those which presented a  $p < 0.25$  value in the univariate model).

Given that the objective of the study was to prepare a multivariate logistical regression model in order to identify independent variables to predict compliance with the specified pharmacotherapeutical objectives (yes/no), sample size was determined through Freeman's Rule  $10 \cdot (k+1)$ , where  $k$  is the number of potential predictor

variables. As there were 9 predictor variables, the size of the sample should be 100 patients, and accepting 20% losses, it should be 120 patients.

This study was approved by the Andalusian Ethics Committee of Biomedical Research.

## Results

Eighty-nine (89) patients were included in the study. The majority of patients were male (76.4%). Basal characteristics of patients are shown in Table 1. Regarding type of lipid lowering treatment prescribed, 86.5% of patients received treatment with a statin, 10.1% with fibrates, and 3.4% with combinations of statins and fibrates.

Out of these patients, 56.2% met the objectives established for dyslipidemia treatment. Table 2 shows a summary of the baseline characteristics of patients based on compliance or lack of compliance with therapeutic objectives. Demographic characteristics of patients,

way of infection, use of drugs or alcohol, presence of psychiatric condition, or HCV co-infection, were similar in both groups; no statistically significant differences were found. On the other hand, the median complexity index was significantly higher in those patients who did not meet therapeutic objectives (10.0 vs. 14.7  $p=0.027$ ). Likewise, the proportion of patients with adherence to lipid lowering treatment was significantly higher among patients who met the therapeutic objectives (40 vs. 19;  $p=0.020$ ).

On the other hand, the outcomes obtained from the multivariate analysis (Table 3) showed that both the complexity index and the adherence to lipid lowering treatment perform as independent predictive factors of compliance with those therapeutic objectives established for dyslipidemia treatment.

A 67.0% of patients met the objectives established for their antiretroviral treatment. The baseline characteristics of patients, based on compliance or lack of compliance with the objectives, were similar for the majority (Table 4). The mean complexity index was higher in those patients who did not meet the objectives; however, this difference did not reach statistical significance. Regarding adherence, 82% of patients had good adherence to treatment, and no statistically significant differences were found in the proportion of adherent patients who met the objectives and those who did not.

## Discussion

In this study, drug therapy complexity and adherence to lipid lowering treatment have been identified as factors predicting compliance with the therapeutic objectives established for dyslipidemia treatment in HIV+ patients on active ART. So far, the majority of studies conducted on HIV patients have focused exclusively on assessing adherence to ART, as well as on determining

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population

Variable	Frequency
Gender	
Male n (%)	68 (76.4)
Median age (RIQ)	50.04 (45.79-56.41)
Risk factor of infection	
- Sexual	47 (52.8)
- PDA	42 (47.2)
Use of drugs or alcohol n(%)	7 (7.9)
Smoking n(%)	20 (22.5)
Presence of psychiatric disorder n(%)	14 (15.7)
HCV co-infection n(%)	37 (41.6)

PDA: parenteral drug addiction; HCV: Hepatitis C virus.

**Table 2.** Univariate analysis of the factors associated with compliance with the therapeutic objectives determined for dyslipidemia treatment

Variable	Objectives met	Objectives not met	OR	p (95% CI)
Gender				
- Male n (%)	36 (72.0)	32 (81.6)	1.77	0.3 (0.6-4.8)
Median age (IQR)	50.0 (46.4; 55.9)	50.2 (45.4; 57.9)	1.0	0.9 (0.9-1.0)
Risk factor of HIV infection				
- Sexual n (%)	28 (56.0)	18 (47.4)	1.4	0.4 (0.6-3.2)
Use of alcohol or drugs n (%)	1 (2.6)	6 (12)	0.5	0.5 (0.6-4.7)
Smoking n (%)	9 (18.0)	11 (28.9)	1.1	0.8 (0.3-3.9)
Psychiatric condition n (%)	8 (16.0)	6 (15.8)	0.9	0.9 (0.3-3.1)
HIV/HCV co-infection n (%)	21 (42.0)	16 (42.1)	0.8	0.7 (0.3-2.3)
Median complexity index (IQR)	10 (6.7; 13.8)	14.7 (9.7; 18.5)	1.08	0.02 (1.0-1.2)
Adherence to lipid lowering treatment	40 (80)	19 (50)	2.8	0.02 (1.1- 7.0)

OR: Odd ratio; PDA: Parenteral Drug Addiction; IQR: Interquartile Range.

**Table 3.** Multivariate analysis of independent predictive factors for compliance of the therapeutic objectives determined for dyslipidemia treatment

Variable	OR	p (95% CI)
Complexity Index	1.1	0.007 (1.0-1.2)
Adherence to lipid lowering treatment	6.04	0.001 (2.0-17.6)

OR: Odd ratio.

**Table 4.** Univariate analysis of the factors associated with compliance of the therapeutic objectives for antiretroviral treatment

Variable	Objectives met	Objectives not met	OR	P (95% CI)
Gender				
Male n (%)	49 (71.6)	19 (90.0)	3.5	0.1 (0.7-16.9)
Median age (RIQ)	50.0 (46.4; 55.9)	50.2 (45.3; 57.8)	1.04	0.09 (0.99-1.08)
Risk factor of HIV infection PDA n (%)	30 (44.8)	11 (55.0)	1.5	0.4 (0.5-4.1)
Use of alcohol or drugs n (%)	6 (9.0)	1 (5.0)	0.53	0.57 (0.06-4.7)
Smoking n (%)	15 (22.4)	4 (20.0)	0.86	0.82 (0.25-2.9)
Presence of psychiatric disorder n (%)	12 (17.9)	2 (10.0)	0.5	0.4 (0.1-2.4)
Co-infection with HVC n (%)	28 (41.8)	9 (45.0)	1.1	0.79 (0.42-5.1)
Median complexity index n (RIQ)	10.0 (6.75;13.8)	14.7 (9.7;18.5)	1.07	0.06 (0.9-1.15)
Adherence to antiretroviral therapy n (%)	57 (85.1)	16 (80.0)	1.4	0.59 (0.39-5.1)

the factors associated with ART success. However, the disease chronification, and the gradual increase in the number of patients who present other chronic comorbidities, leads to the need to acquire a more general view, and to conduct pharmacotherapeutical follow-up for each one of the chronic conditions presented by patients, rather than to focus exclusively on antiretroviral medication.

On one hand, polypharmacy, typically defined as the use of 5 or more medications<sup>20</sup>, has been associated with a higher risk of lack of adherence in the overall population<sup>21,22,23</sup>, and is currently considered one of the greatest challenges in pharmacotherapeutical follow-up for HIV+ patients, at the same level as population aging<sup>24,25</sup>. Though this has been less studied in HIV+ patients, polypharmacy has been recently associated with a lower adherence to ARTs<sup>26</sup>. However, the term polypharmacy refers exclusively to the number of different medications taken by the patient. On the contrary, the concept of therapeutic complexity is more accurate, and currently we already have tools which allow us to determine objectively a numeric value<sup>27,28</sup>. Although it has been identified<sup>26</sup> that therapeutic regimen complexity has a significant impact on adherence to ART, we continued further in our study, and determined the influence of complexity upon HIV control, and did not find any statistically significant differences; however, we must point out that therapeutic complexity tends to be higher in those patients with no HIV control. At the same time, adherence was not associated with adequate HIV con-

trol either. Maybe the reason for these outcomes could be that the majority of patients presented an adequate HIV control.

On the contrary, almost half of patients did not present an adequate control of their dyslipidemia. These outcomes differ from the ones found in other study conducted also with HIV patients<sup>10</sup>, where 75% of patients treated with lipid lowering drugs met their therapeutic objectives. However, we must state that these objectives were not as strict as the ones used in our study, and this could justify the difference found. Regarding its influence on dyslipidemia control, we found that the complexity index was significantly higher in those who did not meet the objectives for the treatment of this condition. No studies have determined so far the influence of therapy complexity upon the therapeutic success of the lipid lowering therapy, either in HIV patients or in the overall population.

Adherence to lipid lowering treatment was also another factor predicting therapeutic success<sup>29</sup>. The adherence rate for lipid lowering treatment is similar to the outcomes of a meta-analysis conducted in non-HIV population, where the mean adherence was 46%. On the other hand, even though in our study we have not determined if there is any relationship between complexity and adherence to lipid lowering treatment, there are published articles where complexity was associated with a lower adherence to this type of drugs<sup>30,31</sup>. However, one of the main aspects determining the potential comparison of the outcomes found in different studies is the

heterogeneity in the manner of evaluating therapeutic complexity.

All these outcomes and their analysis suggest the need to conduct a closer pharmacotherapeutical follow-up of all the concomitant medication used by the patient, and not only of the ART. Moreover, the complexity index is identified in our study as a key factor in the success of the lipid lowering therapy; therefore, its calculation can represent an essential tool in the pharmacotherapeutical follow-up of patients, in order to stratify them and thus offer the level of pharmaceutical care adequate to their individual needs.

One of the main limitations of this study is its retrospective and single-centre design. Lack of data for some patients led to their exclusion from the study, and to not completing the sample size defined according to Freeman's Rule. However, despite this, the statistical tests applied in multivariate analysis allowed to determine the validity of statistical analysis with the population included in the study (the Hosmer-Lemeshow Test ( $p=0.435$ ) indicates that the outcomes are valid and reliable). On the other hand, some factors which might have an influence in achieving the therapeutic objectives for dyslipidemia were not taken into account, such as diet or the specific effect of some antiretrovirals on this comorbidity; moreover, there was no analysis of the rest of the medication, other than that targeted at the treatment of dyslipidemia or HIV, which also have an impact on pharmacotherapeutical complexity. Finally, adherence could only be determined through dispensing records, given the study design.

Our results suggest the need to develop future lines of research, with the aim to further understand the cut-off points, within the pharmacotherapeutical complexity index, which delimit therapeutic success and failure. It is also important to determine which factor or factors could be useful at the time of selecting those patients who will require a more complex and intensive pharmaceutical care.

Summing up, while the majority of patients present an adequate HIV control, practically half of HIV+ patients are not meeting the therapeutic objectives for dyslipidemia, particularly those with a higher pharmacotherapeutical complexity index.

## Bibliography

1. D' Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):416–23.
2. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JAC, Hernández-Díaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jan 2;24(1):123–37.
3. Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 Aug 30;366(9483):378–84.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):293–9.
5. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Aug 15;47(4):542–53.
6. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198–210.
7. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):e29–35.
8. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2010 Oct;17(5):491–501.
9. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d' Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):1993–2003.
10. Myerson M, Poltavskiy E, Armstrong EJ, Kim S, Sharp V, Bang H. Prevalence, Treatment, and Control of Dyslipidemia and Hypertension in 4278 HIV Outpatients: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Aug;66(4):370–7.
11. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A, et al. HIV-1 infection in subjects older than 70: a multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain. *Curr HIV Res*. 2009 Nov;7(6):597–600.
12. gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
13. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. [Multidisciplinary perspective on support for antiretroviral therapy adherence in Andalusia. Andalusida study]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. 2012 Oct;36(5):410–23.
14. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011 Jun 15;68(12):1148–52.
15. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Aug 15;45(5):535–44.
16. 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 JAMIA*. 2013 May 1;20(3):499–505.
17. Microsoft Word - docAlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014 - gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>
18. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Dec;64(12):1168.e1–1168.e60.
19. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2940–8.
20. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013 Aug;30(8):613–28.

21. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Feb;9(1):11–23.
22. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):173–86.
23. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):287–300.
24. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2011 Apr;12(2):71–8.
25. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749–63.
26. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, 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.
27. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):826–35.
28. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun 17;48(9):1129–37.
29. Rettig SM, Wood Y, Hirsch JD. Medication regimen complexity in patients with uncontrolled hypertension and/or diabetes. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2013 Aug;53(4):427–31.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011 May 9;171(9):814–22.
31. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):918–29.

## Aportación a la literatura científica

En la actualidad, las comorbilidades asociadas al VIH, debidas entre otros factores a la cronificación de esta enfermedad y al envejecimiento de la población, requiere cada vez más, que el seguimiento farmacoterapéutico a estos pacientes sea global, no centrado únicamente en la medicación antirretroviral. De entre estas comorbilidades, una de las más prevalentes en este grupo de pacientes es la dislipemia. En el año 2011 se publicó el último consenso americano en el que se recomienda que el seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes debe priorizarse según los índices de complejidad del tratamiento. En este sentido, ya existe una herramienta, desarrollada por McDonald et al, que permite calcular el índice de complejidad para cualquier tipo de régimen. Sin embargo, ningún estudio ha utilizado dicho enfoque para demostrar la relación entre la complejidad de la farmacoterapia y el cumplimiento de objetivos farmacoterapéuticos en el ámbito del VIH.

Este estudio demuestra la utilidad y relación entre la complejidad farmacoterapéutica de los tratamientos prescritos y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en pacientes VIH+ en el tratamiento de la dislipemia. Nuestros resultados indican que la mayoría de los pacientes presentan un adecuado control del VIH, sin embargo, prácticamente la mitad de los mismos no cumplen objetivos terapéuticos de la dislipemia, siendo los que tienen un índice de complejidad farmacoterapéutica más elevado en los que ocurre con mayor probabilidad.

El conocimiento de este aspecto, permitirá a los especialistas seleccionar aquellos pacientes sobre los que debe llevarse a cabo una atención farmacéutica más estrecha e intensiva.

## Introducción

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TAR) ha reducido extraordinariamente la mortalidad y mor-

bilidad de la infección por VIH, convirtiéndola en una enfermedad crónica<sup>1,2,3,4,5</sup>. Este hecho ha cambiado sustancialmente la visión actual del VIH como enfermedad, teniendo un peso cada vez más elevado la aparición de otras comorbilidades comunes al resto de la población general.

En este sentido, los pacientes VIH+ presentan un riesgo cardiovascular incrementado respecto a la población general<sup>6</sup>. Entre los motivos que llevan a este incremento se encuentran las alteraciones metabólicas producidas por el propio virus, así como la dislipemia producida por algunos fármacos antirretrovirales<sup>7,8</sup>. La presencia de estas enfermedades concomitantes es variable según diferentes poblaciones analizadas. En la cohorte D:A:D<sup>9</sup> se obtuvieron prevalencias del 33% de pacientes con hipertrigliceridemias y del 22% con hipercolesterolemia. Similares resultados se encontraron en otro estudio recientemente publicado, en el que la prevalencia de dislipemia fue del 35%<sup>10</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado en 2009 en pacientes VIH mayores de 70 años, la prevalencia de dislipemia fue del 54%<sup>11</sup>, valores muy superiores a los obtenidos en otros trabajos.

Actualmente la simplificación del TAR es ya una realidad en determinados tipos de pacientes. Sin embargo, debido a la propia naturaleza individualizada de la prescripción de este tipo de fármacos, existen muchos regímenes que aún continúan siendo complejos. A este hecho hay que sumarle la dificultad que supone el tratamiento de enfermedades concomitantes como son la hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia a la comprensión de los esquemas terapéuticos por parte de los pacientes.

Una óptima adherencia al tratamiento antirretroviral, que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo, es fundamental para alcanzar los objetivos terapéuticos que se persiguen con este tipo de terapias: supresión virológica y recuperación inmunológica<sup>12</sup>. Sin embargo, a pesar de que el farmacéutico de hospital ha

centrado gran parte de su actividad en el seguimiento del paciente con VIH, los resultados del estudio Andhalusida<sup>13</sup> demostraron que la falta de formación y de tiempo dificulta el desarrollo de las medidas de apoyo a la adherencia antirretroviral.

Según el último consenso americano sobre práctica farmacéutica<sup>14</sup>, el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes debe realizarse en base a criterios de la complejidad de la terapia, además de la severidad de la enfermedad y otras comorbilidades. Martin et al. publicaron en 2007<sup>15</sup> una aproximación a un Índice de Complejidad Antirretroviral, que fue el primer paso para establecer qué relación existe entre la complejidad de los regímenes antirretrovirales, la adherencia y los resultados clínicos obtenidos. En la elaboración de este índice se tuvieron en cuenta datos sobre la pauta posológica, forma farmacéutica, condiciones de conservación o instrucciones sobre la correcta toma de la medicación entre otros. Tal y como recoge la publicación de Martin et al.<sup>15</sup>, este índice tiene una serie de limitaciones. En primer lugar sólo tiene en cuenta la medicación antirretroviral, no ha sido desarrollado ni validado para el resto de la medicación concomitante (a este hecho hay que sumarle que el arsenal terapéutico antirretroviral disponible actualmente es mucho más variado respecto al que había en el 2007). En segundo lugar, se debe dilucidar cómo afecta la complejidad del tratamiento a la adherencia del mismo y establecer un límite en el índice que nos indique qué pacientes están en mayor riesgo de incumplimiento por la complejidad de su tratamiento. Posteriormente, Mc Donald et al.<sup>16</sup> desarrollaron una herramienta que permitía calcular el índice de complejidad para cualquier tipo de régimen. Sin embargo, continuamos sin conocer el impacto de la complejidad en la adherencia y éxito terapéutico.

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre la complejidad farmacoterapéutica de los tratamientos prescritos y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en pacientes VIH+ en el tratamiento de la dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia).

## Material y métodos

Estudio observacional, unicéntrico, retrospectivo. Se seleccionaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente definidos entre Enero-Diciembre 2013, incluyendo pacientes mayores de 18 años en tratamiento antirretroviral activo atendidos en consultas externas de Atención Farmacéutica que hubieran tenido tratamiento antirretroviral estable y sin modificaciones en los últimos 6 meses. Adicionalmente debían tener prescrito, por su médico especialista en infección por VIH o médico de atención primaria, tratamiento para la dislipemia (hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia): estatinas, fibratos, ezetimiba y/o resinas.

Todos los pacientes tenían que disponer de registros de dispensación de fármacos antirretrovirales durante el

periodo de estudio (realizados en el servicio de farmacia del centro hospitalario) y registro de fármacos prescritos, a través de receta electrónica, destinados para las patologías concomitantes de estudio (dislipemias) realizadas en oficinas de farmacia.

Se excluyeron a todos aquellos pacientes incluidos en ensayos clínicos durante el periodo de estudio.

Para determinar la relación existente entre la complejidad farmacoterapéutica y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos definimos ésta como: carga viral indetectable definida como un valor <50 copias/ml y nivel normalizado de linfocitos CD4 (definido como CD4 > 200 cel/ $\mu$ L), para la infección por VIH. Para el tratamiento de la dislipemia se definió de la siguiente manera: en el caso de la hipercolesterolemia, el nivel LDL objetivo fue definido individualmente para cada paciente en función del riesgo cardiovascular estimado a través del sistema SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation). Se establecieron los siguientes valores, en función del riesgo cardiovascular<sup>17,18</sup>: riesgo muy alto: LDL < 70 mg/dL, riesgo alto: LDL < 100 mg/dL, riesgo moderado: LDL < 130 mg/dl. Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, el valor objetivo de triglicéridos fue <150 mg/dl.

Como variables independientes se recogieron la edad, sexo, Índice de complejidad, factor de riesgo de adquisición VIH, consumo de drogas o alcohol, fumador, enfermedad psiquiátrica, adherencia terapéutica al TAR (definida como un porcentaje de adherencia mayor o igual al 90% según registros de dispensación), adherencia al tratamiento hipolipemiente (definida como un porcentaje de adherencia mayor o igual al 80%<sup>19</sup> y presencia de coinfección por VHC.

La determinación del índice de complejidad se estableció indicando una puntuación a cada paciente en función de la complejidad de su farmacoterapia. Esto se realizó mediante la herramienta web desarrollada por la Universidad de Colorado<sup>16</sup> disponible en: <http://www.ucdenver.edu/academics/colleges/pharmacy/Research/researchareas/Pages/researchareas.aspx>.

La selección de pacientes y la valoración de la adherencia terapéutica respecto al tratamiento antirretroviral, se realizó a través del programa de dispensación a pacientes externos del servicio de farmacia. La identificación de los pacientes en tratamiento con algún fármaco hipolipemiente en el período establecido, así como la cuantificación de la adherencia al mismo, se realizó a través del programa de receta electrónica del Servicio Andaluz de Salud (Diraya®).

Los datos clínicos y analíticos se recogieron a partir de la historia clínica electrónica y la revisión de analíticas.

Para llevar a cabo el análisis estadístico, en primer lugar las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas o, en caso de distribuciones asimétricas, con medianas y percentiles (P25 y P75) y las variables cualitativas con porcentajes.

Para realizar comparaciones de medias de variables cuantitativas entre subgrupos se aplicó la prueba t de



Student para muestras independientes o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney en caso de distribuciones no normales. Si se obtuvieron diferencias significativas, se hallaron intervalos de confianza al 95% para diferencias de medias (o medianas en su caso). Por otro lado, para analizar las relaciones entre variables cualitativas se realizaron tablas de contingencia y se utilizó la prueba Chi-Cuadrado o bien, los métodos no asintóticos de Montecarlo y prueba Exacta. La interpretación de las tablas se efectuó mediante los residuos tipificados corregidos. Por último, y con el objetivo de encontrar factores pronósticos de mal cumplimiento, se realizó un modelo de regresión logística binaria tras un análisis univariante previo, el cuál identificó las variables independientes relacionadas con no alcanzar objetivos farmacoterapéuticos que fueron introducidas en el modelo multivariante para la selección final (el criterio de inclusión de variables en el multivariante fue aquellas que en el univariante presentasen un valor  $p < 0,25$ ).

Dado que la finalidad del estudio era realizar un modelo multivariante de regresión logística con el objeto de identificar variables independientes predictoras de cumplimiento de los objetivos farmacoterapéuticos marcados (sí/ no), el tamaño muestral fue determinado con la regla de Freeman,  $10 \cdot (k+1)$ , donde k es el número de posibles variables predictoras. Como las variables predictoras eran 9, el tamaño muestral debería ser de 100 pacientes y si asumimos un 20% de pérdidas, sería de 120 pacientes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la investigación biomédica de Andalucía.

## Resultados

Un total de 89 pacientes fueron incluidos en el estudio. La mayoría de los pacientes fueron hombres (76,4%). Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. En cuanto al tipo de tratamiento hipolipemiente prescrito, el 86,5% de los pacientes recibían tratamiento con una estatina, el 10,1% con fibratos y el 3,4% con combinaciones de estatinas y fibratos.

El 56,2% de los pacientes cumplieron con los objetivos establecidos para el tratamiento de la dislipemia. En la tabla 2 se resumen las características basales de los pacientes en función del cumplimiento o no de los objetivos terapéuticos. Las características demográficas de los pacientes, vía de transmisión, consumo de drogas o alcohol, la presencia de enfermedad psiquiátrica o la coinfección por el VHC fueron similares en ambos grupos, no detectándose diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, la mediana del índice de complejidad, fue significativamente mayor en los pacientes que no cumplieron los objetivos terapéuticos (10,0 vs 14,7  $p=0,027$ ). Del mismo modo, el porcentaje de pacientes adherentes al tratamiento hipolipemiente fue significati-

**Tabla 1.** Características basales de la población de estudio

Variable	Frecuencia
Sexo	
Hombre n (%)	68 (76,4)
Edad mediana (RIQ)	50,04 (45,79-56,41)
Factor riesgo de transmisión	
- Sexual	47 (52,8)
- ADVP	42 (47,2)
Consumo de drogas o alcohol n (%)	7 (7,9)
Consumo de tabaco n (%)	20 (22,5)
Presencia de trastorno psiquiátrico n (%)	14 (15,7)
Coinfección VHC n (%)	37 (41,6)

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; VHC: virus de la hepatitis C.

vamente mayor en los pacientes que cumplían objetivos terapéuticos (40 vs 19;  $p=0,020$ ).

Por otro lado, los resultados obtenidos del análisis multivariante (tabla 3) mostraron que tanto el índice de complejidad como la adherencia al tratamiento hipolipemiente se comportan como factores predictivos independientes del cumplimiento de objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la dislipemia.

El 67,0% de los pacientes cumplieron los objetivos establecidos para el tratamiento antirretroviral. Las características basales de los pacientes en función del cumplimiento o no de los objetivos fueron similares para la mayoría en función del cumplimiento o no de objetivos (tabla 4). El índice de complejidad medio fue superior en los pacientes que no cumplieron objetivos, sin embargo esta diferencia no alcanzó la significación estadística. En cuanto a la adherencia, el 82% de los pacientes fueron adherentes y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes adherentes que cumplían objetivos y los que no.

## Discusión

En este estudio, la complejidad de la farmacoterapia y la adherencia al tratamiento hipolipemiente han sido identificados como factores predictivos del cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos para el tratamiento de la dislipemia en pacientes VIH+ en TAR activo. Hasta ahora, la mayoría de los estudios realizados en pacientes VIH se han centrado de forma exclusiva en evaluar la adherencia al TAR, así como determinar factores asociados con el éxito del mismo. Sin embargo, la cronificación de la enfermedad y el incremento paulatino en el número de pacientes que presentan otras comorbilidades crónicas plantea la necesidad de adquirir una visión más global y hacer un seguimiento farmacoterapéutico de cada una de las patologías crónicas que éstos presenten y no centrarse exclusivamente en la medicación antirretroviral.

**Tabla 2.** Análisis univariante de los factores asociados con el cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en el tratamiento de la dislipemia

Variable	Objectives met	Objectives not met	OR	p (95% CI)
Sexo				
- Hombre n(%)	36 (72,0)	32 (81,6)	1,77	0,3 (0,6-4,8)
Edad mediana (IQR)	50,0 (46,4; 55,9)	50,2 (45,4; 57,9)	1,0	0,9 (0,9-1,0)
Factor riesgo adquisición VIH				
- Sexual n (%)	28 (56,0)	18 (47,4)	1,4	0,4 (0,6-3,2)
Consumo de alcohol o drogas n (%)	1 (2,6)	6 (12)	0,5	0,5 (0,6-4,7)
Consumo de tabaco n (%)	9 (18,0)	11 (28,9)	1,1	0,8 (0,3-3,9)
Enfermedad psiquiátrica n (%)	8 (16,0)	6 (15,8)	0,9	0,9 (0,3-3,1)
Coinfección VIH/VHC n (%)	21 (42,0)	16 (42,1)	0,8	0,7 (0,3-2,3)
Índice de complejidad mediana (IQR)	10 (6,7; 13,8)	14,7 (9,7; 18,5)	1,08	0,02 (1,0-1,2)
Adherencia al tratamiento hipolipemiente	40 (80)	19 (50)	2,8	0,02 (1,1- 7,0)

OR: Odd ratio; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; IQR:Rango intercuartílico.

**Tabla 3.** Análisis multivariante de factores predictivos independientes del cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos en el tratamiento de la dislipemia

Variable	OR	p (IC 95%)
Índice de complejidad	1,1	0,007 (1,0-1,2)
Adherencia tratamiento hipolipemiente	6,04	0,001 (2,0-17,6)

OR: Odd ratio.

**Tabla 4.** Univariate analysis of the factors associated with compliance of the therapeutic objectives for antiretroviral treatment

Variable	Cumple objetivos	No cumple objetivos	OR	p( IC 95%)
Gender				
Hombre n (%)	49 (71,6)	19 (90,0)	3,5	0,1 (0,7-16,9)
Edad mediana (RIQ)	50,0 (46,4; 55,9)	50,2 (45,3; 57,8)	1,04	0,09 (0,99-1,08)
Factor riesgo adquisición VIH ADVP n (%)				
Consumo de alcohol o drogas n (%)	6 (9,0)	1 (5,0)	0,53	0,57 (0,06-4,7)
Consumo de tabaco n (%)	15 (22,4)	4 (20,0)	0,86	0,82 (0,25-2,9)
Presencia de trastorno psiquiátrica n (%)	12 (17,9)	2 (10,0)	0,5	0,4 (0,1-2,4)
Coinfección por el VHC n (%)	28 (41,8)	9 (45,0)	1,1	0,79 (0,42-5,1)
Índice de complejidad mediana (RIQ)	10,0 (6,75;13,8)	14,7 (9,7;18,5)	1,07	0,06 (0,9-1,15)
Adherencia terapia antirretroviral n (%)	57 (85,1)	16 (80,0)	1,4	0,59 (0,39-5,1)

Por un lado, la polifarmacia considerada comúnmente como la toma de 5 o más medicamentos<sup>20</sup> ha sido asociada con un mayor riesgo de no adherencia en la población general<sup>21,22,23</sup> siendo considerada, actualmente, uno de los mayores retos en el seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes VIH+, en paralelo al envejecimiento de la población<sup>24,25</sup>. Aunque en pacientes VIH+ ha sido menos estudiada, recientemente la polifarmacia ha sido asociada con una menor adherencia al TAR<sup>26</sup>. Sin embargo, el término polifarmacia hace referencia de forma exclusiva al número de medicamentos distintos

que toma el paciente. Por el contrario, el concepto de complejidad terapéutica es más preciso y, actualmente, ya disponemos de herramientas que nos permiten establecer de forma objetiva un valor numérico<sup>27,28</sup>. Aunque se ha identificado<sup>26</sup> que la complejidad del régimen terapéutico afecta de forma significativa a la adherencia al TAR, en nuestro estudio, fuimos más allá y determinamos la influencia de la complejidad en el control del VIH, no encontrando diferencias estadísticamente significativas; no obstante, debemos señalar que la complejidad terapéutica tiende a ser superior en los pacientes que no

presentaban control del VIH. Tampoco la adherencia fue asociada con el adecuado control del VIH. Quizás estos resultados pueden ser debidos a que la mayoría de los pacientes presentan un control adecuado del VIH.

Por el contrario, casi la mitad de los pacientes no presentaban un control adecuado de la dislipemia. Estos resultados difieren con los encontrados en otro estudio realizado también en pacientes VIH<sup>10</sup>, donde el 75% de los pacientes tratados con hipolipemiantes cumplían objetivos terapéuticos, aunque hay que reseñar que éstos fueron más laxos que los empleados en nuestro estudio y debido a esto se puede justificar la diferencia hallada. En cuanto a su influencia en el control de la dislipemia, encontramos que el índice de complejidad sí fue significativamente mayor en aquellos que no cumplían objetivos para el tratamiento de esta patología. En la actualidad no hay estudios que hayan determinado la influencia de la complejidad de la terapia en el éxito terapéutico de la terapia hipolipemiente ni en pacientes VIH ni tampoco en población general.

También la adherencia al tratamiento hipolipemiente fue otro de los factores predictivos del éxito terapéutico<sup>29</sup>. La tasa de adherencia al tratamiento hipolipemiente es similar a los resultados de un metaanálisis realizado en población no VIH donde la adherencia media fue del 46%. Por otro lado, aunque en nuestro estudio no determinamos si existe relación entre la complejidad y la adherencia al tratamiento hipolipemiente, existen trabajos publicados donde la complejidad fue asociada con una menor adherencia a este tipo de fármacos<sup>30,31</sup>. Sin embargo, uno de los principales aspectos que condicionan la posible comparación de los resultados encontrados en distintos estudios es la heterogeneidad en la forma de evaluar la complejidad terapéutica.

Todos estos resultados y su análisis sugieren la necesidad de realizar un seguimiento farmacoterapéutico más estrecho de toda la medicación concomitante que presenta el paciente y no solo del TAR. Además en nuestro estudio el índice de complejidad es identificado como un factor clave en el éxito de la terapia hipolipemiente, por lo que el cálculo del mismo puede constituir una herramienta esencial en el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes para poder estratificarlos y ofrecer así el nivel de atención farmacéutica adecuado a las necesidades individuales de los mismos.

En cuanto a las limitaciones del estudio, una de las principales se debe al diseño retrospectivo y unicéntrico del estudio. La ausencia de datos en algunos pacientes llevó a la exclusión de los mismos del estudio, y a no completar el tamaño muestral definido según la regla de Freeman. No obstante, a pesar de ello, los test estadísticos aplicados en el análisis multivariante, permitieron establecer la validez del análisis estadístico con la población incluida en el estudio (la prueba de Hosmer y Lemeshow ( $p=0,435$ ) indica que los resultados son válidos y fiables). Por otro lado, no se tuvieron en cuenta factores que pue-

den influir en la consecución de objetivos terapéuticos respecto a la dislipemia como la dieta o el efecto concreto de algunos fármacos antirretrovirales frente a esta comorbilidad; así como tampoco se analizó el resto de medicación, distinta a la dirigida al tratamiento de la dislipemia o el VIH, que también influyen en la complejidad farmacoterapéutica. Finalmente, la determinación de la adherencia sólo pudo realizarse a través de los registros de dispensación debido al diseño del estudio.

A la luz de nuestros resultados, se sugiere la necesidad de desarrollar futuras líneas de investigación con el objetivo de conocer y profundizar, dentro del índice de complejidad farmacoterapéutico, cuáles son los puntos de corte que delimitan el éxito y el fracaso terapéutico. Igualmente es importante determinar qué factor o factores podrían ser útiles a la hora de seleccionar qué pacientes van a necesitar una atención farmacéutica más compleja e intensiva.

En conclusión, mientras que la mayoría de los pacientes presentan un adecuado control del VIH, prácticamente la mitad de los pacientes VIH+, no cumplen objetivos terapéuticos de la dislipemia, especialmente aquellos con un índice de complejidad farmacoterapéutica más elevado.

## Bibliografía

1. D' Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):416-23.
2. HIV-CAUSAL Collaboration, Ray M, Logan R, Sterne JAC, Hernández-Díaz S, Robins JM, et al. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIV-infected individuals. *AIDS Lond Engl*. 2010 Jan 2;24(1):123-37.
3. Sterne JAC, Hernán MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*. 2005 Aug 30;366(9483):378-84.
4. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.
5. Effros RB, Fletcher CV, Gebo K, Halter JB, Hazzard WR, Horne FM, et al. Aging and infectious diseases: workshop on HIV infection and aging: what is known and future research directions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Aug 15;47(4):542-53.
6. Grinspoon SK, Grunfeld C, Kotler DP, Currier JS, Lundgren JD, Dubé MP, et al. State of the science conference: Initiative to decrease cardiovascular risk and increase quality of care for patients living with HIV/AIDS: executive summary. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):198-210.
7. Currier JS, Lundgren JD, Carr A, Klein D, Sabin CA, Sax PE, et al. Epidemiological evidence for cardiovascular disease in HIV-infected patients and relationship to highly active antiretroviral therapy. *Circulation*. 2008 Jul 8;118(2):e29-35.
8. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S, et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol*. 2010 Oct;17(5):491-501.

9. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d' Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):1993–2003.
10. Myerson M, Poltavskiy E, Armstrong EJ, Kim S, Sharp V, Bang H. Prevalence, Treatment, and Control of Dyslipidemia and Hypertension in 4278 HIV Outpatients: JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr. 2014 Aug;66(4):370–7.
11. Mothe B, Perez I, Domingo P, Podzamczar D, Ribera E, Curran A, et al. HIV-1 infection in subjects older than 70: a multicenter cross-sectional assessment in Catalonia, Spain. *Curr HIV Res*. 2009 Nov;7(6):597–600.
12. gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>
13. Morillo Verdugo R, Jiménez Galán R, Almeida González C. [Multidisciplinary perspective on support for antiretroviral therapy adherence in Andalusia. Andalusida study]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp*. 2012 Oct;36(5):410–23.
14. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2011 Jun 15;68(12):1148–52.
15. Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, et al. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Aug 15;45(5):535–44.
16. 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 JAMIA*. 2013 May 1;20(3):499–505.
17. Microsoft Word - docAlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014 - gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf [Internet]. [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-AlteracionesMetabolicasyRiesgoCV-2014.pdf>
18. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. [ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias]. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Dec;64(12):1168.e1–1168.e60.
19. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2940–8.
20. Edelman EJ, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging*. 2013 Aug;30(8):613–28.
21. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011 Feb;9(1):11–23.
22. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):173–86.
23. Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):287–300.
24. Juday T, Gupta S, Grimm K, Wagner S, Kim E. Factors associated with complete adherence to HIV combination antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2011 Apr;12(2):71–8.
25. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749–63.
26. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, 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.
27. Hirsch JD, Metz KR, Hosokawa PW, Libby AM. Validation of a patient-level medication regimen complexity index as a possible tool to identify patients for medication therapy management intervention. *Pharmacotherapy*. 2014 Aug;34(8):826–35.
28. Metz KR, Fish DN, Hosokawa PW, Hirsch JD, Libby AM. Patient-Level Medication Regimen Complexity in Patients With HIV. *Ann Pharmacother*. 2014 Jun 17;48(9):1129–37.
29. Rettig SM, Wood Y, Hirsch JD. Medication regimen complexity in patients with uncontrolled hypertension and/or diabetes. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2013 Aug;53(4):427–31.
30. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med*. 2011 May 9;171(9):814–22.
31. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Sep 4;310(9):918–29.