

Universidad de Granada

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y

Salud Pública



**Seguimiento Farmacoterapéutico en
Pacientes Mayores Infeccionados por el VIH:
Impacto sobre el Riesgo Cardiovascular y la
Calidad de Vida**

Tesis Doctoral

Elza Aparecida Machado Domingues

Granada - 2016

MEMORIA PRESENTADA POR
ELZA APARECIDA MACHADO DOMINGUES
para optar al grado de Doctor

DIRECTOR
MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNANDEZ

UNIVERSIDAD DE GRANADA

GRANADA, 2016

El doctorando ELZA APARECIDA MACHADO DOMINGUES y el director de la tesis MIGUEL ÁNGEL CALLEJA HERNÁNDEZ Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 01 de junio de 2016

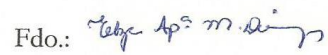
Director de la Tesis

Doctorando

Fdo.:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Miguel Ángel Calleja Hernández', written over a horizontal line.

Fdo.:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Elza Aparecida Machado Domingues', written over a horizontal line.

Soli Deo Gloria

Porque de él, y por él, y para él, son todas las cosas.

A él sea la gloria por los siglos. Amén.

(Romanos 11:36)

Agradecimientos

¡Qué alegría! ¡Qué gozo llegar al final!

¡El trabajo de años por fin concluido!

Ha sido una larga jornada que no habría terminado si la hubiera recorrido sola. Al empezar, he sido animada por aquellos que, en razón de mi partida, dejarían de disfrutar por años de mi compañía (familia, amigos, compañeros,...). Los cumpleaños, navidades, nacimientos y tantas ocasiones especiales han sido compartidos por una pantalla de ordenador o una llamada al móvil. A pesar de ello, sé que desde lejos estuvieron todo el tiempo cuidándome. Su amor y cariño me calentaron en los largos inviernos.

El camino no ha sido siempre entre rosas y praderas. Tampoco ha sido solamente de piedras, espinos y cardos. Lo más importante en este camino fue haber tenido compañía. Nuevas amistades que me alegraron, me hicieron reír, me apoyaron, me enseñaron, me aconsejaron, me alimentaron, me abrazaron,... “de todas tribus, lenguas y naciones”.

Compañeros que estuvieron a mi lado en el día a día de la investigación, me enseñaron, inspiraron, corrigieron, me dedicaron un poco de sus vidas y conocimientos. Amigos que han sido más fieles que un hermano. Todos y cada uno de ellos han sido de vital importancia para que llegara hasta aquí.

Esta parte de la gran peregrinación de mi vida está llegando a su fin. Volveré al otro lado del “charco”, a mi tierra, mi país y mi familia, para seguir en el camino que Dios tiene preparado para mí. No volveré sola, volveré con mi amado esposo, también compañero en esta jornada por tierras españolas, y os llevaré a todos en mi corazón.

Toda mi gratitud a vosotros que siempre habéis estado ahí, que me acogisteis, me impulsasteis por la senda de la ciencia, y que, de una u otra forma, aportasteis vuestro grano de arena en esta etapa de mi vida.

¡Gracias Señor! ¡Tú eres bueno en todo tiempo! ¡Me has bendecido mucho más de lo que mi mente y corazón alcanzan ver y comprender!

Índice

Abreviaturas	5
Figuras	7
Tablas	9
Resumen	15
1. Introducción	21
1.1. Infección por VIH en Pacientes Mayores de 50 años	21
1.2. Enfermedad Cardiovascular en Pacientes VIH	24
1.3. Factores de Riesgo Cardiovasculares y Estimación del Riesgo Cardiovascular en Pacientes VIH	25
1.4. Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapeutico	29
1.5. Calidad de Vida Relacionada a la Salud.....	34
2. Justificación	41
3. Hipótesis	45
4. Objetivos	49
5. Metodología	53
5.1. Tipo de estudio	53
5.2. Ámbito Espacial y Temporal.....	53
5.3. Población de Estudio.....	54
5.4. Variables del Estudio	56
5.5. Fuentes de Información	67
5.6. Procedimiento del Estudio.....	68
5.7. Análisis Estadístico de Datos	71
5.8. Cuestiones Éticas.....	73
6. Resultados	77

6.1. Proceso de inclusión y exclusión de pacientes en los estudios observacional y cuasi-experimental.	77
6.2. Características de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y su riesgo cardiovascular	78
6.3. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.	85
6.4. FRCV tradicionales y RCV de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.....	95
6.5. Detección y análisis de los RNM y PRM. Intervenciones farmacéuticas para su resolución y prevención en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.	105
6.6. Impacto del SFT sobre los FRCV, el RCV y la CVRS en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.	110
7. Discusión	125
7.1. Características de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y su riesgo cardiovascular	125
7.2. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.	131
7.3. FRCV tradicionales y RCV de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.....	134
7.4. Detección y análisis de los RNM y PRM. Intervenciones farmacéuticas para su resolución y prevención en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.	137
7.5. Impacto del SFT sobre los FRCV, el RCV y la CVRS en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.	139
7.6. Limitaciones	149
8. Conclusiones	153
9. Publicaciones	157
Artículos en revista	157

Capítulo de libro	157
Comunicaciones científicas a congresos derivadas de esta tesis doctoral.....	158
10. Bibliografía	163
Anexos.....	179
Anexo 1. Tablas SCORE de estimación del riesgo cardiovascular.....	179
Anexo 2. Tablas REGICOR de estimación del riesgo cardiovascular.....	181
Anexo 3. Tablas Framingham de estimación del riesgo cardiovascular.....	183
Anexo 4. Tablas PROCAM de estimación del riesgo cardiovascular	185
Anexo 5. Cuestionario de calidad de vida relacionada a la salud SF-36.....	187
Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida relacionada a la salud MOS-HIV.....	191
Anexo 7. Cuestionario de Adherencia SMAQ	197
Anexo 8. Hoja de recogida de datos	199
Anexo 9. Hoja de Información al Paciente (HIP) y Consentimiento Informado (CI) ..	201
Anexo 10. Cuaderno de Recogida de Datos.....	203
Anexo 11. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada)	211
Anexo 12. Registro ClinicalTrials.gov.....	213

Abreviaturas

ADVP – Adicto de drogas vía parenteral

ARV – Antirretrovirales

CI – Consentimiento informado

CT – Colesterol total

CV – Carga viral

CVRS – Calidad de vida relacionada a la salud

DM – Diabetes mellitus

ECV – Enfermedades cardiovasculares

FR – Factores/factor de riesgo

FRCV – Factores de riesgo cardiovasculares

HDL-c – Lipoproteína de alta densidad

HIP – Hoja de información al paciente

HTA – Hipertensión arterial

IAM – Infarto agudo de miocardio

IECA – Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC – Índice de masa corporal

IP – Inhibidores de la proteasa

IPr – Inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir

IPrb – Inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir en biterapia

IPrm – Inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir en monoterapia

IPrt – Inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir en triple terapia

ITIAN – Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

ITINN – Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

ITINNt – Inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos en triple terapia

ITINT – Inhibidores de la integrasa

ITINTb – Inhibidores de la integrasa en biterapia

ITIN^{Tt} – Inhibidores de la integrasa en triple terapia

LDL-c – Lipoproteína de baja densidad

MHS – Resumen salud mental

MOS-HIV – Medical Outcomes Study HIV Health Survey

PAD – Presión arterial diastólica

PAS – Presión arterial sistólica

PHS – Resumen salud física

PRM – Problemas relacionados con medicamentos

RCV – Riesgo cardiovascular

REGICOR – Registre Gironí del Cor

RNM – Resultados negativos asociados a la medicación

SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation

SF-36 – 36-Item Short-Form Health Survey

SFT – Seguimiento farmacoterapéutico

SIDA – Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SMAQ – Simplified Medication Adherence Questionnaire

TARGA – Terapia antirretroviral de gran actividad

TARV – Terapia antirretroviral

TG – Triglicéridos

VIH – Virus de la inmunodeficiencia humana

Figuras

Figura 1. Número estimado de personas que viven con el VIH mayores de 50 años de edad, según la localización geográfica y el periodo de tiempo desde 1995-2013 [UNAIDS, 2013].	22
Figura 2. Método Dader de Seguimiento Farmacoterapeutico.	32
Figura 3. Diagrama de inclusión/exclusión de los participantes del estudio cuasi-experimental.....	77
Figura 4. Terapia antiretroviral, CD4 y carga viral en el estudio observacional, según el periodo de medida.	80
Figura 5. Distribución de los pacientes según el riesgo cardiovascular, la ecuación de estimación utilizada y el periodo de medida.....	81
Figura 6. Distribución de la población según el sexo y grupo de edad.....	85
Figura 7. Regresión lineal entre el recuento de linfocitos CD4 pre tratamiento y el CD4 al inicio del estudio cuasi-experimental.....	88
Figura 8. Combinaciones de antirretrovirales prescritas al inicio del estudio.	91
Figura 9. Terapia antihipertensiva, número de pacientes según tipo de combinación (Figura 9A) y grupo terapéutico (Figura 9B).	92
Figura 10. Terapia hipolipemiente prescrita según grupo terapéutico.	93
Figura 11. Distribución de la población según la estimación del riesgo por las ecuaciones SCORE (Figura 11A) y REGICOR (Figura 11B).....	97
Figura 12. Comparación entre las medias de los parámetros analíticos que son factores de riesgo cardiovascular de pacientes con o sin tratamiento farmacológico específico.....	102
Figura 13. Porcentaje aceptación y resolución de las intervenciones en cada entrevista....	108
Figura 14. Distribución de los pacientes según la clasificación de riesgo SCORE al inicio y al final del seguimiento.....	113
Figura 15. Distribución de los pacientes según la clasificación de riesgo REGICOR al inicio y al final del seguimiento.....	113
Figura 16. Relación entre las dimensiones/dominios del cuestionario MOS-HIV, la edad (Figura 16A) y el recuento de CD4 (Figura 16B).	116
Figura 17. Relación entre las dimensiones/dominios del cuestionario MOS-HIV y la PAS (Figura 17A) y PAD (Figura 17B).	117
Figura 18. Relación entre las dimensiones del cuestionario SF-36, la edad (Figura 18A) y el recuento de CD4 (Figura 18B).....	118

Tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes infectados por el VIH en España, 2002-2011 (n=7205)	23
Tabla 2. Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) - Listado FORO Atención Farmacéutica [Ministerio de Sanidad, 2008].....	30
Tabla 3. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación según Comité de Consenso, Tercer Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2007]	30
Tabla 4. Clasificación de las intervenciones farmacéuticas destinadas a prevenir o resolver resultados clínicos negativos de la farmacoterapia [Sabater, 2005].....	32
Tabla 5. Características clínicas y farmacológicas relacionadas con la infección VIH (primera medida).....	78
Tabla 6. Factores de riesgo cardiovasculares y farmacoterapia asociada (primera medida). 79	
Tabla 7. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación Framingham y el periodo de medida.	82
Tabla 8. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación REGICOR y el periodo de medida.	82
Tabla 9. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación PROCAM y el periodo de medida.	83
Tabla 10. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación SCORE y el periodo de medida.	84
Tabla 11. Distribución de la población según la edad al inicio del estudio, la edad al diagnóstico VIH y la edad al inicio de la TARV.	86
Tabla 12. Vía de transmisión del VIH en la población de estudio.	87
Tabla 13. Características clínicas relacionadas a la infección VIH en la población VIH.	87
Tabla 14. Comorbilidades presentes en los pacientes VIH incluidos en el estudio.	89
Tabla 15. Características de la farmacoterapia antirretroviral de la población de estudio....	90
Tabla 16. Farmacoterapia asociada prescrita a la población de estudio.	91
Tabla 17. Comparación de las características relacionadas a la infección VIH y farmacoterapia antes-después del seguimiento farmacoterapéutico en la población de estudio.	94

Tabla 18. Factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes incluidos en el estudio.	96
Tabla 19. Estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos según las ecuaciones SCORE y REGICOR.	97
Tabla 20. Relación entre FRCV tradicionales, los factores relacionados a la infección VIH y la estimación del riesgo por la ecuación SCORE (n=71).	99
Tabla 21. Relación entre FRCV tradicionales, los factores relacionados a la infección VIH y la estimación del riesgo por la ecuación REGICOR (n=71).	100
Tabla 22. Comparación entre pacientes con o sin terapia específica y el control de los parámetros clínicos (n=73).	103
Tabla 23. Análisis multivariante de los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la estimación de riesgo por la ecuación SCORE \geq 5%.	104
Tabla 24. Análisis multivariante de los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la estimación de riesgo por la ecuación REGICOR \geq 5%.	104
Tabla 25. Resultados negativos asociados a la medicación detectados en la entrevista inicial y final de seguimiento, y el total en los 12 meses del estudio.	105
Tabla 26. PRM detectadas en la entrevista inicial y final de seguimiento, y el total en los 12 meses del estudio.	106
Tabla 27. Intervenciones realizadas para resolver/prevenir RNM y/o modificar los FRCV en la entrevista inicial y final de seguimiento, y el total en los 12 meses del estudio.	107
Tabla 28. Tabla de frecuencias de resolución RNM y/o modificación de los FRCV por aceptación de la intervención.	109
Tabla 29. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular antes-después del seguimiento farmacoterapéutico (n=42).	111
Tabla 30. Comparación de la estimación del riesgo según las distintas ecuaciones antes-después del seguimiento farmacoterapéutico (n=40).	112
Tabla 31. Descenso absoluto en la estimación del riesgo según las características de los pacientes y la ecuación de riesgo utilizada (n=40)	114
Tabla 32. Comparativa entre los valores medios de las dimensiones y dominios del MOS-HIV al inicio y al final del seguimiento (n=31).	119
Tabla 33. Comparativa entre los valores medios de las dimensiones del SF-36 al inicio y al final del seguimiento (n=31).	120
Tabla 34. Correlaciones entre las diferencias (inicio-final) en los FRCV y las diferencias en los índices resumen PHS e MHS (n=30).	121

Tabla 35. Correlaciones entre las diferencias (inicio-final) en los FRCV y las diferencias en los dominios del cuestionario SF-36 (n=30).....	121
---	-----

RESUMEN

Resumen

Introducción: La prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH es motivo de creciente preocupación. El impacto positivo de los servicios farmacéuticos en el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) han sido comprobados en diversos estudios, sin embargo son escasos los realizados en pacientes VIH.

Objetivos: Estudiar las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas, los FRCV y el riesgo cardiovascular (RCV) de pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral (TARV) en un estudio retrospectivo y en un estudio prospectivo de pacientes VIH con RCV moderado/elevado. Detectar, analizar, prevenir y resolver los resultados negativos asociado a la medicación (RNM) de pacientes VIH con RCV moderado/elevado. Evaluar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico sobre el RCV y la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) de pacientes VIH mayores de 50 años con RCV moderado/elevado.

Metodología: Se realizaron dos estudios: estudio **observacional** retrospectivo de seguimiento y estudio **cuasi-experimental** antes-después con un grupo de pacientes. La población de estudio fue constituida de los pacientes atendidos en las consultas externas del servicio de farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Se incluyeron pacientes VIH mayores de 50 años y en TARV en el **estudio observacional**. Se incluyeron pacientes VIH mayores de 50 años y en TARV, con RCV estimado por la ecuación SCORE $>2\%$, que aceptaron participar y firmaron un consentimiento informado por escrito en el **estudio cuasi-experimental**. El **estudio observacional** se realizó de marzo/2012 a julio/13 y el **estudio cuasi-experimental** de abril/2013 a noviembre/2014. La variable dependiente del **estudio observacional** fue el RCV estimado por las ecuaciones Framingham, PROCAM, REGICOR y

SCORE. Las variables dependientes del **estudio cuasi-experimental** fueron el RCV, estimado por las ecuaciones SCORE y REGICOR, y la CVRS, medida por los cuestionarios SF-36 y MOS-HIV. Las variables estudiadas fueron obtenidas en el historial clínico y en los registros de dispensación de la farmacia, en el **estudio observacional** y además en entrevista con los pacientes en el **estudio cuasi-experimental**. Las intervenciones realizadas en el **estudio cuasi-experimental** fueron integradas dentro de un servicio de seguimiento farmacoterapéutico según el método Dader con 12 meses de seguimiento por paciente.

Resultados: Los pacientes incluidos en los **estudios observacional y cuasi-experimental** fueron mayoritariamente hombres con un elevado tiempo de TARV y un buen control de la infección VIH. La prevalencia de comorbilidades fue elevada en los dos estudios, siendo la hipertensión (43,5%) más frecuente en el **observacional** y la coinfección VIH-VHC (39,7%) en el **estudio cuasi-experimental**. El tratamiento asociado más prescrito fue el hipolipemiante (el 54,30% de los pacientes en el **estudio observacional** y el 34,2% en el **cuasi-experimental**). Sin embargo, se observaron valores elevados en las fracciones lipídicas independientemente de tratamiento. En el **estudio observacional** más del 60% de los pacientes fueron clasificados como de RCV moderado/elevado según las ecuaciones Framingham, REGICOR y SCORE. En el **estudio cuasi-experimental**, el 38,4% de los pacientes fueron clasificados como de RCV elevado según SCORE. Durante el **estudio cuasi-experimental** se realizaron una mediana de 6,5 (4-8) intervenciones por paciente. La ineffectividad cuantitativa fue el resultado negativo asociado a la medicación más prevalente a lo largo del estudio y el incumplimiento, la causa más frecuente. Las intervenciones en educación sanitaria fueron las más prevalentes, seguidas de las intervenciones para el aumento de la adherencia. Se observó en el **estudio cuasi-experimental** tras los 12 meses de seguimiento farmacoterapéutico una disminución significativa en las medias (inicio *versus* 12 meses) de los factores

de RCV y en la estimación media del RCV por las ecuaciones SCORE ($P=0,039$) y REGICOR ($P=0,002$). La CVRS se ha mantenido estable, las diferencias entre las puntuaciones al inicio y al final del seguimiento no fueron estadísticamente significativas ($P>0,05$). No se encontraron asociaciones entre las puntuaciones de CVRS y los FRCV o la estimación del RCV.

Conclusión: Los pacientes VIH mayores de 50 años en tratamiento antirretroviral presentan elevada prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares que influyen en la estimación del RCV, principalmente cifras elevadas de la tensión arterial y de las fracciones lipídicas. La principal causa de los resultados negativos asociados a la medicación detectados es el incumplimiento. La atención farmacéutica realizada mediante seguimiento farmacoterapéutico tiene un impacto positivo sobre el riesgo cardiovascular, manteniendo estable la CVRS de pacientes VIH mayores de 50 años en tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: VIH, mayores, antirretroviral, atención farmacéutica, seguimiento farmacoterapéutico, riesgo cardiovascular, calidad de vida relacionada a la salud, cuasi-experimental.

“Mi argumento contra Dios era que el universo parecía tan cruel e injusto ¿Pero de dónde tengo yo la idea de justo e injusto? Un hombre no llama a una línea torcida a menos que sepa lo que es una línea recta”.

C. S. Lewis (1898-1963),

Literario, novelista y académico en Oxford.

1. Introducción

1.1. Infección por VIH en Pacientes Mayores de 50 años

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue identificado como el agente causal del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en 1983. Han transcurrido más de 30 años, en los que la infección por el VIH ha dejado de ser una enfermedad fatal para convertirse en una enfermedad crónica que puede mantenerse bajo control. La introducción en 1996 de la “terapia antirretroviral de gran actividad” (TARGA) fue la responsable de esta revolución en el tratamiento [Panel on Antiretroviral].

La Organización de las Naciones Unidas contra el SIDA (ONUSIDA) y Organización Mundial de Salud (OMS) estiman que al final del año 2013 había 35 millones de personas viviendo con la infección VIH/SIDA en el mundo, de las cuales 2,3 millones de personas vivían en Europa Central, Europa Occidental y América del Norte. El 56% de estas personas vivían en América del Norte, el 8% en Francia, el 6% en España, el 5% en Gran Bretaña e Irlanda del Norte y el 5% en Italia. De estos 35 millones de personas con VIH, 4,2 millones eran adultos mayores de 50 años. Estas cifras están incrementando a medida que más personas están experimentando una mayor expectativa de vida debido a la terapia antirretroviral (TARV) [UNAIDS, 2014].

Según un informe del Centro de Control de Enfermedades (CDC)/EE.UU. basado en las características del SIDA de las personas mayores de 50, definen el término “mayores o ancianos” para el contexto de la epidemiología VIH/SIDA a los adultos mayores de 50 años de edad. En los países desarrollados esta subpoblación representa aproximadamente 30% de la

población adulta infectada por el VIH. En la Figura 1, se puede observar el incremento del número de pacientes VIH con edad superior a 50 años, en función de la zona geográfica en el periodo de tiempo comprendido entre 1995-2013 [UNAIDS, 2013].

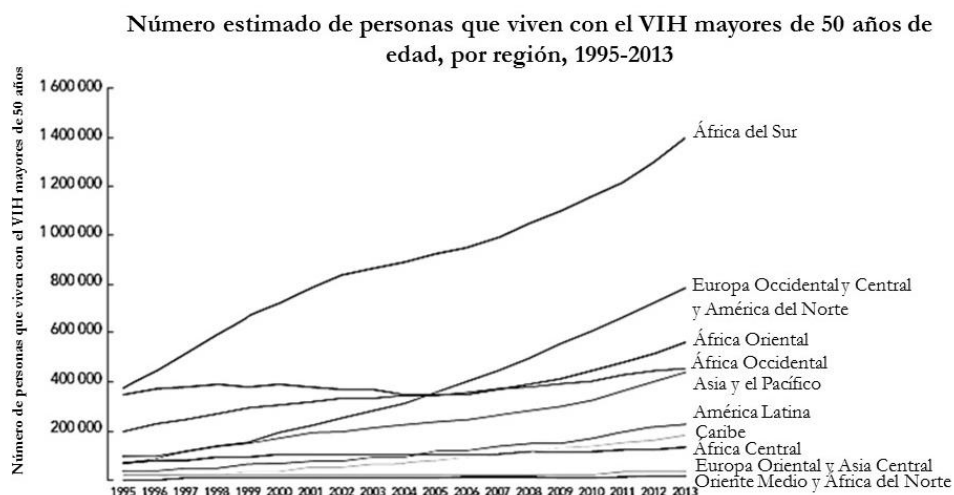


Figura 1. Número estimado de personas que viven con el VIH mayores de 50 años de edad, según la localización geográfica y el periodo de tiempo desde 1995-2013 [UNAIDS, 2013].

En España según el estudio transversal de Diez y cols., los pacientes VIH mayores de 50 años han aumentado del 9,4% en el año 2002 hasta el 23,3% en el año 2011, como se indica en la Tabla 1 de características de los pacientes infectados por el VIH en España [Diez, 2014].

El incremento del número de personas que viven con el VIH mayores de 50 años se debe al éxito de la TARV en prolongar la vida de las personas que habitan en países desarrollados, a que la esperanza de vida de los pacientes en tratamiento con terapia antirretroviral que mantienen supresión viral similar a la de los pacientes VIH negativos y a la tendencia de disminución de la incidencia del VIH en adultos jóvenes que cambia la proporción hacia los grupos de mayor edad [UNAIDS, 2014].

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes infectados por el VIH en España, 2002-2011 (n=7205)

	2002		2004		2006		2008		2010		2011		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sexo														
Hombres	663	67,8	577	70,4	537	65,4	444	68	489	69,7	562	69,2	4926	68,4
Mujeres	255	26,1	209	25,5	237	28,9	186	28,5	183	26,1	243	29,9	1959	27,2
Desconocido	60	6,1	34	4,1	47	5,7	23	3,5	30	4,3	7	0,9	320	4,4
Grupo de edad (años)														
<30	92	9,4	46	5,6	48	5,8	52	8	44	6,3	53	6,5	513	7,1
30-34	183	18,7	118	14,4	87	10,6	61	9,3	57	8,1	62	7,6	875	12,1
35-39	292	29,9	205	25	198	24,1	111	17	115	16,4	115	14,2	1606	22,3
40-49	312	31,9	332	40,5	367	44,7	313	47,9	325	46,3	383	47,2	3047	42,3
≥50	92	9,4	106	12,9	106	12,9	111	17	157	22,8	189	23,3	1079	15
Desconocido	7	0,7	13	1,6	15	1,8	5	0,8	4	0,6	10	1,2	85	1,2

Tabla adaptada [Diez, 2014]

El éxito en el control de la infección por el VIH tras la introducción del TARGA ha dado lugar a una disminución de la mortalidad directamente relacionada con el VIH/SIDA y a un cambio en las causas de muerte. Palella y cols. demostraron una reducción de la mortalidad de SIDA de 7/100 personas/año en 1996 a 1,3/100 personas/año en 2004 [Palella, 2006]. Neuhaus y cols. compararon las causas de muerte relacionadas o no al SIDA y encontraron que en los pacientes con recuentos de CD4 más altos, los acontecimientos no relacionados al SIDA eran más frecuentes (26% *versus* 16%) [Neuhaus, 2010]. En diversos estudios se han observado un aumento en las causas de muerte no relacionadas con el VIH, como enfermedades cardiovasculares (ECV), hepáticas, pulmonares y tumores malignos [Marin, 2009; Pacheco, 2009; Mocroft, 2010]. El estudio D.A.D (*Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study Group*) concluyó que la hipertensión y el tabaquismo estaban relacionadas con las muertes por ECV y que la presencia de inmunosupresión y de diabetes son factores independientes para todas las causas de muerte [The DAD, 2010].

1.2. Enfermedad Cardiovascular en Pacientes VIH

A medida que la infección por el VIH fue dejando de ser una enfermedad aguda y pasando a tener un perfil de cronicidad, los efectos a largo plazo del uso de fármacos antirretrovirales (ARV) cobraron mayor protagonismo, entre los cuales, los efectos metabólicos y su papel en el desarrollo de importantes comorbilidades, como las enfermedades cardiovasculares [Friis-Møller , 2003]. En adición a los procesos pro-inflamatorios resultantes de la infección por el VIH y a la prevalencia aumentada de factores de riesgo cardiovasculares (FRCV) como hipertensión, diabetes y dislipemia, han convertido las enfermedades cardiovasculares en una comorbilidad de especial preocupación.

Guaraldi y cols. estudiaron la prevalencia y los factores de riesgo (FR) para comorbilidades no-infecciosas como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes mellitus, fracturas óseas e insuficiencia renal, en pacientes VIH comparados a la población general (grupo control). La prevalencia de dos o más comorbilidades (pluripatología) en pacientes VIH con 41-50 años fue comparable al grupo control con 51-60 años. Los predictores de pluripatología fueron la edad (OR=1,11), sexo masculino (OR=1,77), *nadir* CD4<200 células/mm³ (OR=4,46) y exposición a los antirretrovirales (OR=1,01) [Guaraldi, 2011]. Un metanálisis basado en 23 estudios concluyó que los pacientes VIH sin TARV y con TARV presentaban un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en comparación a pacientes no infectados por el VIH (RR 1,61; IC 95% 1,43-1,81 y RR 2,0; IC 95% 1,70-2,37; respectivamente) [Islam, 2012].

Smit y cols. realizaron una proyección estadística sobre los desafíos futuros en la atención de pacientes VIH que están envejeciendo en Holanda y predijeron que el porcentaje de pacientes mayores de 50 años aumentará, llegando al 73% de la población VIH en el año 2030. Además en este año, el 54% de los

pacientes hará uso de otras terapias asociadas y el 20% utilizará tres o más fármacos asociados. La mayoría de los cambios se deberán al aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares (78% de la población VIH en 2030) [Smit, 2015].

1.3. Factores de Riesgo Cardiovasculares y Estimación del Riesgo Cardiovascular en Pacientes VIH

En los pacientes VIH la prevalencia de FR tradicionales para enfermedades cardiovasculares es elevada. La dislipemia es más frecuente en la población infectada por el VIH que en la población general. Tras la introducción del TARGA en 1996, el perfil lipídico más frecuentemente observado en estos pacientes se caracterizó por elevación de los valores plasmáticos de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), lipoproteína de baja densidad (LDL-c), y descenso de lipoproteína de alta densidad (HDL-c) resultantes de los efectos metabólicos de los antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa (IP) de primera generación como indinavir y lopinavir se asocian con mayores incrementos de TG y CT que los de segunda generación tales como atazanavir y darunavir. Entre los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) la nevirapina, etravirina y rilpivirina poseen mejor perfil lipídico que efavirenz. Cahn y cols. observaron una prevalencia de dislipemia del 80,2% en un estudio multicéntrico en Sudamérica [Cahn, 2010]. García-Lázaro y cols. encontraron en la población española infectada por el VIH un 58,2% de dislipemia y un 44,4% de hipertrigliceridemia [García-Lázaro, 2007]. En la población general española la prevalencia de dislipemia encontrada fue del 43% en varones y del 40% en mujeres [Grau, 2011].

Lo pacientes con diagnóstico de diabetes presentan riesgo elevado de sufrir una enfermedad cardiovascular. La prevalencia de diabetes aumenta con la edad y en la población general de España es del 16% en los hombres y del 11% en las mujeres [Grau, 2011]. En los estudios realizados con pacientes VIH la prevalencia de diabetes mellitus encontrada fue: del 3% en la cohorte CREATE1 (*Cardiovascular Risk Evaluation and Antiretroviral Therapy*) [Aboud, 2010], del 9,4% en el estudio de Gallego y cols. [Gallego, 2009] y del 2,5% en el D.A.D [Friis-Moller, 2003]. Además de los factores clásicos que se relacionan con la aparición de diabetes, en los pacientes VIH la presencia de algunos factores específicos como la lipodistrofia y la exposición a fármacos ARV de primera generación (estavudina, zidovudina, didanosina, indinavir y saquinavir) incrementan el riesgo de diabetes [De Wit, 2008; GEAM,2014]. Sin embargo, con la introducción de nuevos fármacos con menos efectos adversos metabólicos, Rasmussen y cols. concluyeron que después del año 1998 el riesgo de desarrollo de diabetes en pacientes VIH que iniciaron la TARV fue semejante al riesgo de la población no-VIH [Rasmussen, 2012].

No se han encontrado evidencias de que la infección por el VIH o la exposición a determinados fármacos antirretrovirales estén relacionados a un mayor riesgo de hipertensión arterial (HTA) [Hatleberg, 2015]. Existe una gran variabilidad en la prevalencia de HTA en pacientes VIH siendo del 10,6 al 22,5% en España [Gallego, 2009; Mínguez-Gallego, 2011], del 31,5% en América Latina [Cahn, 2010] y del 8,5% en el estudio D.A.D [Friis-Moller, 2003]. En la población española no-VIH la prevalencia encontrada fue del 47% en varones y del 39% en mujeres [Grau, 2011].

La prevalencia de tabaquismo es muy elevada en la población de pacientes infectados por el VIH en España. Los estudios sobre riesgo cardiovascular (RCV) en pacientes VIH españoles muestran que la prevalencia de tabaquismo varía del 59 al 77,1% [García-Lázaro, 2007; Gallego, 2009]. Tasas de hasta

97,5% de tabaquismo fueron observadas en una población de pacientes VIH de un centro penitenciario español [Mínguez-Gallego, 2011]. Sin embargo, en la población general de España la prevalencia es del 33% en hombres y del 21% en mujeres [Grau, 2011].

El control de los FR de enfermedades cardiovasculares está lejos de ser óptimo en la población. Baena-Díez y cols. encontraron que la proporción de personas con buen control de los FRCV es del 64% en el mejor de los casos y del 34% en el peor de ellos. Además los criterios de control de la hipercolesterolemia de las Sociedades Europeas apenas se alcanzan [Baena-Díez, 2011].

La estimación del riesgo de sufrir un evento cardiovascular es una herramienta utilizada en la atención sanitaria para la implementación de medidas preventivas en pacientes en riesgo elevado, tales como iniciar o postergar la terapia medicamentosa. Son modelos matemáticos que predicen el desarrollo de un evento en un periodo de tiempo determinado combinando múltiples factores. Se han desarrollado diversos modelos para su uso en la población general como Framingham [Wilson, 1998] y PROCAM [Assmann, 2007]. Algunos han sido calibrados y validados para aplicar en poblaciones distintas de las que generaron la ecuación como es el caso del REGICOR (*Registre Gironí del Cor*) que es la ecuación Framingham calibrada para España [Marrugat, 2003]. La utilización de estas ecuaciones en las personas infectadas por el VIH pueden infra o sobreestimar el riesgo por no considerar factores relacionados a la infección que incrementan dicho riesgo como los marcadores de inflamación o inmunológicos.

El estudio D.A.D desarrolló un modelo predictivo de RCV basado en una cohorte de más de 20.000 pacientes VIH con mayor precisión de estimación que la ecuación Framingham en esta población [Friis-Møller, 2010]. A pesar de incluir variables específicas (exposición a la TARV y tiempo de exposición) y el

área bajo la curva ROC elevada (superior a 0,77 para infarto de miocardio), el tiempo de predicción es de 5 años y las definiciones de las variables resultado son distintas de la Framingham [D'Agostino, 2012]. Además algunos estudios recientes no encontraron relación entre los antirretrovirales y las enfermedades cardiovasculares [Ding, 2012; D'Arminio Monforte, 2013] así como la aplicabilidad en el entorno clínico no es práctica. Recientemente, se ha publicado un modelo D.A.D. simplificado en el cual se incluyeron marcadores de actividad inmune (recuento de linfocito CD4) y se excluyeron las variables relacionadas a la terapia antirretroviral. En principio, este modelo parece presentar mayor practicidad [Friis-Møller, 2016].

El Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, así como las sociedades europeas recomiendan el uso de la ecuación SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) para el cálculo del riesgo cardiovascular en la población española [Maiques Galán, 2014; Perk, 2012].

1.4. Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico

El término atención farmacéutica o *pharmaceutical care* fue definido por Hepler y Strand en 1990 y se traduce como “*la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente*” [Hepler, 1990]. En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo publicó en el año 2001 un documento de consenso sobre atención farmacéutica en el cual se establece que la atención farmacéutica es “*la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades*” [Grupo de Consenso, 2001].

El FORO de Atención Farmacéutica define al Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) como el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente [Ministerio de Sanidad, 2008].

Los PRM son situaciones que en el proceso de uso de medicamentos, causan o pueden causar la aparición de un RNM. El FORO propone un listado de PRM (Tabla 2) que pueden ser causa de RNM: administración errónea del medicamento, conservación inadecuada, contraindicación, dosis, pauta y/o duración no adecuada, incumplimiento, interacciones, entre otros.

Tabla 2. Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) - Listado FORO Atención Farmacéutica [Ministerio de Sanidad, 2008]

Administración errónea del medicamento
Características personales
Conservación inadecuada
Contraindicación
Dosis, pauta y/o duración no adecuada
Duplicidad
Errores en la dispensación
Errores en la prescripción
Incumplimiento
Interacciones
Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
Probabilidad de efectos adversos
Problema de salud insuficientemente tratado
Otros

Los RNM son los resultados obtenidos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados a la utilización de medicamentos. El Tercer Consenso de Granada de 2007 clasifica a los RNM en tres: necesidad, efectividad y seguridad [Comité de Consenso, 2007] (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de Resultados Negativos asociados a la Medicación según Comité de Consenso, Tercer Consenso de Granada [Comité de Consenso, 2007]

Necesidad

Problema de salud no tratado

El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita

<i>Efecto de medicamento innecesario</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita
Efectividad	
<i>Inefectividad no cuantitativa</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación
<i>Inefectividad cuantitativa</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación
Seguridad	
<i>Inseguridad no cuantitativa</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento
<i>Inseguridad cuantitativa</i>	El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

El Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico diseñado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada es un procedimiento operativo sencillo que permite realizar SFT a cualquier paciente, en cualquier ámbito asistencial, de forma sistematizada, continuada y documentada. Se fundamenta en la obtención de información sobre los problemas de salud y la farmacoterapia del paciente para elaborar la historia farmacoterapéutica. A partir de esta información se elaboran los estados de situación del paciente, que permiten tener un “panorama” sobre la salud y el tratamiento del paciente en distintos momentos del tiempo, así como evaluar los resultados de la farmacoterapia. En consecuencia de la evaluación y del análisis de los estados de situación se establece un plan de actuación con el paciente, dentro del cual quedarán enmarcadas todas aquellas intervenciones farmacéuticas que se consideren oportunas para mejorar o preservar su estado de salud. En la Figura 2 se muestra las siete fases de las que consta el SFT: oferta del servicio, entrevista farmacéutica (primera entrevista), estado de situación,

fase de estudio, fase de evaluación, fase de intervención, entrevistas farmacéuticas sucesivas [Sabater-Hernández, 2007].

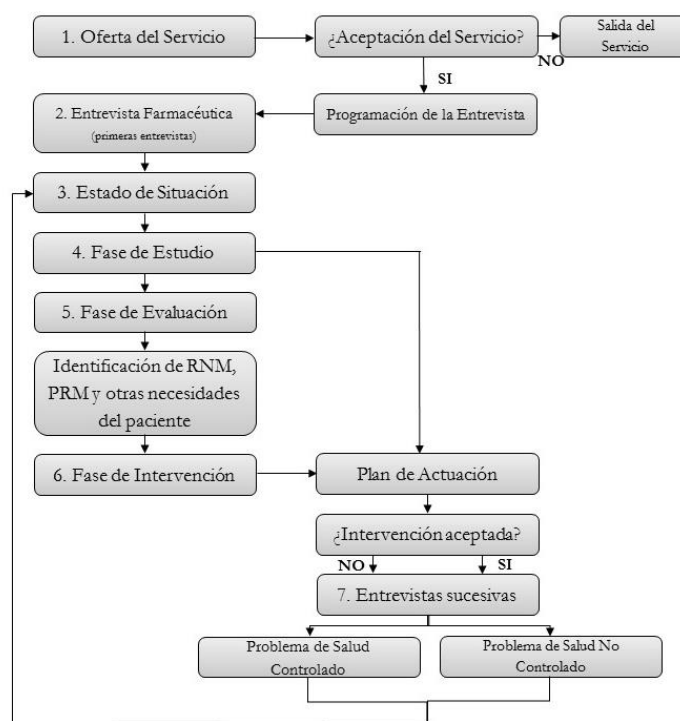


Figura 2. Método Dader de Seguimiento Farmacoterapeutico.

Sabater y cols. clasificaron las intervenciones farmacéuticas en 9 tipos, agrupadas en 3 categorías según el objeto de la intervención: cantidad de medicamento, estrategia farmacológica y educación al paciente (Tabla 4) [Sabater, 2005].

Tabla 4. Clasificación de las intervenciones farmacéuticas destinadas a prevenir o resolver resultados clínicos negativos de la farmacoterapia [Sabater, 2005].

	Intervención	Definición
Intervenir sobre cantidad de medicamento	Modificar la dosis	Ajuste de la cantidad de fármaco que se administra de una vez
	Modificar la dosificación	Cambio en la frecuencia y/o duración del tratamiento

	Modificar la pauta de administración (redistribución de la cantidad)	Cambio del esquema por el cual quedan repartidas las tomas del medicamento a lo largo de un día
Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Añadir un medicamento (s)	Incorporación de un nuevo medicamento que no utilizaba el paciente
	Retirar un medicamento (s)	Abandono de la administración de un determinado(s) medicamento(s) de los que utiliza el paciente
	Sustituir un medicamento(s)	Reemplazo de algún medicamento de los que utilizaba el paciente por otros de composición diferente, o bien de diferente forma farmacéutica o vía de administración
Intervenir sobre la educación al paciente	Disminuir el incumplimiento involuntario (educar en el uso del medicamento)	Educación en la instrucciones y precauciones para la correcta utilización y administración del medicamento
	Disminuir el incumplimiento voluntario (modificar actitudes respecto al tratamiento)	Refuerzo de la importancia de la adhesión del paciente a su tratamiento
	Educar en medidas no farmacológicas	Educación del paciente en todas aquellas medidas higiénico-dietéticas que favorezcan la consecución de los objetivos terapéuticos

Diversos estudios han concluido que la atención prestada por el farmacéutico mejora en control clínico de los principales factores de riesgo y así previniendo enfermedades cardiovasculares [Carter, 2009; Pande, 2013]. Santschi y cols. en una metanálisis evaluaron el impacto de la atención farmacéutica en el control de los principales FRCV en pacientes externos. En los 30 ensayos clínicos aleatorios incluidos, la atención farmacéutica se asoció con reducciones

significativas en la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), en el CT, en el LDL-c y favoreciendo el abandono del tabaco. [Santschi, 2011].

Se ha evidenciado en diversos estudios los beneficios de la atención farmacéutica prestada al paciente VIH. Una revisión sistemática que incluyó 32 estudios evidenció que el servicio farmacéutico tiene un impacto positivo en la adherencia a la TARV y en la supresión viral [Saberri, 2012]. Hernández Arroyo y cols. encontraron que la atención farmacéutica mejoró la adherencia ($P < 0,001$) y disminuyó el porcentaje de pacientes VIH con CD4 < 200 células/mm³ ($P < 0,001$) [Hernández Arroyo, 2013]. Molino y cols. evidenciaron que las intervenciones farmacéuticas en pacientes VIH disminuyeron los problemas relacionados con medicamentos ($P = 0,043$) e incrementaron la respuesta inmune ($P = 0,015$) [Molino, 2014].

1.5. Calidad de Vida Relacionada a la Salud

La calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) mide el impacto de una enfermedad y/o tratamiento en el funcionamiento diario, en el bienestar físico, emocional y social percibido por determinado paciente. En definitiva, el impacto de la salud percibida en la capacidad del individuo para llevar una vida satisfactoria. Como características tiene: que es subjetiva, es multidimensional (dimensión física, psicológica, social), incluye sentimientos positivos y negativos, es variable en el tiempo, es construida histórica y biográficamente [Knobel, 2005]. Valorar la CVRS proporciona información adicional a la información clínica sobre los resultados de las intervenciones sanitarias dando una visión más integral del estado de salud del paciente [Urzúa, 2010].

La CVRS ha cobrado creciente importancia en el enfoque del tratamiento de la infección VIH, debido en parte al incremento en la sobrevivencia secundaria al

desarrollo del TARGA. En los pacientes VIH, la medida de calidad de vida es utilizada principalmente para evaluar en estudios de ensayos clínicos y observacionales el impacto de determinado tratamiento o intervención.

La medición de la CVRS se realiza a través de instrumentos estandarizados (cuestionarios) que contienen instrucciones para contestar las preguntas y una escala de respuesta. Estos instrumentos deben cumplir con las siguientes propiedades de medición: validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio. Los cuestionarios de CVRS pueden ser clasificados en genéricos o específicos [Badía, 2004; Colautti, 2006].

Los cuestionarios genéricos son independientes del diagnóstico y se han desarrollado para ser utilizados en diferentes tipos de pacientes o poblaciones y una gran variedad de afecciones. Entre las ventajas de los instrumentos genéricos destaca la posibilidad de comparar el impacto relativo de diferentes enfermedades sobre el estado de salud, así como la de obtener valores poblacionales de referencia. Existen diversos instrumentos de medida genéricos y algunos se han empleado en pacientes infectados por el VIH como: SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*), SF-20 (*20-Item Short Form Health Survey*), QWB (*Quality of Well-Being Scale*), SIP (*Sickness Impact Profile*), EQ-5D (*EuroQol Group Health Questionnaire*) y WHOQOL-BREF (*World Health Organization Quality of Life-BREF*) [Drewes, 2013].

Se han desarrollado un gran número de instrumentos específicos con el fin de medir la CVRS en los pacientes VIH. Estos cuestionarios incluyen aspectos importantes relacionados a la infección VIH como función sexual y relación de pareja. Su contenido es más adecuado a los pacientes VIH y son más sensibles a los cambios clínicamente significativos. Los cuestionarios específicos más utilizados son: MOS-VIH (*Medical Outcomes Study HIV Health Survey*), FAHI (*Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection*), HAT-QoL

(*HIV/AIDS-targeted quality of life*) y WHO-QoL-HIV (*World Health Organization Quality of Life-HIV Scale*) [Drewes, 2013].

Los cuestionarios más utilizados en la medición de la CVRS en pacientes VIH son el genérico SF-36 y el específico MOS-HIV [Drewes, 2013]. El cuestionario SF-36 (*36-item Short-Form Health Survey*) es el cuestionario genérico más utilizado en pacientes VIH [Colautti, 2006]. El SF-36 tiene 8 escalas o dominios que corresponden a aspectos físicos, psíquicos y mentales. Además está traducido y validado para el uso en la población española. El MOS-HIV (*Medical Outcomes Study HIV Health Survey*) está traducido y validado para uso en España. Contiene 35 ítems y demuestra buenas propiedades psicométricas en poblaciones variadas y sensibilidad a cambios en los estados clínicos (variaciones en valores de células CD4, presencia de efectos adversos y enfermedades oportunistas) [Colautti, 2006].

Los factores conocidos que influyen en la CVRS de los pacientes VIH son diversos. El sexo femenino se relacionó con peor calidad de vida física [Briongos Figuro, 2011a]. Existen estudios que señalan que las mujeres presentan mejor calidad de vida mental [Ruiz-Pérez, 2005a] mientras que otros indican lo contrario [Mutabazi-Mwesigire, 2015]. La incapacidad para trabajar se asoció negativamente a la CVRS tanto física como mental [Degroote, 2013]. Un mayor nivel de estudio se relacionó con mejor calidad de vida física [Mutabazi-Mwesigire, 2015]. La presencia de enfermedades mentales y depresión se asociaron a menor CRVS física y mental [Ruiz-Pérez, 2005a; Briongos Figuro, 2011a; Degroote, 2013; Mutabazi-Mwesigire, 2015]. El uso de drogas por vía parenteral se ha relacionado con peor calidad de vida en los pacientes VIH en los dominios físico como mental [Ruiz-Pérez, 2005a]. Degroote y cols. encontraron que la no adherencia a la TARV está relacionada negativamente a la CVRS [Degroote, 2013]. El soporte social percibido por los pacientes VIH se asoció positivamente con la calidad de vida como ha

encontrado Ruiz-Pérez y cols. [Ruiz-Pérez, 2005a] y Bekele y cols. [Bekele, 2013].

Tras conocer los factores que afectan a la CVRS de los pacientes VIH, la mejora de la misma es el objetivo de la atención farmacéutica mediante una alianza cooperativa entre el farmacéutico y el paciente. El Seguimiento Farmacoterapéutico es la estrategia para mejorar y lograr el mayor beneficio de la terapia, por lo tanto es necesario evaluar su influencia en la CVRS.

“Lo más incomprensible del universo es que sea comprensible”.

John Lennox (1942),

*Matemático y filósofo de la Universidad de Oxford,
Irlanda del Norte.*

2. Justificación

El control de la infección VIH/SIDA, la mejora en la calidad de vida y el aumento de la expectativa de vida de los pacientes han resultado en el envejeciendo de esta población, incrementando la probabilidad de comorbilidades, el número de medicamentos y la posibilidad de sufrir un RNM. Además la prevalencia de factores de riesgo para ECV en los pacientes VIH es superior a encontrada en la población general.

La atención farmacéutica prestada al paciente VIH ha evolucionado a medida que el conocimiento de esta enfermedad aumentó y la terapéutica evolucionó. De los programas de mejora de la adherencia hasta las intervenciones para prevenir y resolver interacciones medicamentosas, se ha comprobado que el farmacéutico tiene un papel clave en la mejora de los resultados en salud y de la calidad de vida de los pacientes infectados por el VIH [Morillo Verdugo, 2013].

El farmacéutico mediante el seguimiento farmacoterapéutico puede implicarse en la prevención de las ECV, mejorando el control de los factores de RCV [Santschi, 2011; Chiu, 2008], detectando y resolviendo RNM [Neto, 2011], disminuyendo así el riesgo de ECV [Neto, 2011] y mejorando la calidad de vida de los pacientes [Tafur Valderama, 2010].

Sin embargo, poco se sabe del impacto que la atención farmacéutica a través del seguimiento farmacoterapéutico puede tener sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida de pacientes VIH mayores en tratamiento antirretroviral.

*“Considero que Dios aprecia que estudiemos su Creación”.
Francis Collins (1950),
Genetista norteamericano y director del “Proyecto genoma
humano”.*

3. Hipótesis

El seguimiento farmacoterapéutico tiene un importante papel en la disminución del riesgo cardiovascular y por tanto mejora la calidad de vida en los pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH.

“Si Dios es real, y yo creo que lo es, entonces Él está afuera de la naturaleza... Él no está limitado por las leyes naturales como lo estamos nosotros”.

Francis Collins (1950),

Genetista norteamericano y director del “Proyecto genoma humano”.

4. Objetivos

1. Analizar las características de una cohorte de pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y evaluar su riesgo cardiovascular.
2. Describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.
3. Describir los FRCV tradicionales y cuantificar el RCV de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.
4. Detectar y analizar los RNM de los pacientes del estudio. Así como prevenir y resolver los RMN de estos pacientes VIH con RCV moderado/elevado.
5. Evaluar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico sobre el RCV y la CVRS de los pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH con RCV moderado/elevado.

*“La fe no es contraria a la evidencia, sino que la trasciende.
La fe nos dice: “Existe otro lugar. Existe algo más allá de
la sola razón”.*

*Alister E. McGrath (1953),
Biofísico y teólogo en Oxford.*

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

Se realizaron dos estudios, un estudio observacional retrospectivo de seguimiento y un estudio analítico cuasi-experimental.

5.1.1. Estudio **observacional** retrospectivo de seguimiento, en el cual se evaluó el riesgo cardiovascular en la población de pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y su evolución en el periodo previo al seguimiento farmacoterapéutico.

5.1.2. Estudio analítico, **cuasi-experimental**, antes-después realizado con un grupo de pacientes, en el cual se realizaron intervenciones en educación sanitaria e intervenciones farmacéuticas a través del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

5.2. Ámbito Espacial y Temporal

El presente estudio fue realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Granada. El **estudio observacional** se realizó de marzo/2012 a julio/13 con un horizonte temporal de tres años desde 2009 a 2011. El **estudio cuasi-experimental** fue realizado de abril/2013 a noviembre/2014, con 12 meses de seguimiento por cada paciente que acudió a las consultas externas del Servicio de Farmacia.

5.3. Población de Estudio

La población de estudio se constituyó de los pacientes atendidos por la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia que estaban en uso de terapia antirretroviral y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

5.3.1. Criterios de Inclusión e Exclusión – estudio observacional

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes VIH que cumplieron 50 años y en tratamiento con antirretroviral.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que no disponían de información completa o fiable para los objetivos del estudio.
- Pacientes de nacionalidad no europea.

5.3.2. Criterios de Inclusión e Exclusión – estudio cuasi-experimental

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes VIH que cumplieron 50 años y en tratamiento con antirretroviral.
- Pacientes con riesgo cardiovascular moderado/elevado estimado por la ecuación SCORE $\geq 2\%$ [Conroy, 2003].
- Pacientes que aceptaron participar del estudio mediante consentimiento informado por escrito.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con déficit neurodegenerativo y/o demencia por el VIH.
- Pacientes que participaban en algún ensayo clínico.
- Pacientes que no retiraban los antirretrovirales en persona fueron excluidos.

5.3.3. Tamaño Muestral

5.3.3.1. Tamaño muestral - **estudio observacional**

En el **estudio observacional** se calculó el tamaño muestral para conseguir una precisión del 5,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo que la proporción de pacientes con riesgo cardiovascular elevado es de 2,5% según el artículo realizado por García-Lázaro [García-Lázaro, 2007], fue necesario incluir 38 pacientes.

5.3.3.2. Tamaño muestral – estudio cuasi-experimental

En el **estudio cuasi-experimental** se calculó considerando que 73 pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. De manera que para conseguir una precisión del 5,0% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo una proporción del 50% por no conocer el valor de la variable que se quiere medir (reducción del RCV) por no tener datos bibliográficos sería necesario incluir 61 pacientes en el estudio.

5.4. Variables del Estudio

5.4.1. Variables dependientes

5.4.1.1. Riesgo cardiovascular

5.4.1.1.1. Riesgo cardiovascular SCORE: variable cuantitativa continua, expresada en %. Estima el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según las variables: edad, sexo, PAS, CT y tabaquismo actual. Este modelo fue desarrollado basado en 12 estudios de cohortes europeas con individuos de 24 a 75 años. El riesgo es clasificado en bajo (< 2%), moderado (2 a 4%) y elevado (valores $\geq 5\%$) [Conroy, 2003]. La ecuación SCORE fue adaptada a los datos poblacionales de España con buena concordancia [Sans, 2007]. Las tablas de estimación del riesgo en países europeos de baja mortalidad cardiovascular están reflejadas en el Anexo 1. Estas tablas se utilizaron para la estimación del

riesgo en el **estudio observacional**. Para calcular el riesgo cardiovascular SCORE en el **estudio cuasi-experimental** se utilizó el programa de cálculo de riesgo HeartScore® desarrollado por la Sociedad Europea de Cardiología en colaboración con la Sociedad Española de Cardiología, versión adaptada a la población española, disponible en la página web: <http://www.heartscore.org/>.

5.4.1.1.2. Riesgo cardiovascular REGICOR: variable cuantitativa continua, expresada en %. Valora el riesgo de desarrollar un episodio coronario, infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte coronaria, en los próximos 10 años. La ecuación REGICOR es la ecuación riesgo cardiovascular Framingham calibrada para España y se basa en el registro poblacional de infarto de Girona [Marrugat, 2003]. Está diseñada para utilizarse en pacientes con edad entre 35 y 74 años, teniendo en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, tabaco, CT, PAS, PAD y diagnóstico de diabetes. El riesgo es clasificado en bajo (< 5%), moderado (5-9%) y elevado ($\geq 10\%$). Se utilizó la herramienta “Calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR” desarrollada por los investigadores de REGICOR disponibles en la página web <http://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/regicor/> para realizar las estimaciones en el **estudio de cuasi-experimental**. En el Anexo 2 se dispone de las tablas de estimación de riesgo utilizadas en el **estudio observacional**.

5.4.1.1.3. Riesgo cardiovascular Framingham: variable cuantitativa continua, expresada en %. La ecuación Framingham “*Hard Coronary Heart Disease*” utilizada valora el riesgo de desarrollar un episodio coronario (IAM o muerte coronaria) en los próximos 10 años, clasificándolo en bajo (<10%), moderado (10-20%) y elevado ($\geq 20\%$) [NCEP, 2002]. Está diseñada para utilizar en

pacientes con edad entre 30 y 79 años, basándose en la edad, el sexo, hábito tabáquico, PAS, tratamiento antihipertensivo, colesterol total y HDL-c. Para el cálculo se utilizó la tabla del Anexo 3. El riesgo cardiovascular estimado por la ecuación Framingham fue calculado solo en la población incluida en el **estudio observacional**.

5.4.1.1.4. Riesgo cardiovascular PROCAM: variable cuantitativa continua, expresada en %. Estima el riesgo de evento coronario agudo (IAM fatal o no fatal y muerte) a 10 años. El riesgo es clasificado en bajo (<10%), moderado (10-20%) y elevado (>20%). Para calcular el riesgo cardiovascular según la puntuación PROCAM se utilizó la tabla desarrollada por Assmann y cols. (Anexo 4) [Assmann, 2007]. El riesgo PROCAM fue calculado solo en el **estudio observacional**.

El uso de herramientas informáticas para estimar el riesgo cardiovascular se justifica porque estas contienen los algoritmos de las ecuaciones, lo que hace que el resultado encontrado sea más preciso. Las tablas de cálculo (Anexos 1, 2, 3 y 4) fueron utilizadas para las estimaciones en el **estudio observacional** y para los procedimientos de educación para la salud en el **estudio cuasi-experimental** (Anexos 1 y 2), por ser un medio visual más fácilmente comprendido por el paciente tanto del riesgo cardiovascular actual como de la evolución del mismo.

5.4.1.2. Calidad de vida

5.4.1.2.1. SF-36: variable cuantitativa continua. El SF-36 es un cuestionario genérico de medida de la calidad de vida [Ware, 1992]. Consta de 36 ítems que cubren 8 dominios del estado de salud, 4 dominios corresponden a aspectos físicos y 4, a aspectos psíquicos o mentales (Anexo 5). Se valora la función física, el rol físico, el dolor corporal, la salud general, la vitalidad, la función social, el rol emocional, la salud mental y la evolución de la salud. Para cada dimensión, los ítems se codifican, agregan y transforman en una escala de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud). La versión utilizada fue la adaptada a la población española por Alonso y cols. con consistencia interna α de Cronbach=0,71–0,94 [Alonso, 1995].

5.4.1.2.2. MOS-HIV: variable cuantitativa continua. El MOS-HIV es un cuestionario específico para medir la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes VIH [Wu, 1991]. Es el cuestionario específico más usado en la evaluación del impacto de las intervenciones y de los tratamientos en pacientes VIH. Consta de 35 ítems con respuestas en escala ordinal de dos, tres, cinco o seis posibilidades (Anexo 6). Los 35 ítems se agrupan en 11 dominios y 2 dimensiones. Los dominios valorados son: percepción general de salud, dolor, función física, función de rol, función social, salud mental, energía, problemas de salud, función cognitiva, calidad general de vida y salud transitoria. Estos dominios se pueden resumir en dos índices generales o dimensiones: resumen salud física (PHS) y resumen salud mental (MHS). Las puntuaciones de las respuestas se transforman aplicando coeficientes de ponderación, obteniendo valores entre 0 (peor estado de salud posible) y 100 (mejor estado de salud posible) para los dominios y dimensiones. La versión utilizada en España es la

2.1, adaptada y validada con alta consistencia interna (α de Cronbach=0,78-0,89) [Badia, 1999].

La CVRS fue medida en el **estudio cuasi-experimental** utilizando los cuestionarios SF-36 y MOS-HIV, aplicados al inicio y al final del estudio.

5.4.2 Variables independientes

5.4.2.1. Variables sociodemográficas

5.4.2.1.1. Sexo: variable cualitativa dicotómica, hombre o mujer.

5.4.2.1.2. Edad: variable cuantitativa continua, expresada en años, representa el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio.

5.4.2.1.3. Edad al diagnóstico VIH: variable cuantitativa continua, expresada en años, representa la edad del paciente al diagnóstico VIH.

5.4.2.1.4. Edad inicio TARV: variable cuantitativa continua, expresada en años, representa la edad del paciente al inicio de la terapia antirretroviral.

5.4.2.1.5. Nivel de estudio: variable cualitativa policotómica, categorizada en sin estudio, estudio primario, estudio secundario y estudio universitario.

5.4.2.1.6. Situación laboral: variable cualitativa policotómica, categorizada en activo por cuenta propia o asalariado, ama de casa, parado, pensionista u otra.

5.4.2.2. Variables clínicas

5.4.2.2.1. Vía de transmisión: variable cualitativa policotómica, categorizada en heterosexual, homosexual, adicto de drogas vía parenteral (ADVP) y hemofilia, transfusión de sangre, accidente laboral, no sabe.

5.4.2.2.2. Tiempo de infección VIH: variable cuantitativa continua, expresada en años, tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la inclusión en el estudio.

5.4.2.2.3. CD4 pre-tratamiento: variable cuantitativa continua, expresada en células/mm³, indica la cantidad de linfocitos CD4/mL antes del inicio de la terapia antirretroviral.

5.4.2.2.4. CD4 inicio del seguimiento: variable cuantitativa continua, expresada en células/mm³, indica la cantidad de linfocitos CD4/mL al inicio del seguimiento.

5.4.2.2.5. CD4 en el seguimiento: variable cuantitativa continua, expresada en células/mm³, indica la cantidad de linfocitos CD4/mL durante el seguimiento.

5.4.2.2.6. Carga viral (CV) inicio del seguimiento: variable cuantitativa continua, expresada en copias/mL de sangre al inicio del seguimiento.

5.4.2.2.7. Carga viral en el seguimiento: variable cuantitativa continua, expresada en copias/mL de sangre durante el seguimiento.

5.4.2.2.8. Enfermedad cardiovascular previa: variable cualitativa policotómica, categorizada según una de las siguientes enfermedades, IAM, angina de pecho, cardiopatía isquemia, accidente cerebrovascular, aneurisma de aorta o enfermedad arterial periférica.

5.4.2.2.9. Otras enfermedades asociadas no cardiovasculares: variable cualitativa policotómica.

5.4.2.2.10. Diagnóstico síndrome metabólico: variable cualitativa dicotómica, sí o no. El criterio diagnóstico de síndrome metabólico fue la presencia de 3 de los siguientes 5 criterios: circunferencia de cintura $\geq 102\text{cm}$ en hombres o $\geq 88\text{cm}$ en mujeres; TG $\geq 150\text{mg/dL}$ o terapia para hipertrigliceridemia; HDL-c $< 40\text{mg/dL}$ en hombres o $< 50\text{mg/dL}$ en mujeres o terapia específica; PAS $\geq 130\text{mmHg}$ o PAD $\geq 85\text{mmHg}$ o terapia antihipertensiva; glucemia $\geq 100\text{mg/mL}$ o terapia hipoglucemiante [Grundy, 2005].

5.4.2.3. Variables farmacológicas:

5.4.2.3.1. Tiempo de tratamiento antirretroviral: variable cuantitativa continua, expresada en años, cantidad de años que el paciente recibe un tratamiento antirretroviral.

5.4.2.3.2. Tratamiento antirretroviral naive: variable cualitativa policotómica, describe la primera combinación de fármacos antirretrovirales utilizada por el paciente. Las combinaciones fueron categorizadas en: ITIAN (monoterapia, biterapia o triple terapia), ITINN (triple terapia), IP (triple terapia), IPr (triple terapia).

5.4.2.3.3. Número de esquemas previos: variable cuantitativa continua, cantidad de combinaciones distintas prescritas al paciente anteriormente al inicio del estudio.

5.4.2.3.4. Tratamiento antirretroviral actual: variable cualitativa policotómica, combinación de fármacos antirretrovirales en uso por el paciente al inicio del

estudio. Las combinaciones fueron categorizadas en: ITIAN (triple terapia), ITINN (triple terapia), IP (biterapia), IPr (monoterapia, biterapia o triple terapia), ITINT (biterapia o triple terapia).

5.4.2.3.5. Terapia para enfermedades cardiovasculares: variable cualitativa policotómica, describe los fármacos prescritos al paciente para el tratamiento de ECV.

5.4.2.3.6. Otras terapias no cardiovasculares: variable cualitativa policotómica, describe los fármacos en uso por el paciente para el tratamiento de otras comorbilidades.

5.4.2.3.7. Adherencia dispensación: variable cuantitativa continua y variable cualitativa dicotómica (adherente o no adherente), expresada en %, indica el porcentaje de adherencia según los registros de dispensación. El cálculo se realizó por medio de la división del número de comprimidos dispensados en los cuatro meses anteriores por el número de días y cantidad diaria prescrita. Se consideraron adherentes los pacientes con adherencia $\geq 95\%$.

5.4.2.3.8. Adherencia SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*): variable cualitativa dicotómica, adherente o no adherente, según el cuestionario SMAQ (Anexo 7). Consta de 6 preguntas con respuestas cerradas, cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa (A: 95-100% adherencia; B: 85-94%; C: 65- 84%; D: 30-64%; E:<30%). Este instrumento está adaptado para medir la adherencia en pacientes VIH y posee sensibilidad del 72% y especificidad del 91% [Knobel, 2002].

5.4.2.4. Variables relacionadas con el riesgo cardiovascular:

5.4.2.4.1. Hábito tabáquico: variable cualitativa dicotómica, sí o no. Se ha definido no fumadores los que nunca han fumado y los que llevaban más de 12 meses sin fumar.

5.4.2.4.2. Presión arterial sistólica: variable cuantitativa continua, expresada en mmHg. La PAS fue considerada elevada si ≥ 140 mmHg o ≥ 130 mmHg en pacientes diabéticos [Perk, 2012].

5.4.2.4.3. Presión arterial diastólica: variable cuantitativa continua, expresada en mmHg. La PAD fue considerada elevada si ≥ 90 mmHg o ≥ 80 mmHg en diabéticos [Perk, 2012].

5.4.2.4.4. Colesterol total: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. El CT fue considerado elevado si ≥ 190 mg/dL o ≥ 175 mg/dL en pacientes diabéticos [Perk, 2012].

5.4.2.4.5. Lipoproteína de baja densidad: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. El LDL-c fue considerado elevado si ≥ 115 mg/dL o ≥ 100 mg/dL en pacientes diabéticos o si SCORE $\geq 5\%$ [Perk, 2012].

5.4.2.4.6. Lipoproteína de alta densidad: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. Cifras de HDL-c < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres fueron consideradas bajas [Perk, 2012].

5.4.2.4.7. Triglicéridos: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. Valores de TG > 150 mg/dL fueron considerados elevados [Perk, 2012].

5.4.2.4.8. Glucemia: variable cuantitativa continua, expresada en mg/dL. Se consideró como glucemia elevada valores $>100\text{mg/dL}$ o $\geq 110\text{mg/dL}$ en pacientes diabéticos [Graham, 2008].

5.4.2.4.9. Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa continua, calculada a partir de la fórmula peso (kg)/talla² (m). El IMC fue categorizado según la clasificación de la Organización Mundial de Salud (OMS) en: $<18,5\text{ kg/m}^2$ como bajo peso; $18,5\text{--}24,9\text{ kg/m}^2$ como peso normal; $25,0\text{--}29,9\text{ kg/m}^2$ como sobrepeso y $\geq 30\text{ kg/m}^2$ como obesidad [World Health Organization; 2000].

5.4.2.4.10. Circunferencia cintura y cadera: variable cuantitativa continua. Las medidas fueron obtenidas con una cinta métrica no extensible calibrada en centímetros. La medición de la cintura se realizó en el punto medio entre el borde costal inferior y la cresta ilíaca de cada lado y la de cadera a nivel de la zona más prominente de los glúteos. Pacientes con circunferencia de cintura $\geq 102\text{ cm}$ en hombres y $\geq 88\text{ cm}$ en mujeres fueron considerados con obesidad abdominal.

5.4.2.4.11. Historia familiar de IAM: variable cualitativa dicotómica, sí o no. Si un familiar masculino de primer grado (padre o hermano) ha sufrido un infarto antes de los 55 años o si un familiar femenino de primer grado (madre o hermana) ha sufrido un infarto antes de los 65 años.

5.4.2.5. Variables relacionadas a RNM:

5.4.2.5.1. Tipo de RNM: variable cualitativa y categorizada, según el Tercer Consenso de Granada sobre PRM y RNM [Comité de Consenso, 2007]. Clasificación de los RNM: de necesidad (problema de salud no tratado o efecto

de medicamento innecesario), de efectividad (inefectividad no cuantitativa o inefectividad cuantitativa), de seguridad (inseguridad no cuantitativa o inseguridad cuantitativa) (Tabla 3).

5.4.2.5.2. Número de RNM: variable cuantitativa continua, RNM detectados al inicio, final y total en todos los pacientes durante el seguimiento.

5.4.2.5.3. PRM: variable cualitativa policotómica y categorizada, causas del RNM detectados al inicio, final y total en todos los pacientes durante el seguimiento, según el Foro de Atención Farmacéutica (Tabla 2) [Foro de atención farmacéutica, 2008].

5.4.2.6. Variables relacionadas a las intervenciones:

5.4.2.6.1. Tipo de intervención: variable cualitativa y categorizada, según Sabater y cols. (Tabla 4) [Sabater, 2005].

5.4.2.6.2. Aceptación de la intervención: variable cualitativa dicotómica, sí o no.

5.4.2.6.3. Resultado obtenido: variable cualitativa dicotómica, problema resuelto o problema no resuelto.

5.4.2.6.4. Número de intervenciones: variable cuantitativa continua, total de intervenciones realizadas durante el seguimiento.

Las variables independientes incluidas en el **estudio observacional** fueron: sociodemográficas (sexo y edad), clínicas (tiempo de infección VIH, CD4 pre tratamiento, CD4 en el seguimiento, carga viral en el seguimiento, enfermedad

cardiovascular previa y otras enfermedades asociadas no cardiovasculares), farmacológicas (tiempo de tratamiento antirretroviral, tratamiento antirretroviral naive, tratamiento antirretroviral actual y otras terapias no cardiovasculares) y relacionadas al riesgo cardiovascular (habito tabáquico, PAS, PAD, CT, LDL-c, HDL-c, TG, glucemia e historia familiar de IAM). En el **estudio cuasi-experimental** se incluyeron todas las variables independientes descritas.

5.5. Fuentes de Información

5.5.1. Fuentes de información – estudio observacional

En el **estudio observacional** se utilizaron como fuentes de información para la recogida de las variables, los datos disponibles en las historias clínicas y en los registros de dispensación del servicio de farmacia.

5.5.2. Fuentes de información – estudio cuasi-experimental

En el **estudio cuasi-experimental** las variables estudiadas fueron obtenidas en entrevista con los pacientes, en el historial clínico y en los registros de dispensación de la farmacia. Las variables sociodemográficas fueron obtenidas en la entrevista con el paciente. Las variables clínicas y relacionadas al riesgo cardiovascular se obtuvieron en el historial clínico y en la entrevista. Las variables farmacológicas fueron obtenidas en el historial clínico, en la entrevista y los registros de dispensación electrónica. Las medidas antropométricas (peso,

circunferencia cintura y cadera) fueron obtenidas por los investigadores durante las entrevistas. La presión arterial sistólica y la diastólica fueron medidas según las recomendaciones de la Guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la hipertensión arterial [Grupo de trabajo ESH y ESC, 2013], utilizando un instrumento electrónico validado, marca Omron, modelo M3 Intellisense. El peso para el cálculo del IMC fue medido en balanza digital y los pacientes estaban vestidos pero sin ropas gruesas. Los valores de CT, LDL-c, HDL-c, TG, glucemia, TG, recuento del CD4 y CV utilizados fueron de las analíticas más próximas a la entrevista disponibles en el historial clínico.

5.6. Procedimiento del Estudio

5.6.1. Procedimiento estudio observacional

Para el **estudio observacional** retrospectivo se realizó una selección a partir de la relación de pacientes en terapia antirretroviral en el año 2008, los que cumplieron 50 años hasta el final de este año. Se recogieron las variables del estudio en una hoja de recogida de datos (Anexo 8). Las variables fueron recogidas, seguidas y analizadas anualmente de enero de 2009 hasta diciembre de 2011, obteniendo tres medidas durante el periodo de estudio.

5.6.2. Procedimiento estudio cuasi-experimental

Para el **estudio cuasi-experimental** de seguimiento farmacoterapéutico se ha realizado una selección a partir de la relación de los pacientes en terapia antirretroviral en el año 2012 de los que tenían más de 50 años. Se incluyeron los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Estos fueron invitados a participar al acudir al servicio de farmacia para recoger la terapia antirretroviral, explicándoles el estudio a través de la entrega de la hoja de información al paciente (HIP) y los que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado (CI) por escrito (Anexo 9).

Se les realizó una primera entrevista para recogida de las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas. Además se obtuvieron las medidas antropométricas y la presión arterial. Se les aplicó el cuestionario de adherencia SMAQ [Knobel, 2002], los cuestionarios de calidad de vida MOS-HIV [Wu, 1991] y SF-36 [Alonso, 1995]. Posteriormente a la obtención de estos datos se estimó el RCV según las ecuaciones SCORE [Conroy, 2003] y REGICOR [Marrugat, 2003].

Los pacientes clasificados como de riesgo moderado-elevado (ECV conocida, diabetes tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria, un factor de riesgo muy elevado o SCORE $\geq 2\%$) fueron citados para acudir a las entrevistas de seguimiento.

Las entrevistas de seguimiento fueron realizadas cada 2 meses coincidiendo con la cita para recoger los fármacos antirretrovirales en la Unidad de Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

El seguimiento farmacoterapéutico fue realizado mediante el método Dader, desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, España [Sabater-Hernández, 2007].

En cada entrevista se evaluaron la farmacoterapia, los problemas de salud y los FRCV modificables que el paciente presentaba (fases de estudio y evaluación del Método Dader). Se analizaron los PRM, RNM y FRCV modificables relacionados al estilo de vida que incrementaban el riesgo cardiovascular.

A continuación se realizaron intervenciones (fase de intervención o plan de actuación del Método Dader):

- direccionadas al paciente en el caso de modificación del estilo de vida y mejora en la adherencia a la terapéutica, y/o
- direccionadas al médico en caso de necesidad de evaluación de la terapéutica mediante informe escrito

En las entrevistas posteriores se analizaron los resultados obtenidos de las intervenciones realizadas en la entrevista previa. Conforme los resultados encontrados, se rellenó un nuevo estado de situación, repitiendo las fases de estudio, evaluación, identificación e intervención.

Al término de los 12 meses de seguimiento, se realizó una entrevista final con los pacientes en la cual se recogieron las mismas variables del estudio.

Todas las variables del estudio fueron recogidas en un impreso estandarizado (Cuaderno de Recogida de Datos, Anexo 10). Posteriormente fueron codificadas en una base de datos en el programa Excell para su análisis estadístico.

5.7. Análisis Estadístico de Datos

5.7.1. Análisis estadístico - estudio observacional

Para el análisis estadístico las variables del estudio fueron codificadas mediante una base de datos en Excell y se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0. Se realizó un análisis descriptivo univariante de las variables recogidas en el estudio. Para las variables cualitativas se obtuvieron tablas de frecuencias absolutas y relativas. En las variables cuantitativas se obtuvieron las medidas de tendencia central (media) y medidas de dispersión (desviación estándar). Se analizaron las relaciones entre las variables a partir de un análisis bivalente; cuando la variable independiente era cuantitativa se aplicó el test T-Student para comparación de dos medias, en caso de distribución normal se usó el test de Kolmogorov-Smirnov y en distribución anormal el test U-Mann Whitney. Cuando la variable era cualitativa, se aplicó el test de Chi-Cuadrado corrigiendo por el test de continuidad de Yates para tablas 2x2. Se asumió significación estadística para valores de $P < 0,05$.

5.7.2. Análisis estadístico - estudio cuasi-experimental

Los datos se analizaron con el software estadístico IBM SPSS Statistics 19. Se ha realizado un análisis descriptivo, bivalente y multivariante de las variables recogidas. Para todos los contrastes se consideró significativo un valor $P < 0,05$.

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se han calculado medidas de tendencia central y dispersión; para las cualitativas, tablas de frecuencias

absolutas y relativas. La normalidad de las variables se ha contrastado con el test de Shapiro-Wilks.

Una vez descrita la población del estudio, se analizaron las relaciones de las variables a partir de un análisis bivariante usando test estadísticos. Las variables se relacionan con el riesgo cardiovascular elevado según las distintas ecuaciones. Las medidas numéricas se han comparado con el test t de Student o Mann-Whitney en los casos en los que no se cumplió la hipótesis de normalidad. Para las cualitativas se ha utilizado el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher. En los casos en los que se compararon dos medidas numéricas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson, y Spearman en los casos de no normalidad. El mismo análisis se ha llevado a cabo para analizar la relación entre los distintos tratamientos los parámetros clínicos, la adherencia y la carga viral. Las variables se relacionan con la calidad de vida según los cuestionarios aplicados según en el análisis anterior.

Para analizar el impacto del SFT sobre las variables relacionadas al RCV y la estimación del riesgo cardiovascular, se realizó una comparación entre los valores al inicio y al final del seguimiento utilizando el test t de Student para muestras relacionadas y McNemar para variables cualitativas. Igualmente para evaluar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico sobre la calidad de vida relacionada a la salud, se comparó las puntuaciones en los dominios y dimensiones de los distintos cuestionarios aplicados al inicio y al término del estudio utilizando el test t de Student para muestras relacionadas.

Se ha realizado un análisis multivariante para analizar de forma conjunta las variables que se relacionaban con el riesgo cardiovascular. El método de selección de variables ha sido por pasos sucesivos hacia adelante, considerando como criterio de entrada un valor $P < 0,05$ y de salida $P > 0,10$.

5.8. Cuestiones Éticas

5.8.1. Cuestiones éticas – estudio observacional

En relación al **estudio observacional** retrospectivo al tratarse de un estudio observacional los datos referentes al tratamiento antirretroviral fueron los correspondientes a la práctica clínica habitual según el criterio médico establecido, no se realizó ninguna intervención ni manipulación en el paciente. En todo momento se respetó la confidencialidad de los datos de los pacientes según el cumplimiento de la normativa de la ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal y cualquier reglamentación futura que legisle la confidencialidad de los mismos.

5.8.2. Cuestiones éticas – estudio cuasi-experimental

El estudio analítico cuasi-experimental consideró las mismas cuestiones éticas que el estudio observacional y además fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada) (Certificado adjunto, Anexo 11). El protocolo de este estudio fue registrado en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>), número del protocolo NCT02763995 (Anexo 12).

La inclusión de los pacientes en el estudio se realizó siempre y después que se les proporcionó la información adecuada (hoja de información al paciente) y que firmaron el consentimiento por escrito mediante el impreso consentimiento informado (Anexo 9).

En ambos estudios la información referente a la identidad de los pacientes fue considerada confidencial a todos los efectos. Los datos de los pacientes recogidos en el cuaderno de recogida de datos se documentaron de manera anónima, vinculándose a número de paciente, de manera que únicamente el investigador podría asociar tales datos a una persona. La base de datos del estudio que ha sido generada fue gestionada por los investigadores del estudio y no contenían identificación alguna del paciente. Durante el transcurso del estudio, todos los documentos relacionados con el mismo estuvieron localizados en un área segura del hospital. Al final del estudio el investigador principal fue el responsable de conservar la documentación necesaria durante los periodos establecidos por la normativa legal vigente.

“El cristianismo nos cuenta la Gran Historia, y nos ayuda a encontrar nuestra pequeña historia de una nueva manera”.

*Alister E. McGrath (1953),
Biofísico y teólogo en Oxford.*

6. Resultados

6.1. Proceso de inclusión y exclusión de pacientes en los estudios observacional y cuasi-experimental.

En el **estudio observacional** de los 570 pacientes que acudieron al servicio de farmacia en el año de 2008, 101 eran mayores de 50 años. De los cuales 46 pacientes fueron incluidos en el por cumplir los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

En el estudio **cuasi-experimental** de los 723 pacientes en terapia antirretroviral que eran asistidos en el servicio de farmacia hospitalaria en el año 2012, 204 tenían más de 50 años. De los cuales, 80 aceptaron participar del estudio, 7 pacientes fueron excluidos por SCORE <2%, de estos 48 pacientes acudieron a las entrevistas de seguimiento y 42 pacientes completaron los 12 meses de seguimiento. La Figura 3 representa el diagrama de inclusión/exclusión del estudio **cuasi-experimental**.

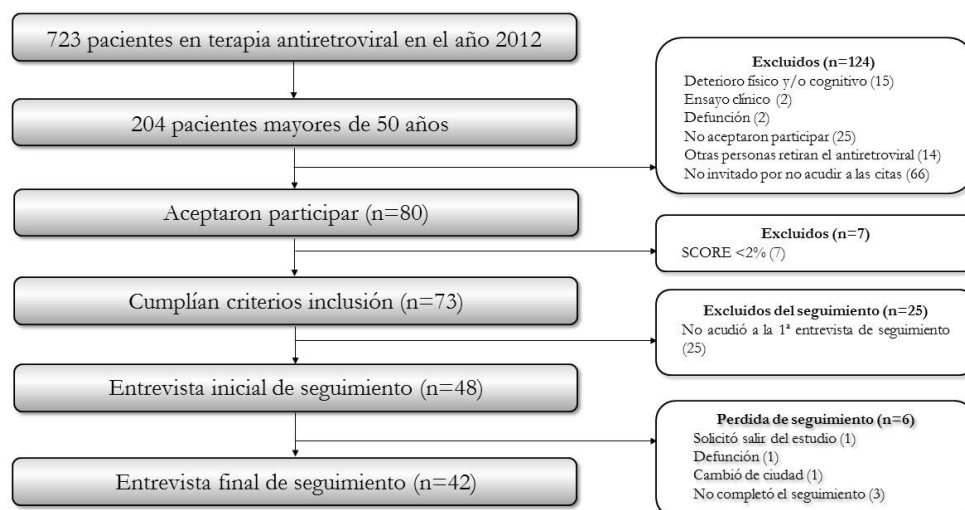


Figura 3. Diagrama de inclusión/exclusión de los participantes del estudio cuasi-experimental.

6.2. Características de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y su riesgo cardiovascular

La población del estudio estuvo constituida mayoritariamente por hombres (69,6%) con una media de edad de $58,76 \pm 7,04$ años. La prevalencia de comorbilidades asociadas en los pacientes VIH fue del 43,5% hipertensión arterial; 26,1% dislipemia; 8,7% obesidad; 28,3% diabetes mellitus; 23,9% coinfección VHC/VIH; 30,4% coinfección VHB/VIH; 4,3% ECV previa y 2,2% historia familiar de IAM.

Las características clínicas y farmacológicas relacionadas con la infección VIH están reflejados en la Tabla 5. En cuanto a la infección por el VIH, se observó un largo tiempo de infección VIH ($10,59 \pm 5,88$ años en media). El 54,30% de los pacientes tenían más de 10 años de diagnóstico VIH. El recuento de linfocitos CD4 pre tratamiento fue de $204,86 \pm 158,89$ células/mm³ y en la primera medida fue de $591,87 \pm 298,67$ células/mm³. El 91,70% de los pacientes presentaban carga viral indetectable al inicio del estudio. La media del tiempo de TARV fue de $8,56 \pm 4,67$ años. El 47,7% de los pacientes empezaron la TARV con recuento de CD4 < 200 células/mm³.

Tabla 5. Características clínicas y farmacológicas relacionadas con la infección VIH (primera medida).

Número de pacientes incluidos (n)	46
Tiempo de infección VIH, años ^a	10,59 (5,88)
Tiempo de infección > 10 años, %	54,30
CD4 pre tratamiento, células/mm ³ ^a	204,86 (158,89)
CD4 pre tratamiento < 200 células/mm ³ , %	47,70
CD4, células/mm ³ ^a	591,87 (298,67)
CV indetectable (>50 copias/mL), %	91,70
Tiempo TARV, años ^a	8,56 (4,67)
Tiempo TARV ≥ 10 años, %	46,70

^a media (desviación típica)

El perfil lipídico medio encontrado en la población al inicio del estudio se refleja en la Tabla 6, así como los demás factores de riesgo cardiovasculares. Se observó que en el 51,02% de los pacientes el CT fue >190mg/dL; en el 44,44% el LDL-c >115mg/dL; en el 39,29% los TG>150mg/dL y en el 26,67% el HDL-c fue <40mg/dL en la primera medida. La media de la PAS y de la PAD en las tres medidas realizadas se encontraban dentro de la normalidad. La prevalencia de tabaquismo en el estudio fue del 41,30% con mayor predominio en hombres (46,88%) que en mujeres (28,57%). El 69,60% de los pacientes tenían prescrito un tratamiento asociado, mayoritariamente tratamiento hipolipemiante (54,30%).

Tabla 6. Factores de riesgo cardiovasculares y farmacoterapia asociada (primera medida).

Número de pacientes incluidos (n)	46
Tabaquismo, %	41,30
PAS, mmHg ^a	130,02 (17,89)
PAD, mmHg ^a	75,91 (10,57)
CT, mg/dL ^a	200,52 (51,60)
LDL, mg/dL ^a	119,20 (39,88)
HDL, mg/dL ^a	48,29 (15,37)
TG, mg/dL ^a	173,28 (87,68)
Glucemia, mg/dL ^a	111,66 (24,61)
Tratamiento para enfermedad cardiovascular, %	2,20
Tratamiento para otras enfermedades, %	69,60
Tratamiento hipolipemiante, %	54,30
Tratamiento antihipertensiva, %	39,10
Tratamiento hipoglucemiante, %	17,40

^a media (desviación típica)

En relación al esquema terapéutico antirretroviral naive, la terapia triple combinada fue la terapia inicial en el 67,39% de los pacientes. Al inicio del

estudio el 87,5% de la población tenía como esquema terapéutico la triple terapia. El esquema antirretroviral al final del estudio permaneció siendo predominantemente la triple terapia seguido por el mantenimiento con inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IPr) en monoterapia. Más del 50% de los pacientes tenían prescrito un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) como TARV de base durante todo el seguimiento (Figura 4). Durante el estudio el recuento medio de CD4 fue superior a $568,1 \pm 291,1$ células/mm³ y la carga viral indetectable en más del 91,7% de los pacientes.

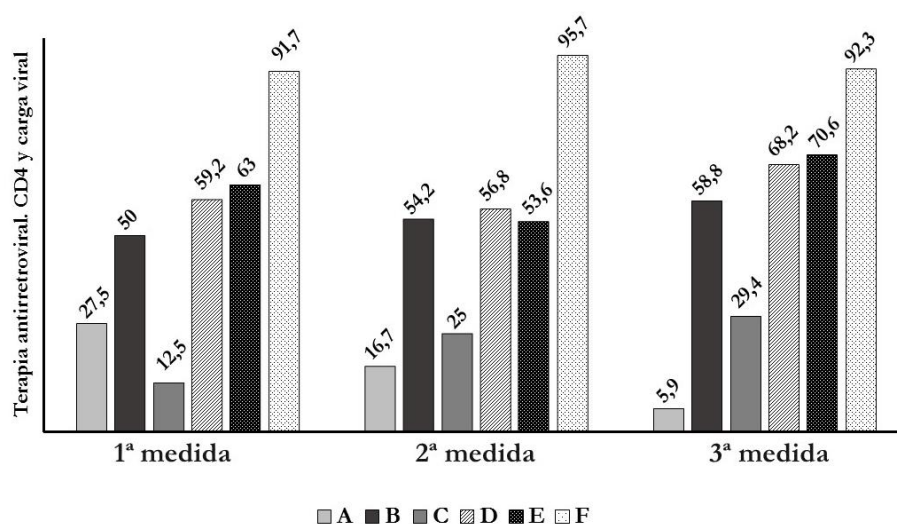


Figura 4. Terapia antiretroviral, CD4 y carga viral en el estudio observacional, según el periodo de medida.

A: IPr × otros (%); B: ITIAN × otros (%); C: IPrm × otros (%); D: CD4, media/10 (células/mm³); E: CD4 ≥500 células/mm³ (%); F: CV <50 copias/mL (%).

En la Figura 5 se refleja el porcentaje de pacientes clasificados como de riesgo bajo, moderado y elevado según las distintas ecuaciones de estimación de RCV utilizadas y el periodo de medida. Los pacientes obtuvieron una valoración media del RCV del 9,67%, 5,93%, 7,52% y 2,65% en la primera medición según las ecuaciones de Framingham, REGICOR, PROCAM y SCORE. Se observa

en la Figura 5 que más del 60% de los pacientes presentaron un riesgo moderado/elevado en Framingham, REGICOR y SCORE en todas las medidas. Además se observa que el porcentaje de pacientes en riesgo elevado ha aumentado a lo largo del estudio en relación a la primera medida en todas las ecuaciones.

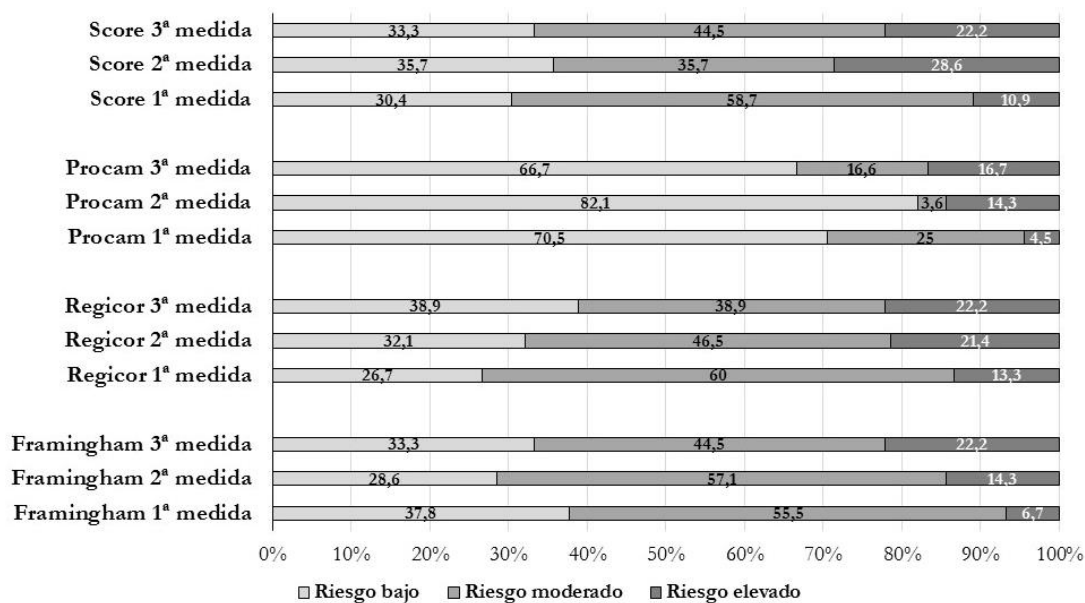


Figura 5. Distribución de los pacientes según el riesgo cardiovascular, la ecuación de estimación utilizada y el periodo de medida.

En el análisis estadístico bivalente entre las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo *versus* moderado/elevado), se observó un mayor riesgo cardiovascular durante todo el seguimiento entre los hombres comparado a las mujeres en el cálculo basado en Framingham y SCORE. Tanto el CD4 pre-tratamiento como el recuento de CD4 en las distintas mediciones, ni la carga viral plasmática presentaron relación con una mayor valoración del riesgo cardiovascular en esta población (Tabla 7, Tabla 8, Tabla 9 y Tabla 10). Tampoco se verificó relación de significancia entre el RCV y el esquema antirretroviral, el tiempo de TARV o el tabaco. Se observó

relación con significancia estadística el hecho de tener diagnóstico de hipertensión, hacer uso de antihipertensivos y presentar una medida de PAS más elevada.

Tabla 7. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación **Framingham** y el periodo de medida.

		1º medida (n=46)	P- valor	2º medida (n=28)	P-valor	3º medida (n=18)	P- valor
Sexo ^a	hombres	87,1%	0,000	90,5%	0,000	84,6%	0,022
	mujeres	7,1%		14,3%		20,0%	
Edad, años ^b	RCV m/e	60,14 (7,55)	0,116	59,65 (6,77)	0,276	59,58 (6,32)	0,101
	RCV bj	56,70 (5,88)		56,50 (6,76)		54,67 (3,83)	
Tiempo VIH ^a	>10 años	58,3%	0,759	73,3%	1,00	85,7%	0,316
	≤10 años	66,7%		69,2%		54,5%	
CD4 naïve ^a	<200 células/mm ³	65,0%	1,00				
	≥200 células/mm ³	65,2%					
Recuento de CD4 ^a	<500 células/mm ³	68,8%	0,541	69,2%	1,00	40,0%	0,117
	≥500 células/mm ³	58,6%		73,3%		83,3%	
Carga viral ^a	≥50 copias/ml	66,7%	1,00	100,0%	1,00	0,0%	0,385
	<50 copias/ml	59,4%		63,6%		66,7%	
Diagnóstico HTA ^a	Si	57,9%	0,757	100,0%	0,008	100,0%	0,013
	No	65,4%		50,0%		40,0%	
Terapia antihipertens ^a	Si	58,8%	0,759	100,0%	0,025	100,0%	0,054
	No	64,3%		55,6%		50,0%	
PAS, mmHg ^b	RCV m/e	127,96 (19,20)	0,448	137,35 (17,33)	0,002	139,67 (24,30)	0,032
	RCV bj	132,17 (15,45)		114,50 (12,27)		115,00 (10,49)	

^a porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular moderado/elevado.

^b media y desviación según el riesgo: RCV m/e (riesgo cardiovascular moderado/elevado) o RCV bj (riesgo cardiovascular bajo)

Tabla 8. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación **REGICOR** y el periodo de medida.

		1º medida (n=46)	P- valor	2º medida (n=28)	P-valor	3º medida (n=18)	P- valor
Sexo ^a	hombres	77,4%	0,470	71,4%	0,646	69,2%	0,326
	mujeres	64,3%		57,1%		40,0%	
Edad, años ^b	RCV m/e	60,63 (6,80)	0,004	60,63 (6,28)	0,031	60,00 (5,79)	0,066
	RCV bj	53,91 (5,55)		54,78 (6,42)		54,71 (5,05)	
Tiempo VIH ^a	>10 años	75,0%	1,00	66,7%	1,00	85,7%	0,151
	≤10 años	71,4%		69,2%		45,5%	
CD4 naïve ^a	<200 células/mm ³	65,0%	0,497				
	≥200 células/mm ³						

		≥ 200 células/mm ³	78,3%				
Recuento de CD4 ^a	de	<500 células/mm ³	81,2%	0,491	61,5%	0,689	40,0%
		≥ 500 células/mm ³	69,0%		73,3%		75,0%
Carga viral ^a	de	≥ 50 copias/ml	66,7%	1,00	100,0%	1,00	0,0%
		<50 copias/ml	68,8%		59,1%		58,3%
Diagnóstico HTA ^a	de	Si	73,7%	1,00	75,0%	0,687	87,5%
		No	73,1%		62,5%		40,0%
Terapia antihipertens ^a	de	Si	70,6%	0,743	70,0%	1,00	100,0%
		No	75,0%		66,7%		41,7%
PAS, mmHg ^b	de	RCV m/e	131,94 (18,50)	0,138	135,63 (14,88)	0,050	141,45 (24,23)
		RCV bj	123,00 (14,45)		120,67 (23,43)		115,71 (11,34)

^a porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular moderado/elevado.

^b media y desviación según el riesgo: RCV m/e (riesgo cardiovascular moderado/elevado) o RCV bj (riesgo cardiovascular bajo)

Tabla 9. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación **PROCAM** y el periodo de medida.

		1º medida (n=46)	P- valor	2º medida (n=28)	P-valor	3º medida (n=18)	P- valor
Sexo ^a	hombres	35,5%	0,282	19,0%	1,00	38,5%	0,615
	mujeres	15,4%		14,3%		20,0%	
Edad, años ^b	RCV m/e	62,15 (5,53)	0,053	64,2 (3,56)	0,046	63,00 (5,62)	0,007
	RCV bj	57,61 (7,39)		57,56 (6,80)		55,42 (4,48)	
Tiempo VIH ^a	>10 años	33,3%	0,742	20,0%	1,00	71,4%	0,013
	≤ 10 años	25,0%		15,4%		9,1%	
CD4 naïve ^a	<200 células/mm ³	30,0%	1,00				
	≥ 200 células/mm ³	30,4%					
Recuento de CD4 ^a	de	<500 células/mm ³	0,738	15,4%	1,00	40,0%	1,00
		≥ 500 células/mm ³	32,1%		20,0%		33,3%
Carga viral ^a	de	≥ 50 copias/ml	0,535	0,0%	1,00	0,0%	1,00
		<50 copias/ml	35,5%		4,5%		25,0%
Diagnóstico HTA ^a	de	Si	1,00	25,0%	0,624	50,0%	0,321
		No	28,0%		12,5%		20,0%
Terapia antihipertens ^a	de	Si	0,521	30,0%	0,315	66,7%	0,107
		No	25,9%		11,1%		16,7%
PAS, mmHg ^b	de	RCV m/e	0,345	133,30 (17,26)	0,152	137,80 (8,32)	146,00 (29,93)
		RCV bj	127,64 (18,23)		129,30 (20,42)		124,17 (16,76)

^a porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular moderado/elevado.

^b media y desviación según el riesgo: RCV m/e (riesgo cardiovascular moderado/elevado) o RCV bj (riesgo cardiovascular bajo)

Tabla 10. Comparación de las características sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y el riesgo cardiovascular (bajo x moderado/elevado) según la ecuación **SCORE** y el periodo de medida.

		1º medida (n=46)	P- valor	2º medida (n=28)	P-valor	3º medida (n=18)	P- valor
Sexo ^a	hombres	90,6%	0,000	81,0%	0,003	84,6%	0,022
	mujeres	21,4%		14,3%		20,0%	
Edad, años ^b	RCV m/e	60,31 (7,21)	0,022	60,39 (6,71)	0,087	60,08 (5,79)	0,027
	RCV bj	55,21 (5,31)		55,80 (6,21)		53,67 (3,88)	
Tiempo VIH ^a	>10 años	68,0%	1,00	66,7%	1,00	85,7%	0,316
	≤10 años	71,4%		61,5%		54,4%	
CD4 naïve ^a	<200 células/mm ³	66,7%	0,504				
	≥200 células/mm ³	78,3%					
Recuento de CD4 ^a	<500 células/mm ³	64,7%	0,742	61,5%	1,00	60,0%	0,600
	≥500 células/mm ³	72,4%		66,7%		75,0%	
Carga viral ^a	≥50 copias/ml	66,7%	1,00	100,0%	1,00	0,0%	0,385
	<50 copias/ml	72,7%		54,5%		66,7%	
Diagnóstico HTA ^a	Si	75,0%	0,535	91,7%	0,016	100,0%	0,013
	No	65,4%		43,8%		40,0%	
Terapia antihipertens ^a	Si	72,2%	1,00	90,0%	0,048	100,0%	0,054
	No	67,9%		50,0%		50,0%	
PAS, mmHg ^b	RCV m/e	133,75 (18,69)	0,031	139,83 (16,36)	<0,001	141,33 (22,72)	0,007
	RCV bj	121,50 (12,74)		114,60 (11,08)		111,67 (7,53)	

^a porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular moderado/elevado.

^b media y desviación según el riesgo: RCV *m/e* (riesgo cardiovascular moderado/elevado) o RCV *bj* (riesgo cardiovascular bajo)

6.3. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

Para describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH mayores de 50 años en terapia antirretroviral se realizó con los datos de los 73 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio y de los 42 pacientes que terminaron el seguimiento farmacoterapéutico. Para analizar estas características la población de estudio fue estratificada en dos grupos de edad (50-59 y >60 años).

Los pacientes incluidos fueron mayoritariamente hombres (84,9%), la distribución del sexo en cuanto a grupo de edad sigue siendo mayoritariamente hombres, en los periodos 50-59 años y >60 años. En este último periodo existe un aumento del porcentaje de mujeres (25,0%) (Figura 6).

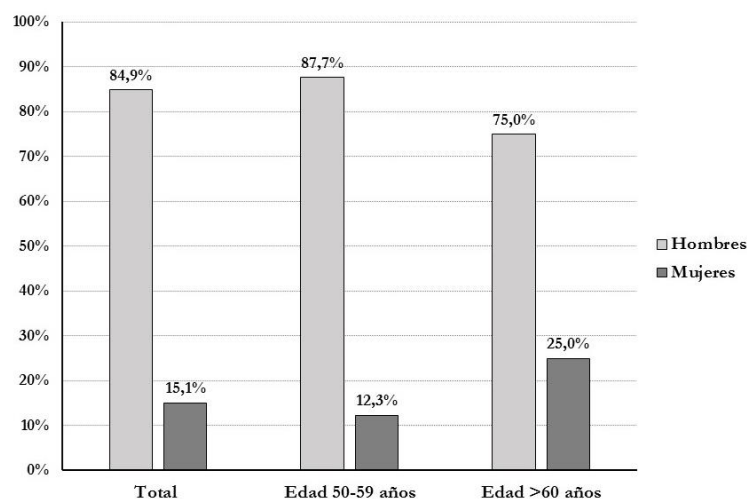


Figura 6. Distribución de la población según el sexo y grupo de edad.

La edad media de la población fue de $56,6 \pm 6,4$ años. El grupo mayoritario (78,1%) fue del 50-59 años ($n=57$), con una media de edad $53,5 \pm 2,6$ años. En cuanto a la edad al diagnóstico y al inicio del tratamiento antirretroviral, la

mayoría presentaba edad inferior a 50 años (75,7% y 73%, respectivamente) (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de la población según la edad al inicio del estudio, la edad al diagnóstico VIH y la edad al inicio de la TARV.

	Edad (n=73)	50-59 años (n=57)	≥60 años (n=16)	Edad diagnóstico VIH	Edad inicio TARV
Media (DE)	56,6 (6,4)	53,5 (2,6)	67,5 (3,0)	40,5 (9,5)	43,9 (7,5)
Mediana	54,0	53,0	67,0	38,5	41,0
RIC	52-59	52-55	66-70	33-49,3	38-50
Mínimo	50	50	62	25	30
Máximo	73	59	73	60	60

DE: desviación típica; RIC: rango intercuartil

El nivel de estudios de la población fue: 10,0% sin estudios; 28,3% primarios; 33,4% secundario y el 28,3% estudios universitarios. La situación laboral de los pacientes fue: el 54,3% pensionistas; el 31,4% activos; el 11,4% parados y el 2,9% otra situación.

Las principales vía de transmisión del VIH fueron el uso de drogas por vía parenteral (30,1%) y las prácticas homo/bisexuales (21,9%) (Tabla 12).

Tabla 12. Vía de transmisión del VIH en la población de estudio.

	Total (n=73)
Accidente laboral/trasfusión	5,5 (4)
ADVP	30,1 (22)
Heterosexual	17,8 (13)
Homosexual/bisexual	21,9 (16)
No se sabe	17,8 (13)
Sin información	6,8 (5)
Porcentaje (n)	

En la Tabla 13 se muestran las medias del tiempo de infección desde el diagnóstico VIH, el recuento de CD4 al inicio de la TARV y del estudio, así como el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable en el inicio del estudio. El tiempo medio de infección VIH fue de $16,5 \pm 6,1$ años, la mayoría de los pacientes (78,1%) presentaban más de 10 años de diagnóstico de la infección. El CD4 medio pre tratamiento fue de $223,3 \pm 191,7$ células/mm³. El 41,1% de los pacientes empezaron la terapia antirretroviral con un recuento de CD4 < 200 células/mm³. Al inicio del seguimiento el recuento de CD4 medio fue de $695,0 \pm 325,7$ células/mm³, el 71,2% de ellos presentaban valores de CD4 ≥ 500 células/mm³ y el 93,2% carga viral indetectable.

Tabla 13. Características clínicas relacionadas a la infección VIH en la población VIH.

	Total (n=73)	50-59 años (n=57)	≥ 60 años (n=16)	P-valor
Tiempo infección VIH, años ^a	16,5 (6,1)	16,8 (6,7)	15,7 (3,5)	0,536
Tiempo infección VIH >10 años ^b	78,1 (57)	75,4 (43)	87,5 (14)	0,272
CD4 pre-tratamiento, células/mm ³ ^a	223,3 (191,7)	226,6 (200,4)	209,4 (157,7)	0,792
CD4 pre-tratamiento <200 células/mm ³ ^b	41,1 (30)	43,9 (25)	31,3 (5)	0,740
Recuento CD4, células/mm ³ ^a	695,0 (325,7)	687,3 (333,9)	722,9 (302,8)	0,702
Recuento CD4 >500 células/mm ³ ^b	71,2 (52)	71,9 (41)	68,8 (11)	0,766
Carga viral indetectable, <50 copias/mL ^b	93,2 (68)	92,9 (52)	100,0 (16)	0,271

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n)

No se observaron diferencias significativas en cuanto al tiempo de infección, recuento de CD4 pre-tratamiento, recuento de CD4 al inicio del estudio y porcentaje de pacientes con CV indetectable entre los dos grupos de edad estudiados.

Se observó relación lineal de significancia entre el CD4 pre tratamiento y el recuento de CD4 al inicio del estudio (Rho Spearman=0,543; R2 lineal=0,233; $P<0,001$) (Figura 7).

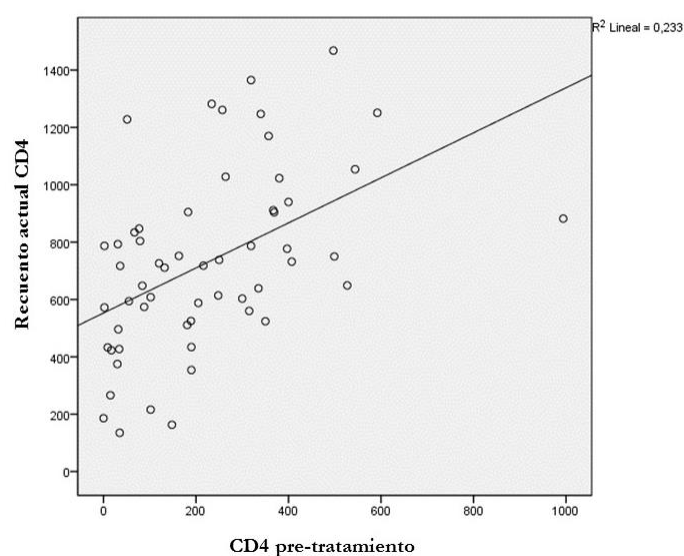


Figura 7. Regresión lineal entre el recuento de linfocitos CD4 pre tratamiento y el CD4 al inicio del estudio cuasi-experimental.

En relación a las comorbilidades encontradas en los pacientes, la coinfección VIH/VHC fue la de mayor prevalencia (39,7%), seguida de la hipertensión arterial (32,9%) y el síndrome metabólico (31,5%) (Tabla 14). La hipertensión arterial y la diabetes fueron más prevalentes en los pacientes con edad superior a 60 años, sin embargo la coinfección VIH/VHC fue más prevalente en los pacientes de 50-59 años con diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 14. Comorbilidades presentes en los pacientes VIH incluidos en el estudio.

	Total (n=73)	50-59 años (n=57)	≥60 años (n=16)	P-valor
ECV previa	2,7 (2)	1,8 (1)	6,3 (1)	0,393
HTA	32,9 (24)	21,1 (12)	75,0 (12)	<0,001
Diabetes	11,0 (8)	7,0 (4)	25,0 (4)	0,042
VHC	39,7 (29)	47,4 (27)	12,05 (2)	0,012
VHB	17,8 (13)	14,0 (8)	31,3 (5)	0,112
Síndrome metabólico	31,5 (23)	29,8 (17)	37,5 (6)	0,559
Porcentaje (n)				

En la Tabla 15 se muestran las características de la terapia antirretroviral de la población de estudio. El tiempo medio de TARV fue de $13,3 \pm 5,0$ años. Se observó diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de edad ($P=0,049$). El 61,6% de los pacientes llevaban más de 10 años en TARV al inicio del estudio también con diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de edad ($P=0,006$). La mediana del número de esquemas ARV previos al actual fue de 5 (RIC 3-8). El número de comprimidos diarios de ARV fue de 3 (RIC 3-4). La media de la adherencia a la TARV medida por los registros de dispensación fue del $93,5 \pm 9,6\%$. El 60,3% de los pacientes eran adherentes (adherencia $\geq 95\%$) según los registros de dispensación. En la adherencia auto referida medida a través del cuestionario SMAQ, el 67,1% fueron considerados adherentes. No existen diferencias significativas entre los grupos de edad y entre la adherencia medida por los registros $\geq 95\%$ o la adherencia medida por el cuestionario SMAQ y la media del recuento de CD4 ($P=0,307$ y $P=0,926$, respectivamente).

Tabla 15. Características de la farmacoterapia antirretroviral de la población de estudio.

	Total (n=73)	50-59 años (n=57)	≥60 años (n=16)	P- valor
Tiempo de TARV (años) ^a	13,3 (5,0)	12,6 (5,3)	15,6 (3,0)	0,049
Tiempo de TARV >10 años ^b	61,6 (45)	54,4 (31)	87,5 (14)	0,006
Numero de combinaciones previas de ARV ^a	5,1 (3,2)	5,0 (3,1)	5,5 (3,7)	0,660
Numero de comprimidos diarios de ARV ^c	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (1-3)	0,011
Adherencia dispensación (%) ^a	93,5 (9,6)	93,3 (10,1)	94,0 (7,9)	0,813
Adherencia dispensación (≥95%) ^b	60,3 (44)	57,9 (33)	68,8 (11)	0,433
SMAQ (adherente) ^b	67,1 (49)	67,9 (38)	78,6 (11)	0,434

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n); ^c mediana (rango intercuartil)

Al analizar la TARV naive, se observó que el 54,8% inició el tratamiento con un esquema de triple terapia, principalmente con ITINN (26%) e IP sin ritonavir (19,2%). Cabe destacar que el 11% tuvo como terapia naive un ITIAN en monoterapia y el 16,4% un ITIAN en biterapia. En el 17,8% de los pacientes esta información no estaba disponible en la historia clínica.

La combinación de antirretrovirales al inicio del estudio se observa en la Figura 8. Los IP fueron el grupo farmacológico más prescrito (69,8%), seguido por los ITINN en triple terapia (ITINNt) (23,3%). Se destaca que el 6,9% presentaba un esquema base con inhibidores de la integrasa (ININT) en triple terapia (ININTt) o en biterapia (ININTb). El fármaco antirretroviral más prescrito fue el darunavir.

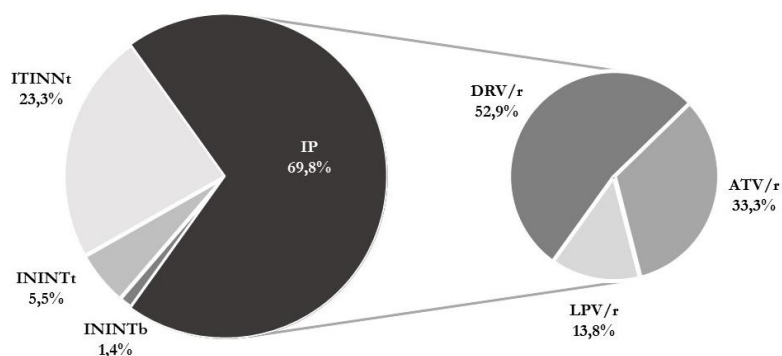


Figura 8. Combinaciones de antirretrovirales prescritas al inicio del estudio.

De los dos pacientes con ECV previa se encontró que uno de ellos con historia de infarto de miocardio tenía prescrito ácido acetilsalicílico.

En relación a las terapias asociadas para el control de los factores de riesgo cardiovascular, el 34,2% tenían prescrito terapia hipolipemiantes, el 31,5% antihipertensivos y el 6,8% hipoglucemiantes como se muestra en la Tabla 16. Se observó que los pacientes mayores de 60 años en comparación con los de 50-59 años utilizaban más hipolipemiantes y más antihipertensivos con diferencia estadísticamente significativa ($P=0,001$ y $P<0,001$, respectivamente).

Tabla 16. Farmacoterapia asociada prescrita a la población de estudio.

	Total (n=73)	50-59 años (n=57)	≥60 años (n=16)	P-valor
Antihipertensivo	31,5 (23)	21,1 (12)	68,8 (11)	<0,001
Hipolipemiante	34,2 (25)	24,6 (14)	68,8 (11)	0,001
Hipoglucemiante	6,8 (5)	3,5 (2)	18,8 (3)	0,067
Porcentaje (n)				

Los antihipertensivos fueron prescritos en 18 combinaciones distintas. Según las combinaciones prescritas, el 39% fue en monoterapia, el 39% en biterapia y el 22% en triple terapia (Figura 9A). La distribución según el grupo farmacológico fue la siguiente: el 61% de los pacientes con diuréticos; el 57%, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA); el 26% antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII); el 17%, betabloqueantes; el 13%, alfa bloqueantes y el 9% calcio antagonistas (Figura 9B). De los diuréticos la hidroclorotiazida fue prescrita en el 86% de los pacientes y, de los IECA, el enalapril fue prescrito en el 73% de los casos.

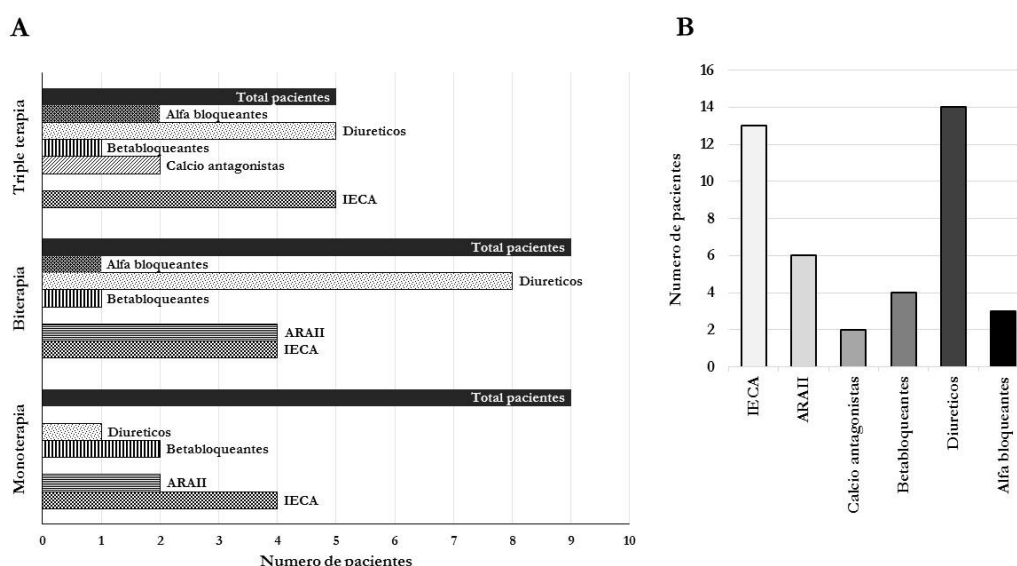


Figura 9. Terapia antihipertensiva, número de pacientes según tipo de combinación (Figura 9A) y grupo terapéutico (Figura 9B).

De los hipolipemiantes prescritos, la mayoría fue del grupo farmacológico de las estatinas (92%) y de estas la atorvastatina fue la más prescrita (52%), seguido de la rosuvastatina (30%) (Figura 10).

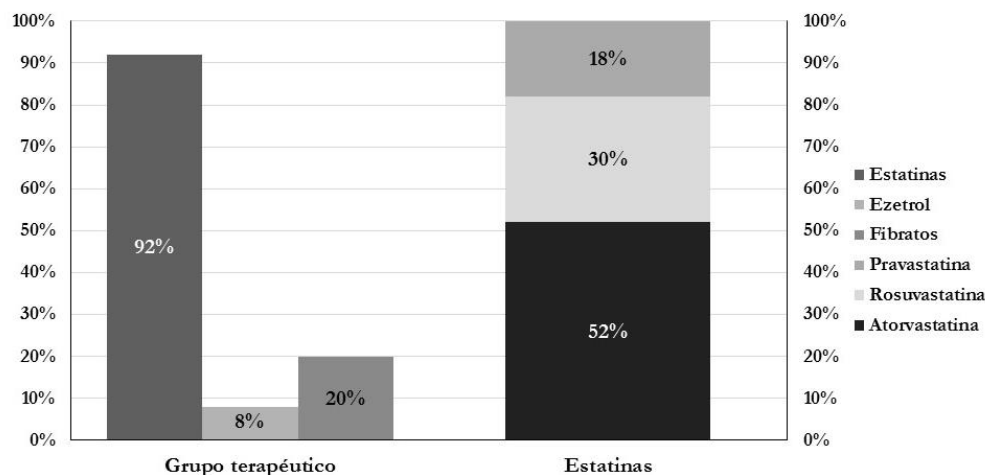


Figura 10. Terapia hipolipemiente prescrita según grupo terapéutico.

De los pacientes en uso de hipoglucemiantes, el 40% tenían prescrito metformina, el 20% metformina combinada con glibenclamida y el 40% una combinación de insulina

Después de 12 meses de seguimiento el recuento medio de linfocitos CD4 presentó incremento pero sin diferencia significativa comparado al inicio del estudio ($729,5 \pm 332,0$ células/mm³ versus $767,7 \pm 371,5$ células/mm³, $P=0,327$). El 97,4% de los pacientes presentaban CV indetectable al inicio y el 100,0%, al término del estudio (Tabla 17).

Prácticamente no ha habido cambios en los esquemas antirretrovirales: dos pacientes cambiaron de inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en triple terapia (IPrt) a inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en biterapia (IPrb) y uno paciente cambió de ITINNt a inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir en monoterapia (IPrm). La adherencia media estimada por los registros de dispensación aumentó del $93,9 \pm 10,2\%$ al $97,3 \pm 5,3\%$ $P=0,066$ (Tabla 17).

Entre las terapias asociadas se observó un aumento en la prevalencia de prescripción de antihipertensivos y de hipolipemiantes (33,3% al 42,9% y 42,9 al 47,6%, respectivamente).

Tabla 17. Comparación de las características relacionadas a la infección VIH y farmacoterapia antes-después del seguimiento farmacoterapéutico en la población de estudio.

	Inicio (n=42)	Final (n=42)	P-valor
CD4 (células/mm ³) ^a	729,5 (332,0)	767,0 (371,5)	0,327
CV indetectable (<50copias/mL) ^b	97,4 (38)	100,0 (39)	
Adherencia dispensación (%) ^a	93,9 (10,2)	97,3 (5,3)	0,066
Farmacoterapia:			
IP combinaciones ^b	66,7 (28)	69,0 (29)	0,317
Antihipertensivos ^b	33,3 (14)	42,9 (18)	0,105
Hipolipemiantes ^b	42,9 (18)	47,6 (20)	0,157
Hipoglucemiantes ^b	11,9 (5)	11,9 (5)	1

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n)

6.4. FRCV tradicionales y RCV de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

La descripción de los FRCV de los pacientes VIH mayores de 50 años en terapia antirretroviral con riesgo moderado/elevado se realizó con los datos de los 73 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. Para analizar estas características la población de estudio fue estratificada en dos grupos de edad (50-59 y >60 años).

Los FRCV presentes en los pacientes mayores de 50 años con riesgo moderado/elevado incluidos en el estudio se encuentra en la Tabla 18.

De los factores tradicionales de riesgo de enfermedades cardiovasculares encontrados en esta población los más prevalentes fueron: tabaquismo (56,2%), obesidad abdominal (32,9%), PAS elevada (43,8%) y CT elevado (56,2%). El porcentaje de pacientes con PAS elevada y $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ fueron superiores en el grupo de edad ≥ 60 años con diferencias estadísticas significativas. Los valores medios de medida de cintura y cintura/cadera también fueron superiores en el grupo de edad ≥ 60 años ($P=0,028$ y $P=0,022$, respectivamente). En cambio el tabaquismo fue más prevalente en los pacientes de edad comprendida entre 50-59 años la diferencia fue estadísticamente significativa. El porcentaje de pacientes con HDL-c bajo fue del 21,7%, resultando que el porcentaje de pacientes con índice aterogénico o de Castelli (CT/HDL-c) elevado encontrado fue del 20,3%.

Tabla 18. Factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes incluidos en el estudio.

	Total (n=73)	50-59 años (n=57)	≥60 años (n=16)	P- valor
PAS, mmHg ^a	135,4 (17,8)	132,0 (15,1)	147,4 (21,6)	0,002
PAS elevada ^b	43,8 (32)	35,1 (20)	75,0 (12)	0,005
PAD, mmHg ^a	80,5 (8,8)	80,2 (8,6)	81,6 (10,0)	0,575
PAD elevada ^b	21,9 (16)	21,1 (12)	25,0 (4)	0,736
CT, mg/dL ^a	194,6 (37,8)	193,7 (39,2)	198,1 (33,2)	0,685
CT elevado ^b	56,2 (41)	52,6 (30)	68,8 (11)	0,251
LDL-c, mg/dL ^a	113,7 (34,3)	113,3 (35,0)	115,1 (32,7)	0,867
LDL-c elevado ^b	54,4 (37)	51,9 (28)	64,3 (9)	0,405
HDL-c, mg/dL ^a	51,0 (12,0)	51,3 (12,5)	49,8 (10,2)	0,672
HDL-c bajo ^b	21,7 (15)	20,0 (11)	28,6 (4)	0,488
TG, mg/dL ^a	161,7 (90,7)	156,2 (90,6)	181,0 (91,1)	0,338
TG elevado ^b	44,4 (32)	41,1 (23)	56,3 (8)	0,281
CT/HDL-c ^a	4,0 (1,2)	4,0 (1,3)	4,1 (0,8)	0,739
CT/HDL-c elevado ^b	20,3 (14)	20,0 (11)	21,4 (3)	0,906
Glucemia, mg/dL ^a	100,7 (29,5)	98,9 (30,1)	106,9 (27,2)	0,342
Glucemia elevada ^b	34,2 (25)	29,8 (17)	50,0 (8)	0,148
Tabaquismo ^b	56,2 (41)	66,7 (38)	18,8 (3)	<0,001
História familiar de IAM ^b	15,1 (11)	12,5 (7)	25,0 (4)	0,220
IMC, kg/m ² ^a	25,1 (3,4)	24,7 (3,5)	26,4 (2,5)	0,082
IMC ≥ 25 kg/m ² ^b	47,9 (35)	44,4 (24)	68,8 (11)	0,088
Cintura, cm ^a	95,8 (10,4)	94,4 (10,6)	100,8 (7,9)	0,028
Cintura/cadera ^a	0,96 (0,07)	0,95 (0,07)	0,99 (0,08)	0,022
Obesidad abdominal ^b	32,9 (24)	28,1 (16)	50,0 (8)	0,134

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n)

Al estimar el riesgo de sufrir un evento cardiovascular a los 10 años, se observó que aproximadamente el 40,0% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo elevado/muy elevado por la ecuación SCORE (Figura 11A). Mientras

que en la ecuación REGICOR, solamente el 7,0% fueron clasificados como de riesgo elevado como puede observarse en la Figura 11B.

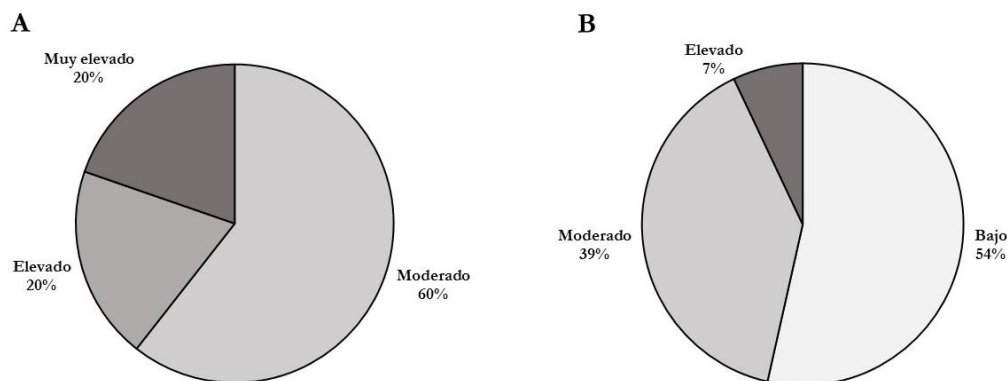


Figura 11. Distribución de la población según la estimación del riesgo por las ecuaciones SCORE (Figura 11A) y REGICOR (Figura 11B).

La estimación media del riesgo cardiovascular en el total de pacientes y en los grupos de edad según las ecuaciones SCORE y REGICOR se muestra en la Tabla 19. Según la ecuación SCORE la estimación media fue del $6,2 \pm 6,1\%$ y según la ecuación REGICOR fue del $5,3 \pm 3,1\%$. Se observó diferencia estadística significativa entre los grupos de edad con valores superiores en los pacientes con más de 60 años. No se estimó el riesgo en dos pacientes por ECV previa.

Tabla 19. Estimación del riesgo cardiovascular de los pacientes incluidos según las ecuaciones SCORE y REGICOR.

	Total (n=71)	50-59 años (n=56)	≥60 años (n=15)	P-valor
SCORE, % ^a	6,2 (6,1)	4,3 (3,3)	13,3 (8,6)	<0,001
REGICOR, % ^a	5,3 (3,1)	4,6 (2,1)	7,8 (4,6)	<0,001
SCORE ≥5% ^b	39,4 (28)	28,6 (16)	80,0 (12)	<0,001
REGICOR ≥5% ^b	46,5 (33)	39,3 (22)	73,3 (11)	0,023

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n)

La relación entre los diversos FRCV (tradicionales o relacionados a la infección VIH) y la estimación del riesgo por las ecuaciones SCORE y REGICOR se reflejan en las Tabla 20 y Tabla 21.

Se observa en la Tabla 20 que los pacientes con riesgo elevado estimado por SCORE en comparación con los pacientes clasificados con riesgo moderado presentaban edad superior, eran del sexo masculino y tenían valores mayores de PAS, TG, IMC y circunferencia de cintura, con diferencia estadística significativa. Los demás factores no se relacionaron con la clasificación del riesgo cardiovascular.

En la Tabla 21, se observa que los factores que influyeron significativamente para que los pacientes fueran clasificados como de RCV moderado/elevado por la ecuación REGICOR fueron: edad superior, valores mayores de PAS, PAD, CT, LDL-c, HDL-c, TG, CT/HDL-c, IMC, circunferencia de cintura y no tener IP en el esquema ARV. El tabaquismo y demás factores relacionados a la infección VIH no se asociaron significativa para la clasificación del RCV.

Tabla 20. Relación entre FRCV tradicionales, los factores relacionados a la infección VIH y la estimación del riesgo por la ecuación SCORE (n=71).

FRCV tradicionales	Riesgo moderado (SCORE 2-4%) (n=43)	Riesgo elevado (SCORE ≥5%) (n=28)	P-valor
Edad, años ^a	53,7 (4,1)	60,7 (7,0)	<0,001
Sexo ^b			
<i>Hombres</i>	55,0% (33)	45,0% (27)	0,041
<i>Mujeres</i>	90,9% (10)	9,1% (1)	
PAS, mmHg ^a	129,3 (14,2)	145,1 (19,1)	<0,001
PAD, mmHg ^a	79,9 (8,3)	82,1 (9,4)	0,293
CT, mg/dL ^a	189,5 (39,1)	199,8 (34,7)	0,262
HDL-c, mg/dL ^a	52,6 (11,5)	48,5 (13,0)	0,181
LDL-c, mg/dL ^a	109,5 (36,4)	118,9 (31,3)	0,288
TG, mg/dL ^a	138,1 (54,8)	185,6 (104,9)	0,034
CT/HDL-c ^a	3,8 (1,2)	4,3 (1,2)	0,056
IMC, kg/m ² ^a	24,1 (3,5)	26,6 (2,7)	0,003
Cintura, cm ^a	92,7 (10,4)	100,4 (8,9)	0,002
Tabaquismo ^b			
<i>No</i>	61,3% (19)	38,7% (12)	1
<i>Si</i>	60,0% (24)	40,0% (16)	
Factores de riesgo relacionados al VIH	Riesgo moderado (SCORE 2-4%)	Riesgo elevado (SCORE ≥5%)	P-valor
CD4, células/mm ³ ^a	638,2 (327,6)	790,4 (316,9)	0,057
CD4 pre-tratamiento, células/mm ³ ^a	209,6 (166,0)	253,6 (224,3)	0,406
Tiempo TARV, años ^a	12,2 (5,4)	14,5 (4,4)	0,079
Tiempo infección VIH, años ^a	17,0 (6,7)	16,1 (5,5)	0,572
Esquema con IP ^b			
<i>No</i>	42,9% (9)	57,1% (12)	0,087
<i>Si</i>	68,0% (34)	32,0% (16)	

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n)

No se estimó el riesgo en 2 pacientes por ECV previa.

Tabla 21. Relación entre FRCV tradicionales, los factores relacionados a la infección VIH y la estimación del riesgo por la ecuación REGICOR (n=71).

FRCV tradicionales	Riesgo bajo (REGICOR <5%) (n=38)	Riesgo moderado/elevado (REGICOR ≥5%) (n=33)	P-valor
Edad, años ^a	54,6 (5,3)	58,7 (6,9)	0,006
Sexo ^b			
<i>Hombres</i>	50,0% (30)	50,0% (30)	0,289
<i>Mujeres</i>	72,7% (8)	27,3% (8)	
PAS, mmHg ^a	127,9 (13,2)	144,2 (18,8)	<0,001
PAD, mmHg ^a	78,4 (8,3)	83,5 (8,7)	0,013
CT, mg/dL ^a	183,0 (36,0)	205,7 (36,0)	0,010
HDL-c, mg/dL ^a	55,4 (11,3)	45,9 (11,2)	0,001
LDL-c, mg/dL ^a	102,1 (32,7)	126,3 (32,6)	0,004
TG, mg/dL ^a	127,4 (52,9)	190,4 (95,0)	0,001
CT/HDL-c ^a	3,4 (0,9)	4,7 (1,1)	<0,001
IMC, kg/m ² ^a	24,2 (3,5)	26,1 (3,2)	0,027
Cintura, cm ^a	93,1 (10,5)	98,8 (9,8)	0,021
Tabaquismo ^b			
<i>No</i>	54,8% (17)	45,2% (14)	1
<i>Si</i>	52,5% (21)	47,5% (19)	
Factores de riesgo relacionados al VIH	Riesgo bajo (REGICOR <5%)	Riesgo moderado/elevado (REGICOR ≥5%)	P-valor
CD4, células/mm ³ ^a	674,3 (359,3)	725,8 (295,1)	0,515
CD4 pre-tratamiento, células/mm ³ ^a	236,7 (165,6)	221,7 (217,3)	0,776
Tiempo TARV, años ^a	12,1 (6,0)	14,3 (3,7)	0,090
Tiempo infección VIH, años ^a	16,2 (6,7)	17,1 (5,7)	0,542
Esquema con IP ^b			
<i>No</i>	33,3% (7)	66,7% (14)	0,038
<i>Si</i>	62,0% (31)	38,0% (19)	

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n)

No se estimó el riesgo en 2 pacientes por ECV previa.

En la estimación del riesgo, según la ecuación REGICOR, el porcentaje de pacientes con riesgo moderado/elevado fue inferior en los pacientes con IP (38% *versus* 66,7%, $P=0,038$), OR sin ajustar=0,306 (IC 95% 0,105-0,895; $P=0,031$). Sin embargo, al ajustar por edad la significancia dejó de existir (OR ajustada por edad=0,345; IC 95% 0,113-1,057; $P=0,063$) puesto que el riesgo cardiovascular menor fue debido a la edad de los pacientes que en este grupo es inferior a la de los pacientes que no utilizaban IP.

La Figura 12 muestra una comparación entre los pacientes en tratamiento para el control de los factores de riesgo cardiovascular y los pacientes sin tratamiento. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los antihipertensivos, hipolipemiantes e hipoglucémicos. Los pacientes con antihipertensivos presentaban valores medios de PAS superiores a los pacientes sin terapia ($143,9\pm 19,0\text{mmHg}$ *versus* $131,5\pm 15,9\text{mmHg}$, $P=0,005$). En los pacientes en terapia hipolipemiente, la media del CT, LDL, CT/HDL-c y TG fue superior a la de los pacientes sin terapia. La diferencia encontrada fue significativa en el CT ($206,8\pm 33,2\text{mg/dL}$ *versus* $188,3\pm 38,8\text{mg/dL}$, $P=0,047$) y los TG ($207,6\pm 114,0\text{mg/dL}$ *versus* $138,8\pm 66,6\text{mg/dL}$, $P=0,01$). La glucemia también fue superior en aquellos pacientes con hipoglucemiente frente a los que no presentaban tratamiento ($153,2\pm 86,1\text{mg/dL}$ *versus* $96,8\pm 16,5\text{mg/dL}$, $P=0,015$).

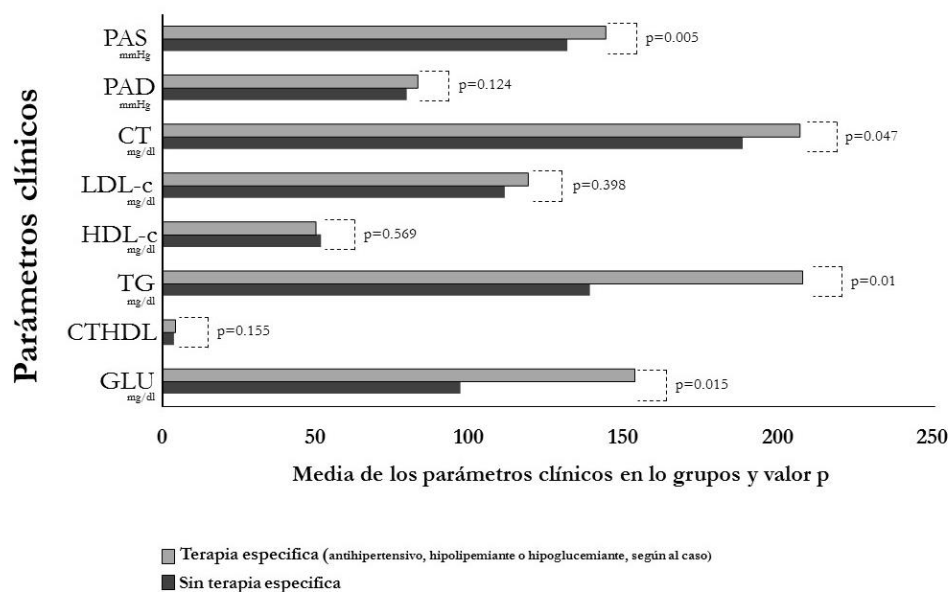


Figura 12. Comparación entre las medias de los parámetros analíticos que son factores de riesgo cardiovascular de pacientes con o sin tratamiento farmacológico específico.

Al comparar el uso de terapias asociadas (antihipertensiva, hipolipemiente e hipoglucemiante) y el control de los FRCV según Perk y cols. [Perk, 2012] y Graham y cols. [Graham, 2008], estratificando o no por edad (50-59 *versus* ≥ 60 años), no se observaron diferencias en el control entre los pacientes que estaban en tratamiento frente a los que no estaban. Las excepciones fueron el porcentaje de pacientes con valores de TG elevados que fue superior en aquellos con terapia hipolipemiente (66,7% *versus* 33,3% $P=0,015$) y el mayor porcentaje de pacientes con la PAS elevada en aquellos sin antihipertensivo y con más de 60 años (100,0% *versus* 31,1% $P=0,006$). También se observó que más de la mitad (56,5%) de los pacientes con antihipertensivos presentaban la PAS no controlada, sin diferencia entre los grupos de edad y que en más del 65,0% de los pacientes con prescripción de hipolipemiantes, los valores de CT (72,0%), LDL-c (65,2%) y los TG (66,7%) fueron elevados (Tabla 22).

Tabla 22. Comparación entre pacientes con o sin terapia específica y el control de los parámetros clínicos (n=73).

Tratamiento Antihipertensivo				
Si	Total (n=23)	50-59 años (n=12)	≥60 años (n=11)	P-valor
PAS elevada	56,5% (13)	50,0% (6)	63,4% (7)	0,680
PAD elevada	30,4% (7)	41,7 % (5)	18,2% (2)	0,371
No	Total (n=50)	50-59 años (n=45)	≥60 años (n=5)	P-valor
PAS elevada	38,0% (19)	31,1% (14)	100,0% (5)	0,006
PAD elevada	18,0% (9)	15,6% (7)	40,0% (2)	0,216
Tratamiento Hipolipemiante				
Si	Total (n=25)	50-59 años (n=14)	≥60 años (n=11)	P-valor
CT elevado	72,0% (18)	71,4% (10)	72,7% (8)	1,0
LDL-c elevado	65,2% (15)	69,2% (9)	60,0% (6)	0,685
HDL-c bajo	25,0% (6)	21,4% (3)	30,0% (3)	0,665
TG elevado	66,7% (16)	69,2% (9)	63,6% (7)	1,0
No	Total (n=48)	50-59 años (n=43)	≥60 años (n=5)	P-valor
CT elevado	47,9% (23)	46,5% (20)	60,0% (3)	0,660
LDL-c elevado	48,9% (22)	46,3% (19)	75,0% (3)	0,346
HDL-c bajo	20,0% (9)	19,5% (8)	25,0% (1)	1,0
TG elevado	33,3% (16)	32,6% (14)	40,0% (2)	1,0
Tratamiento Hipoglucemiante				
Si	Total (n=5)	50-59 años (n=2)	≥60 años (n=3)	P-valor
Glucemia elevada	60,0% (3)	50,0% (1)	66,7% (2)	1,0
No	Total (n=68)	50-59 años (n=55)	≥60 años (n=13)	P-valor
Glucemia elevada	32,4% (22)	29,1% (16)	46,2% (6)	0,324

porcentaje (n)

Debido a que en el 69,8% de los pacientes el esquema de TARV (Figura 8) presentaba un IP y estos poseen efectos adversos metabólicos, se compararon los parámetros clínicos, los FRCV y el riesgo estimado según SCORE y REGICOR entre los pacientes con IP y sin IP. En los parámetros clínicos (PAS, PAD, CT, LDL-c, HDL-c, TG, CT/HDL-c y glucemia), no se observaron diferencia significativa entre las medias de los grupos. Se observaron diferencia estadísticamente significativa en la edad media de los pacientes en uso de IP ($55,8 \pm 6,2$ años *versus* $58,4 \pm 6,6$ años, $P=0,04$).

En la Tabla 23 se presentan los resultados estadísticamente significativos del análisis multivariante realizado entre los FRCV y el RCV elevado según la ecuación SCORE. Para este análisis se incluyeron los siguientes factores: TG, IMC, circunferencia cintura, PAS, CD4 y edad.

Tabla 23. Análisis multivariante de los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la estimación de riesgo por la ecuación SCORE \geq 5%.

	β	P-valor	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Constante	-26,062	0,000	0,000		
IMC	0,241	0,043	1,273	1,008	1,607
PAS	0,064	0,013	1,066	1,013	1,120
Edad	0,190	0,003	1,209	1,069	1,368

Para el análisis multivariante de los factores que se relacionaban con riesgo moderado/elevado según la ecuación REGICOR se incluyeron los siguientes factores: PAS, PAD, CT, HDL-c, LDL-c, TG, CT/HDL, IMC, edad, esquema ARV con IP. Los resultados estadísticamente significativos se reflejan en la Tabla 24.

Tabla 24. Análisis multivariante de los factores de riesgo cardiovasculares relacionados con la estimación de riesgo por la ecuación REGICOR \geq 5%.

	β	P-valor	OR	I.C. 95% para OR	
				Inferior	Superior
Constante	-4,409	0,001	0,012		
LDL-c	0,022	0,017	1,023	1,004	1,041
TG	0,011	0,013	1,011	1,002	1,020

6.5. Detección y análisis de los RNM y PRM. Intervenciones farmacéuticas para su resolución y prevención en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

Durante los 12 meses del estudio, se detectaron en los 42 pacientes que completaron el seguimiento farmacoterapéutico un total de 160 resultados negativos asociados a la medicación, mediana de 3 (RIC 2-5) por paciente.

En la Tabla 25, se muestran los resultados negativos asociados a la medicación detectados en la entrevista inicial, final y total (12 meses). Los RNM más frecuentes fueron los relacionados con la inefectividad cuantitativa (50,0%) tanto al inicio como al final del SFT. Analizando de forma total cabe destacar igualmente que los RNM más frecuentes fueron la inefectividad cuantitativa (50,6%) y los problemas de salud no tratados (21,3%). El número de RNM se redujeron a lo largo del estudio (entrevista inicial=34, entrevista final=16).

Tabla 25. Resultados negativos asociados a la medicación detectados en la entrevista inicial y final de seguimiento, y el total en los 12 meses del estudio.

Clasificación RNM:	Entrevista inicial	Entrevista final	Total
Problema de salud no tratado	14,7 (5)	18,8 (3)	21,3 (34)
Inefectividad cuantitativa	50,0 (17)	50,0 (8)	50,6 (81)
Inefectividad no cuantitativa	17,6 (6)	12,5 (2)	11,3 (18)
Inseguridad cuantitativa	0	0	0,6 (1)
Inseguridad no cuantitativa	17,6 (6)	18,8 (3)	16,3 (26)
Total	100,0 (34)	100,0 (16)	100,0 (160)

porcentaje (n)

En la Tabla 26 se muestran los problemas relacionados con los medicamentos asociados a los RNM detectados en la entrevista inicial, final y durante los 12 meses de seguimiento (total). Las causas más frecuentes de RNM durante todo el seguimiento fueron el incumplimiento (38,8%) y la necesidad de terapia farmacológica (21,3%). En la entrevista inicial y en la final los PRM más frecuentes fueron el incumplimiento (44,1% y 37,5%) y la probabilidad de efectos adversos (17,6% y 18,8%). El número de PRM se redujeron a lo largo del estudio (entrevista inicial=34, entrevista final=16).

Tabla 26. PRM detectadas en la entrevista inicial y final de seguimiento, y el total en los 12 meses del estudio.

PRM:	Entrevista inicial	Entrevista final	Total
Dosis no adecuada	2,9 (1)	12,5 (2)	7,5 (12)
Probabilidad de efectos adversos	17,6 (6)	18,8 (3)	15,6 (25)
Incumplimiento	44,1 (15)	37,5 (6)	38,8 (62)
Necesidad de terapia farmacológica	14,7 (5)	18,8 (3)	21,3 (34)
Administración errónea	2,9 (1)	0	3,1 (5)
Problema de salud insuficientemente tratado	11,8 (4)	6,3 (1)	6,9 (11)
Interacciones	0	0	1,9 (3)
Otros	5,9 (2)	6,3 (1)	5,0 (8)
Total	100,0 (34)	100,0 (13)	100,0 (160)

porcentaje (n)

Un total de 278 intervenciones farmacéuticas, mediana de 6,5 intervenciones por paciente (RIC 4-8; mínimo=2; máximo=18) fueron realizadas durante los 12 meses de SFT. De las intervenciones realizadas para resolver/prevenir RNM

y/o modificar los FRCV presentes, las más frecuentes fueron las de educación en medidas no farmacológicas (83,8%) y las de incrementar la adherencia terapéutica (12,2%) como puede observarse en la Tabla 27.

De las 278 intervenciones realizadas se aceptaron 150. Al final del seguimiento la aceptación (65,5%) fue superior que la no aceptación (34,5%). Del total de intervenciones más de la mitad fueron aceptadas por el paciente (54,0%).

Tabla 27. Intervenciones realizadas para resolver/prevenir RNM y/o modificar los FRCV en la entrevista inicial y final de seguimiento, y el total en los 12 meses del estudio.

	Entrevista inicial	Entrevista final	Total
Tipo de intervención ^a :			
<i>Educación en medidas no farmacológicas</i>	52	23	233
<i>Educación formas de uso y administración</i>	1	0	4
<i>Aumentar la adhesión al tratamiento</i>	4	5	34
<i>Propuesta de añadir un medicamento</i>	0	0	3
<i>Propuesta de modificar la dosis</i>	0	0	1
<i>Propuesta de modificar la pauta</i>	0	0	2
<i>Propuesta de sustituir un medicamento</i>	0	1	1
Aceptación de la intervención ^b :			
<i>Aceptada</i>	40,4 (23)	65,5 (19)	54,0 (150)
<i>No aceptada</i>	59,6 (34)	34,5 (10)	45,3 (126)
<i>Desconocido</i>	0	0	0,7 (2)
Resultado de la intervención ^b :			
<i>Resuelto</i>	12,3 (7)	24,1 (7)	20,1 (56)
<i>No resuelto</i>	87,7 (28)	75,9 (22)	79,2 (220)
<i>Desconocido</i>	0	0	0,7 (2)

^a n; ^b porcentaje (n)

En la Figura 13, se muestra el porcentaje de aceptación y de resolución de las intervenciones realizadas en cada entrevista a lo largo del seguimiento, así como el total de intervenciones. Se observa un aumento de la aceptación de las intervenciones y un descenso del número de intervenciones en los 12 meses tras la resolución de los RMN y PRM detectados.

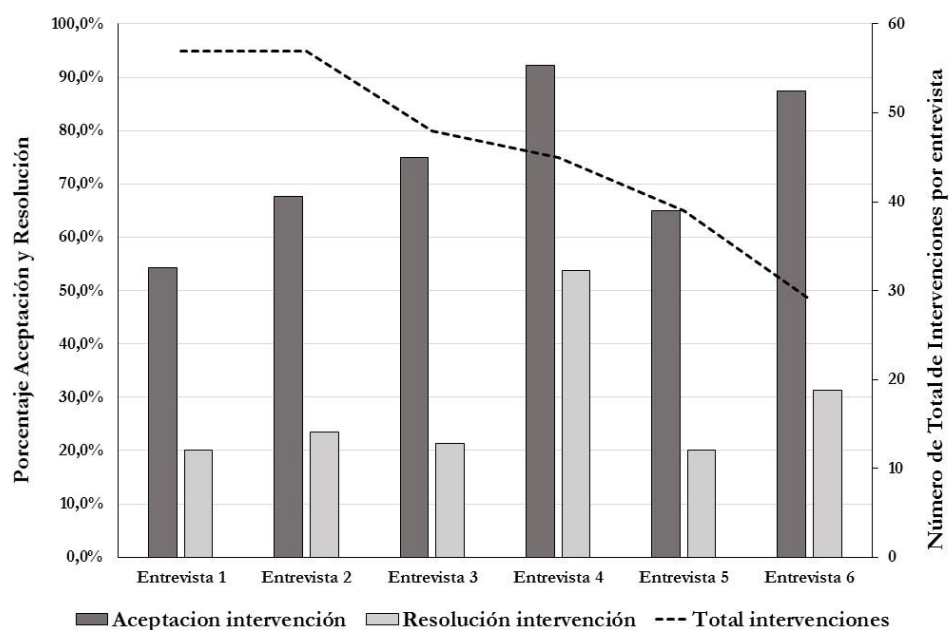


Figura 13. Porcentaje aceptación y resolución de las intervenciones en cada entrevista.

En la Tabla 28 se indica que se resolvieron un 36,7% de las intervenciones aceptadas mientras que las no resueltas fueron un 63,3%. De las intervenciones no aceptadas, más de la mitad (50,8%) fueron destinadas al abandono del tabaco.

Tabla 28. Tabla de frecuencias de resolución RNM y/o modificación de los FRCV por aceptación de la intervención.

	Aceptada	No aceptada	Total
Resuelto	36,7 (55)	0,8 (1)	20,3 (56)
No resuelto	63,3 (95)	99,2 (125)	79,7 (220)
Total	100,0 (150)	100,0(126)	100,0 (276)
Porcentaje (n)			

6.6. Impacto del SFT sobre los FRCV, el RCV y la CVRS en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

Para evaluar el impacto del SFT sobre los FRCV, el RCV y la CVRS en pacientes VIH mayores de 50 años en terapia antirretroviral con riesgo moderado/elevado se utilizaron los datos correspondientes a los 42 pacientes que terminaron el seguimiento farmacoterapéutico. Se han comparado las medias al inicio y al final del estudio utilizando pruebas estadísticas para datos pareados.

Los valores medios de las variables clínicas relacionadas al riesgo cardiovascular, al inicio y final, así como la diferencia absoluta entre ellos se muestran en la Tabla 29. Igualmente se muestran el porcentaje de pacientes con la tensión arterial y las fracciones lipídicas no controladas en el inicio y final del seguimiento.

Se observó un descenso en la media de la tensión arterial, tanto en la PAS como en la PAD ($P=0,009$ y $P=0,010$, respectivamente). En todas las fracciones lipídicas se ha obtenido descenso en los valores medios. El colesterol total y los triglicéridos fueron los que obtuvieron mayor diferencia absoluta, en media 13mg/dL y 39mg/dL, respectivamente. En media el HDL-c se ha incrementado en 3,0mg/dL. En todos los casos se observó una diferencia estadísticamente significativa. En términos de control de los parámetros clínicos, a pesar del número de pacientes controlados haber aumentado durante el seguimiento no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. La prevalencia de tabaquismo disminuyó del 45,0% al 32,5% pero sin significación estadística.

Tabla 29. Comparación de los factores de riesgo cardiovascular antes-después del seguimiento farmacoterapéutico (n=42).

	Inicio	Final	P-valor	Diferencia absoluta media ^c (IC 95%)
PAS (mmHg) ^a	136,0 (17,6)	131,1 (14,8)	0,009	-4,8 (-1,3 a -8,4)
PAD (mmHg) ^a	81,9 (8,7)	79,3 (9,5)	0,010	-2,7 (-0,7 a -4,7)
CT (mg/dL) ^a	195,7 (39,7)	182,7 (29,4)	0,006	-13,0 (-3,9 a -22,2)
LDL-c (mg/dL) ^a	112,4 (33,3)	103,5 (26,3)	0,039	-8,9 (-0,5 a -17,3)
HDL-c (mg/dL) ^a	47,6 (10,9)	50,6 (14,5)	0,037	3,0 (0,2 a 5,9)
TG (mg/dL) ^a	184,4 (109,1)	145,4 (76,8)	0,010	-39,0 (-9,8 a -68,3)
CT/HDL ^a	4,3 (1,2)	3,8 (1,2)	<0,001	-0,4 (-0,2 a -0,6)
Glucemia (mg/dL) ^a	103,0 (35,1)	99,5 (22,7)	0,470	
PAS elevada ^b	45,2 (19)	33,3 (14)	0,125	
PAD elevada ^b	31,0 (13)	21,4 (9)	0,219	
CT elevado ^b	61,9 (26)	50,0 (21)	0,302	
LDL-c elevado ^b	51,4 (19)	35,1 (13)	0,180	
HDL-c bajo ^b	28,9 (11)	26,3 (10)	1	
TG elevado ^b	51,2 (21)	36,6 (15)	0,109	
IMC (Kg/m ²) ^a	25,6 (3,1)	25,5 (3,2)	0,568	
Tabaquismo ^b	45,0 (18)	32,5 (13)	0,063	

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n); ^c diferencia absoluta media: diferencia entre la medida final y la inicial.

Para evaluar el impacto del SFT sobre el RCV se comparó la estimación del riesgo de evento cardiovascular a los 10 años al inicio y final del seguimiento. Se observó disminución estadísticamente significativa tanto de los valores de RCV obtenidos con la ecuación SCORE y con la REGICOR ($P=0,039$ y $P=0,002$; respectivamente) (Tabla 30). El porcentaje de pacientes clasificados como de riesgo elevado en SCORE disminuyó del 51,3% al 43,6%. También disminuyó el porcentaje de pacientes clasificados como de riesgo moderado-elevado en REGICOR, del 55,0% al 40,0%. En ambos casos no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas. No se calculó el impacto sobre el RCV en dos pacientes que completaron el seguimiento por ECV previa.

Tabla 30. Comparación de la estimación del riesgo según las distintas ecuaciones antes-después del seguimiento farmacoterapéutico (n=40).

	Inicio	Final	P-valor	Diferencia absoluta media ^c (IC 95%)
SCORE (%) ^a	7,6 (7,3)	6,4 (5,8)	0,039	-1,2 (-0,1 a -2,3)
REGICOR (%) ^a	6,0 (3,6)	4,9 (2,7)	0,002	-1,1 (-0,4 a -1,8)
SCORE ≥5% ^b	51,3 (20)	43,6 (17)	0,375	
REGICOR ≥5% ^b	55,0 (22)	40,0 (16)	0,109	

^a media (desviación típica); ^b porcentaje (n); ^c diferencia absoluta media: diferencia entre la medida final y la inicial.

Las Figura 14 y Figura 15 reflejan la distribución de los pacientes según la clasificación de riesgo al inicio y al final del seguimiento según las ecuaciones SCORE (riesgo moderado y elevado) y REGICOR (riesgo bajo, moderado y elevado). Al inicio del seguimiento los pacientes mayormente presentaban un riesgo cardiovascular elevado estimado por SCORE (51,3%) y al final un riesgo moderado (56,4%). En la ecuación REGICOR se observa un incremento de pacientes clasificados como de riesgo bajo al final del estudio en comparación al inicio (60,0% *versus* 45,0%).

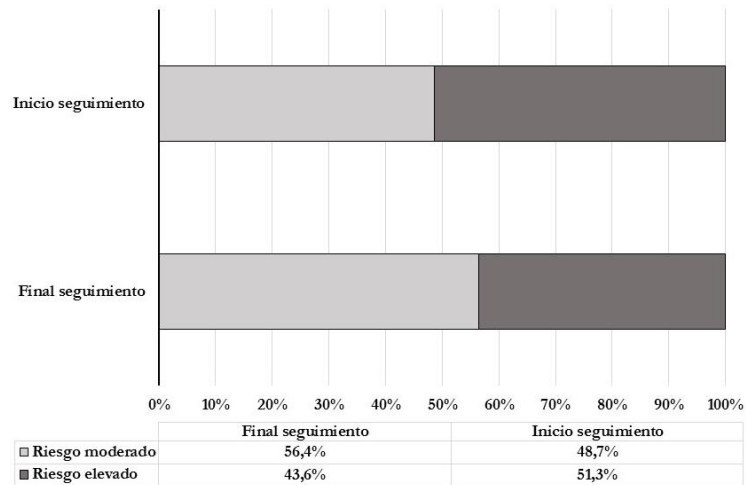


Figura 14. Distribución de los pacientes según la clasificación de riesgo SCORE al inicio y al final del seguimiento.

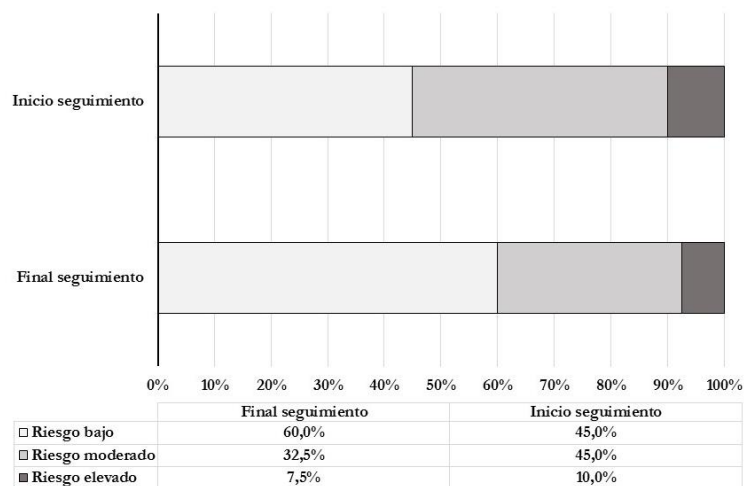


Figura 15. Distribución de los pacientes según la clasificación de riesgo REGICOR al inicio y al final del seguimiento.

El análisis de las características de los pacientes que podría influenciar sobre el descenso del RCV se muestra en la Tabla 31. Los pacientes con edad superior a 60 años presentaron mayor disminución significativa en la estimación del SCORE que los pacientes de 50-59 años ($3,6 \pm 5,1\%$ versus $0,2 \pm 2,1\%$ $P=0,017$).

Además los que presentaban diagnóstico de hipertensión presentaron mayor descenso significativo del SCORE que los demás ($2,7 \pm 4,5\%$ versus $0,2 \pm 2,1\%$ $P=0,044$). A pesar de que en REGICOR el descenso también fue mayor en pacientes mayores de 60 años y los diagnosticados de hipertensión, este no fue estadísticamente significativo.

Tabla 31. Descenso absoluto en la estimación del riesgo según las características de los pacientes y la ecuación de riesgo utilizada (n=40)

	Descenso SCORE ^a	P-valor	Descenso REGICOR ^a	P-valor
<i>Sexo</i>				
Hombres (n=37)	1,2 (3,6)	0,847	1,2 (2,2)	0,430
Mujeres (n=3)	0,3 (0,6)		0,0 (2,0)	
<i>Edad</i>				
50-59 (n=29)	0,2 (2,1)	0,017	0,9 (1,9)	0,323
≥60 (n=11)	3,6 (5,1)		1,8 (2,8)	
<i>Hipertensión</i>				
Si (n=16)	2,7 (4,5)	0,044	1,5 (2,6)	0,452
No (n=24)	0,2 (2,1)		0,9 (1,9)	
<i>Diabetes</i>				
Si (n=7)	0,4 (4,0)	0,862	1,7 (2,5)	0,421
No (n=33)	1,3 (3,4)		1,0 (2,2)	
<i>Síndrome metabólico</i>				
Si (n=15)	1,7 (4,4)	0,543	1,6 (2,5)	0,376
No (n=25)	0,9 (2,8)		0,8 (2,0)	

^a media (desviación típica)

De los 42 pacientes que completaron los 12 meses de seguimiento, 31 contestaron el cuestionario MOS-HIV y SF-36 al inicio y al final (73,8% de los pacientes).

Se analizaron las relaciones al inicio del estudio entre las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas al riesgo cardiovascular y la calidad de vida percibida por el paciente medida por el cuestionario MOS-HIV.

De las características sociodemográficas, se verificó que los pacientes con más de 60 años presentaban mayor calidad de vida percibida que los de 50-59 años en dolor (91,11 *versus* 68,78 $P=0,008$) y problemas de salud (91,5 *versus* 74,05 $P=0,039$) (Figura 16A). Los pacientes activos comparados con los parados/pensionistas, presentaban mayores puntuaciones en función cognitiva ($P=0,017$) y calidad de vida ($P=0,04$).

El diagnóstico de diabetes, síndrome metabólico, VHC, VHB u obesidad abdominal no presentaron relación de significancia con ninguna de las dimensiones y dominios. Las puntuaciones fueron superiores en los pacientes hipertensos en: dolor ($P=0,011$), problemas de salud ($P=0,049$), función cognitiva ($P=0,036$), PHS ($P=0,005$) y MHS ($P=0,049$).

El estado inmunológico se relacionó con mejor calidad de vida. Los pacientes con recuentos de $CD4 \geq 500$ células/mm³ obtuvieron mayores puntuaciones en la función física ($P=0,033$) y PHS ($P=0,026$) (Figura 16B). No se observó relación en entre el tiempo de infección VIH, el tiempo de TARV y el tipo de TARV con la calidad de vida.

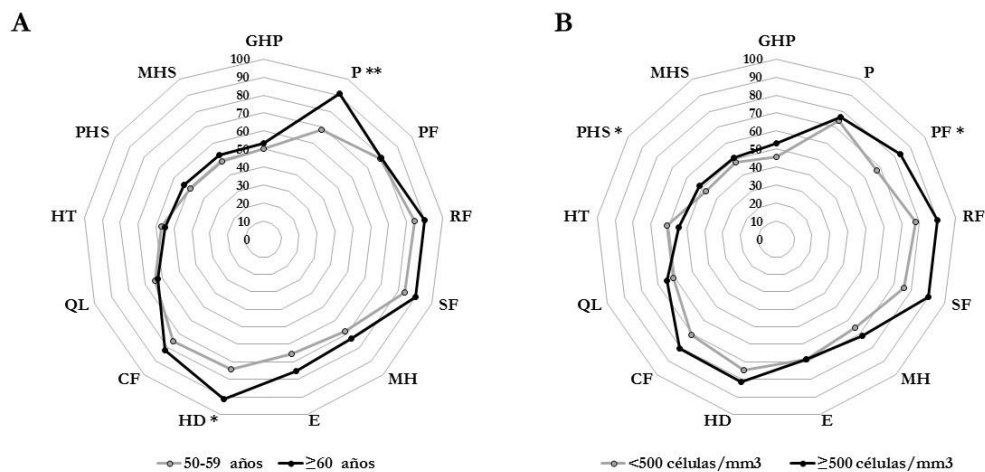
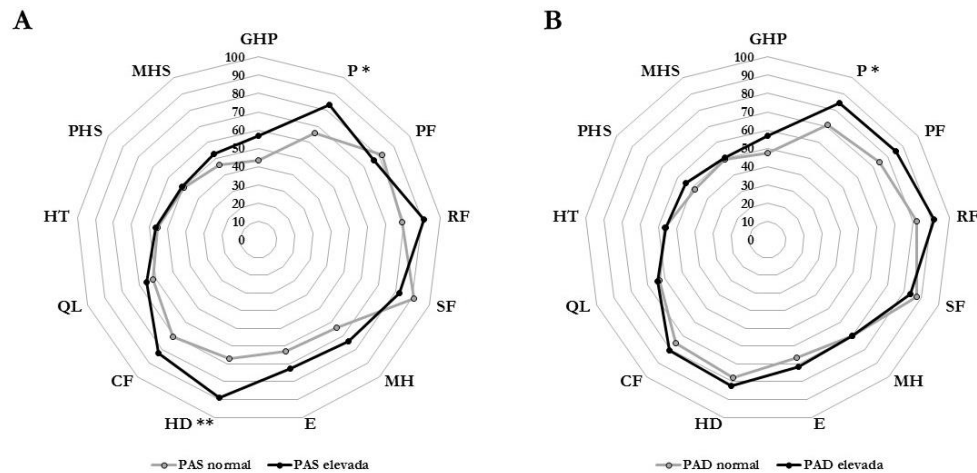


Figura 16. Relación entre las dimensiones/dominios del cuestionario MOS-HIV, la edad (Figura 16A) y el recuento de CD4 (Figura 16B).

Los pacientes con PAS elevada obtuvieron mayores puntuaciones en las dimensiones dolor ($P=0,017$) y problemas de salud ($P=0,007$) y los pacientes con PAD elevada mayor puntuación en dolor ($P=0,03$) (Figura 17A y Figura 17B). En los demás FRCV no se observó relación con la percepción de calidad de vida de los pacientes, a excepción del MHS que fue superior en los pacientes con valores elevados de LDL-c ($P=0,047$) y la dimensión dolor con mayor media en los pacientes con RCV REGICOR $\geq 10\%$ ($P=0,009$).



U de Mann-Whitney: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Figura 17. Relación entre las dimensiones/dominios del cuestionario MOS-HIV y la PAS (Figura 17A) y PAD (Figura 17B).

Las relaciones al inicio del estudio entre las variables sociodemográficas, clínicas y relacionadas al riesgo cardiovascular y la calidad de vida percibida por el paciente medida por el cuestionario SF-36.

Los pacientes con edad ≥ 60 años presentaron mayores puntuaciones en rol físico (100,00 *versus* 66,67 $P=0,017$) y dolor (88,75 *versus* 71,19 $P=0,021$) comparado a los pacientes de 50-59 años. El recuento de linfocitos CD4 ≥ 500 células/ mm^3 se relacionó a mejor calidad de vida en la dimensión función física (88,18 *versus* 65,56 $P=0,022$) y el CD4 < 500 células/ mm^3 con mayor puntuación en la dimensión evolución de la salud (69,44 *versus* 52,27 $P=0,016$) (Figura 18A y Figura 18B).

Además los pacientes activos presentaron mayor puntuación en rol emocional comparados a los parados/pensionistas (85,71 *versus* 56,86 $P=0,024$).

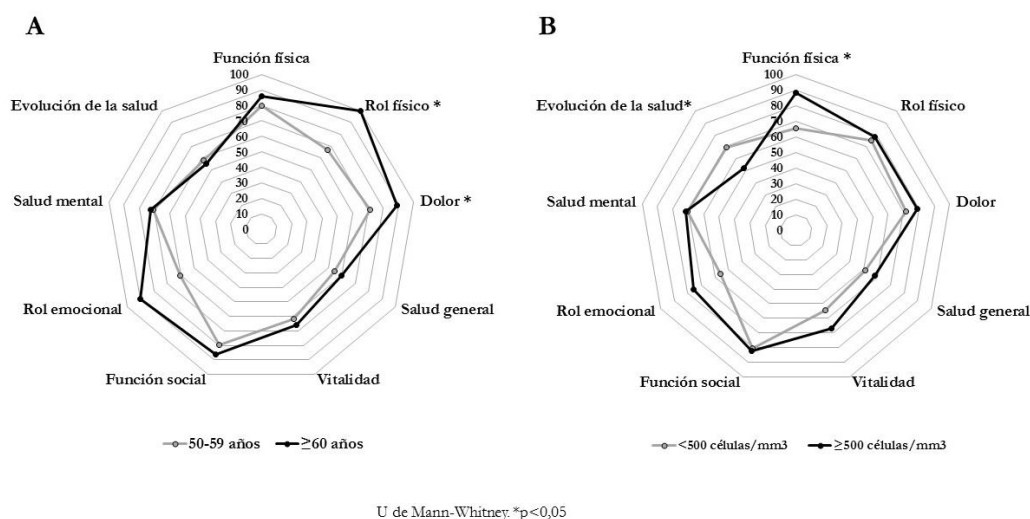


Figura 18. Relación entre las dimensiones del cuestionario SF-36, la edad (Figura 18A) y el recuento de CD4 (Figura 18B).

No se observó relación entre las puntuaciones del SF-36 y el diagnóstico de diabetes, síndrome metabólico, VHB u obesidad abdominal. Los pacientes diagnosticados de hipertensión obtuvieron mayor puntuación en la dimensión vitalidad que los pacientes no hipertensos (75,00 *versus* 56,50 $P=0,005$). El control de los parámetros clínicos: PAS, PAD, LDL-c, HDL-c, TG, glucemia y la estimación del RCV no presentaron relación con la calidad de vida medida por el SF-36. El colesterol total en valores normales se relacionó a mayor percepción de calidad de vida en la dimensión evolución de la salud ($P=0,032$).

Para evaluar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico realizado durante 12 meses sobre la calidad de vida percibida por los pacientes se han comparado las medias de los dominios y dimensiones al inicio y al final del estudio utilizando pruebas estadísticas para datos pareados.

En la Tabla 32 se reflejan las medias en las dimensiones y dominios del cuestionario MOS-HIV al inicio y al final del seguimiento, así como el valor de significancia.

La dimensión con peor puntuación fue la percepción general de salud ($51,13 \pm 24,14$ y $50,16 \pm 24,78$) y la de mejor puntuación, la función de rol ($86,21 \pm 32,45$ y $86,21 \pm 26,38$) tanto al inicio y como al final del seguimiento. Se observó un ligero incremento en la función cognitiva. En ningún caso se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 32. Comparativa entre los valores medios de las dimensiones y dominios del MOS-HIV al inicio y al final del seguimiento (n=31).

Dimensiones	Inicial ^a	Final ^a	P
Percepción general de salud (GHP)	51,13 (24,14)	50,16 (24,78)	0,967
Dolor (P)	75,99 (23,32)	73,48 (23,60)	0,505
Función física (PF)	78,76 (22,55)	74,46 (27,88)	0,299
Función de rol (RF)	86,21 (32,45)	86,21 (26,38)	1
Función social (SF)	85,81 (24,87)	78,71 (27,29)	0,161
Salud mental (MH)	70,06 (19,54)	68,64 (21,02)	0,934
Energía (E)	68,55 (19,03)	63,71 (22,10)	0,105
Problemas de salud (HD)	79,68 (22,25)	77,74 (28,22)	0,699
Función cognitiva (CF)	77,74 (19,05)	82,58 (15,43)	0,076
Calidad de vida (QL)	63,71 (12,65)	62,10 (14,25)	0,564
Salud transitoria (HT)	56,45 (15,77)	56,45 (15,77)	0,963
Dominios			
Resumen salud física (PHS)	50,55 (9,98)	49,70 (9,41)	0,318
Resumen salud mental (MHS)	50,17 (9,56)	49,24 (10,14)	0,724

^a media (desviación típica)

Las comparaciones entre los valores medios de las dimensiones de calidad de vida medidos por el cuestionario SF-36 se indican en la Tabla 33. En este instrumento de medición tampoco se ha observado diferencias significativas en la calidad de vida percibida por los pacientes tras los 12 meses de

seguimiento. La dimensión con peor puntuación fue la salud general al inicio ($54,52 \pm 22,60$) y al final ($50,97 \pm 23,07$) del seguimiento. La función social obtuvo la mayor puntuación al inicio del estudio ($81,05 \pm 21,13$) y la función física la mayor puntuación al final ($84,19 \pm 20,58$).

Tabla 33. Comparativa entre los valores medios de las dimensiones del SF-36 al inicio y al final del seguimiento (n=31).

Dimensiones	Inicial ^a	Final ^a	P-valor
Función física	79,52 (26,75)	84,19 (20,58)	0,239
Rol físico	75,00 (41,83)	76,61 (38,15)	0,670
Dolor	77,82 (19,17)	75,40 (22,99)	0,476
Salud general	54,52 (22,60)	50,97 (23,07)	0,198
Vitalidad	62,42 (19,74)	62,58 (20,28)	0,630
Función social	81,05 (21,13)	77,82 (24,73)	0,523
Rol emocional	67,74 (41,71)	74,19 (41,01)	0,224
Salud mental	69,29 (20,61)	68,52 (20,68)	0,866
Evolución de la salud	54,84 (15,03)	57,26 (16,06)	0,454

^a media (desviación típica)

Los resultados obtenidos tras el análisis de regresión lineal simple para comparar los cambios encontrados en los FRCV (inicio-final), en la estimación del RCV y los cambios en los índices resumen PHS e MHS del cuestionario MOS-HIV se muestran en la Tabla 34. No se encontraron asociaciones diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 34. Correlaciones entre las diferencias (inicio-final) en los FRCV y las diferencias en los índices resumen PHS e MHS (n=30).

	PHS		MHS	
	r de Spearman	P-valor	r de Spearman	P-valor
PAS	0,034	0,859	-0,260	0,165
PAD	0,033	0,862	0,208	0,270
CT	-0,302	0,105	-0,082	0,665
LDL-c	-0,314	0,091	-0,233	0,216
HDL-c	-0,285	0,127	-0,130	0,493
TG	0,153	0,418	0,222	0,237
Glucemia	-0,078	0,683	-0,176	0,353
SCORE	-0,190	0,314	-0,095	0,618
REGICOR	0,148	0,434	0,192	0,310

En la Tabla 35 se presentan los valores del r de Spearman entre las diferencias encontradas en los FRCV, la estimación del RCV y los dominios del cuestionario SF-36 (puntuaciones al inicio – puntuaciones al final).

Tabla 35. Correlaciones entre las diferencias (inicio-final) en los FRCV y las diferencias en los dominios del cuestionario SF-36 (n=30).

	Función	Rol	Dolor	Salud	Vitalidad	Función	Rol	Salud	Evolución
	Física	Físico		General		Social	Emocional	Mental	Salud
PAS	0,112	-0,028	-0,045	-0,096	-0,005	-0,139	0,076	-0,150	-0,093
PAD	0,268	0,412 ^a	0,113	-0,165	-0,181	-0,031	0,349	0,120	0,101
CT	0,238	-0,224	-0,058	0,067	0,033	-0,171	0,121	0,115	0,052
LDL-c	-0,061	-0,311	-0,249	0,156	-0,147	-0,373 ^a	0,100	-0,136	0,134
HDL-c	0,186	-0,217	0,032	0,112	0,254	-0,153	-0,225	-0,003	0,120
TG	0,266	0,083	0,103	0,031	0,248	0,284	0,260	0,461 ^a	0,071
Glucemia	0,310	-0,359	-0,201	-0,257	-0,348	0,153	0,127	-0,193	-0,295
SCORE	0,079	-0,055	0,012	-0,178	0,010	-0,138	0,172	0,071	-0,111
REGICOR	-0,158	0,056	-0,065	-0,129	-0,100	0,029	0,076	0,311	0,060

Correlación r de Spearman; ^a P < 0,05

La PAD muestra una correlación positiva con el dominio rol físico (Rho Spearman=0,412 $P=0,024$) y los TG muestran una correlación positiva en el dominio salud mental (Rho Spearman=0,461 $P=0,010$). En cambio, en el LDL-c se observó una correlación negativa (Rho Spearman=-0,373 $P=0,042$).

“Creo que al darnos la inteligencia, Dios tenía como intención darnos la oportunidad de investigar la belleza de su Creación. Él no se ve amenazado por nuestras aventuras científicas”.

Francis Collins (1950),

Genetista norteamericano y director del “Proyecto genoma humano”.

7. Discusión

7.1. Características de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y su riesgo cardiovascular

En este estudio se incluyeron pacientes con características sociodemográficas (sexo y edad) similares a otros estudios con pacientes VIH. La prevalencia de hombres encontrada fue del 69,6% en nuestro estudio (72,4% en el estudio de Jericó y cols. [Jericó, 2006], 70,7% en el de García-Lazaro y cols. [García-Lazaro, 2007] y 74% en el de Aboud y cols. [Aboud, 2010]). La edad media ($58,76 \pm 7$ años) fue comparable a estudios que incluyeron pacientes mayores de 50 años como el de Orlando y cols., con media de $59,26 \pm 5$ años [Orlando, 2006].

El recuento medio de linfocitos CD4 pre tratamiento (Tabla 5) fue similar al encontrado por Jericó y cols., mediana 198 (IQR 78-328) células/mm³ [Jericó, 2006]. Al inicio de nuestro estudio, los pacientes llevaban $8,56 \pm 4,67$ años en uso de terapia antirretroviral y presentaban cifras de CD4 medias >500 células/mm³. El recuento medio de linfocitos CD4 fue de $591,87 \pm 298,67$ células/mm³ (primera medida), $568,07 \pm 291,13$ células/mm³ (segunda medida) y $681,53 \pm 235,00$ células/mm³ (tercera medida). Según los estudios de Orlando y cols. [Orlando, 2006] y Silverberg y cols. [Silverberg, 2007], que evaluaron la respuesta inmunológica de pacientes mayores de 50 años en uso de TARGA comparando con pacientes jóvenes, la respuesta inmune es más lenta en pacientes mayores pero tras un período de 48 semanas [Orlando, 2006] y/o 3 años [Silverberg, 2007] no se verificó diferencia significativa entre los grupos.

El 91,7% de los pacientes presentaban CV <50 copias/mL en la primera medida.

Los resultados relacionados a la infección por el VIH de nuestro estudio reflejan la efectividad del TARGA en pacientes mayores de 50 años al restaurar el sistema inmune y retrasar la evolución a SIDA. Se observó un periodo de tiempo largo de tratamiento con fármacos antirretrovirales. El número de esquemas terapéuticos previamente utilizadas por los pacientes fue de 4 (IQR 2,5 – 9) esquemas. La monoterapia fue la terapia naive en el 8,7% de los pacientes y la terapia doble en el 19,57% (pacientes que iniciaron la terapia antirretroviral antes del TARGA). El esquema terapéutico predominante observado al inicio del seguimiento fue la terapia triple (87,5%), resaltando la presencia del 2,5% con terapia de mantenimiento con IPr. Al final del seguimiento encontramos 29,4% de los pacientes en terapia de mantenimiento con IPr. La simplificación surgió por la necesidad de facilitar la adherencia, mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir los efectos adversos de los fármacos. En la práctica clínica, esta simplificación en cuanto a la disminución del número de comprimidos y del número de tomas es usual y fundamentada en diversos ensayos clínicos [Parienti, 2009]. La terapia de mantenimiento con IPr es una estrategia de simplificación que es objeto de investigación en la actualidad [Arribas, 2012].

La dislipemia es más frecuente en la población infectada por el VIH que en la población general. En un estudio multicéntrico que incluyó 13 países sudamericanos la prevalencia de dislipemia encontrada en pacientes VIH fue del 80,2% [Cahn, 2010] y el 37,7% de los pacientes presentaban anomalías en la distribución de la grasa corporal. García-Lázaro y cols. [García-Lázaro, 2007] encontró 58,2% de dislipemia en la población española infectada por el VIH. En la población de nuestro estudio la prevalencia encontrada fue del 26,1%, lo que puede ser justificado por diferencias en la alimentación, actividad

física y el tamaño de la población de estudio. La prevalencia de obesidad es baja en la población infectada por el VIH. Esta fue la comorbilidad asociada con menor prevalencia (8,7%) pero superior a los datos de otros estudios en los cuales su prevalencia varió de 2,5 a 4,1% [Jericó, 2006; Mínguez Gallego, 2011]. Estas diferencias se pueden explicar por la prevalencia de diabetes en la población de estudio igualmente superior a la de otros estudios. Además podría ser debido a una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes de este estudio.

La hipertensión arterial fue la enfermedad asociada más prevalente (43,48%) con distribución similar entre hombres y mujeres. Existe una gran variabilidad en la prevalencia de HTA en pacientes VIH, del 9,4% [Masiá, 2012] al 22,5% [Mínguez Gallego, 2011] en España, del 31,5% en América Latina [Cahn, 2010], del 8,5% en el estudio D.A.D [Friis-Møller, 2003]. Una de las causas de que la prevalencia encontrada en este estudio fuera mayor podría ser la edad de la población. En la mayoría de los estudios revisados la edad oscilaba entre 38,2 y 44 años de media, excepto en el estudio D.A.D, que la mediana fue de 36 años.

La prevalencia de diabetes aumenta con la edad y es inferior al 10% en sujetos menores de 60 años y del 10-20% entre los de 60 y 69 años en la población europea [Rydén, 2007]. En los estudios con pacientes VIH la prevalencia de diabetes mellitus (DM) encontrada es baja, del 3% en la cohorte CREATE1 [Aboud, 2010], del 9,4% en el estudio PREGO [Gallego, 2009] y del 2,5% en el D.A.D. [Friis-Møller, 2003] En el presente estudio encontramos una prevalencia de 21,88% entre los hombres y 42,86% entre las mujeres (28,26% en la población total de estudio). La alta prevalencia de diagnóstico de DM puede ser debido a la edad de los pacientes incluidos en el estudio. El estudio D.A.D. [Petoumenos, 2012], concluyó que los factores predictivos para DM en pacientes VIH fueron glucemia elevada, índice de masa corpórea, triglicéridos y edad avanzada, factores que en nuestro estudio presentan una prevalencia

considerable. Además parece ser que la exposición a los antiretrovirales de primera generación, como indinavir, saquinavir, estavudina, didanosina y zidovudina, está relacionada con el desarrollo de DM [De Wit, 2008], lo que podría explicar la elevada prevalencia encontrada en el estudio, ya que los pacientes utilizaron previamente una mediana de 4 esquemas terapéuticos distintos.

Las enfermedades cardiovasculares en pacientes infectados por el VIH se hicieron prevalentes como resultado de las reacciones adversas del TARGA, de los efectos pro-inflamatorios de la infección por el VIH y de la prevalencia aumentada de FR como hipertensión, diabetes y dislipemia [Calza, 2010]. Durante el seguimiento se detectaron a 2 pacientes con antecedentes de ECV previa (4%), 1 con infarto agudo de miocardio y 1 con accidente cerebro vascular. En la población española infectada por el VIH, se observó una prevalencia de 3,5% a 5% de enfermedades cardiovasculares [Mínguez-Gallego, 2011, Gallego, 2009]. La historia familiar de IAM constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y la prevalencia en la población general es 14 a 35% [Greenland, 2010]. En este estudio el 2,17% de los pacientes presentó este factor en el historial. En la población VIH se observó antecedentes de enfermedad isquémica en el 6,5% [Masiá, 2012], el 10,6% [Gallego, 2009] y el 11,4% [Friis-Møller, 2003] de los pacientes.

La alteración del perfil lipídico más frecuentemente observada en estos pacientes se caracteriza por la elevación de los valores plasmáticos de TG, CT, LDL-c, y descenso de HDL-c. García-Lázaro y cols. [García-Lázaro, 2007] encontró 44,4% de hipertrigliceridemia en la población española infectada por el VIH. Al comparar con los valores normales según la Sociedad Europea de Cardiología [Perk, 2012], se encontraron alteraciones del perfil lipídico por encima de los valores normales durante todo el seguimiento y en todas las fracciones lipídicas. Sin embargo, el 54,30% de los pacientes tenían como

mínimo un fármaco hipolipemiante prescrito. El 61,54% de los pacientes con diagnóstico de diabetes estaban en uso de fármacos hipoglucemiantes y la cifra mediana de glucemia durante la primera medida fue de $111,66 \pm 24,61$ mg/dL. El 90% de los pacientes con diagnóstico de HTA en este estudio estaban en tratamiento con fármaco antihipertensivo y el 28,57% de los pacientes en la segunda medida presentaron valores de PAS >140 mmHg, entre los cuales la mayoría tenía prescrito un fármaco antihipertensivo. El estudio SHARE, en el cual participaron 2629 médicos europeos, encontró que los valores medios de PAS/PAD (\pm desv) en los cuales los médicos estaban satisfechos, preocupados o causarían una inmediata acción eran de $131,6 \pm 9,5$ / $81,9 \pm 5,6$, $148,9 \pm 11,3$ / $91,6 \pm 5,8$, y $168,2 \pm 17,1$ / $100,1 \pm 7,8$ mmHg, respectivamente. El 95% de los médicos sienten que el valor de PAS necesita ser superior a las recomendaciones de las guías antes de intervenir. Estos concluyen que la inercia clínica en relación a reducir los niveles de presión sanguínea está llevando a los pacientes a un mayor riesgo cardiovascular y contribuye a la sobrecarga económica del sistema de salud [Redon, 2011]. Este hecho unido a la adherencia y/o efectividad de la terapia antihipertensiva pueden justificar los resultados encontrados.

En la población de pacientes infectados por el VIH en España la prevalencia de tabaquismo es muy variable y elevada. Los estudios sobre riesgo cardiovascular en pacientes VIH españoles muestran que el hábito tabáquico es el FRCV más predominante y el que más influye en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular. La prevalencia encontrada varía de 46% a 77,1% [García-Lázaro, 2007; Masiá, 2012]. Tasas de hasta 97,5% de tabaquismo fueron observadas en una población de pacientes VIH de un centro penitenciario español [Mínguez-Gallego, 2011]. En nuestro estudio se observó una prevalencia de 41,30%.

Los estudios realizados en la población española concluyen que la medida del RCV por la escala de Framingham puede producir una sobreestimación del

riesgo. De hecho las sociedades europeas recomiendan el uso de la tabla SCORE en la práctica clínica [González-González, 2009]. Sin embargo, en este estudio se observó semejanza entre Framingham y SCORE (Figura 5). Este resultado en la tabla SCORE puede ser explicado por una mayor prevalencia de pacientes con hipercolesterolemia y tensión arterial no controlada. El estudio SIMONE [De Socio, 2008] calculó el RCV utilizando distintas ecuaciones en la población italiana infectada por el VIH. Los valores medianos resultantes del uso de las escalas Framingham, SCORE y PROCAM fueron inferiores a los encontrados en nuestro estudio. Este dato puede ser debido a que la población italiana incluida en el estudio SIMONE tenía edad media de 43 ± 9 años. Por esta misma razón, los resultados de RCV encontrados en este estudio son superiores a otros estudios con pacientes VIH en España [Mínguez-Gallego, 2011; Masiá, 2012; Gallego, 2009; Tornero-Estébanez, 2008]. El porcentaje de pacientes clasificados en este estudio como de riesgo elevado para enfermedades coronarias varió del 4,5% hasta el 28,6%. Estos valores fueron superiores a los de otros estudios en pacientes VIH, de la misma manera la edad de los pacientes incluidos fue el factor diferencial.

De los factores de riesgo cardiovascular estudiados, la tensión arterial fue el que estuvo relacionado significativamente con una mayor estimación en el RCV, con excepción en la ecuación PROCAM. El “Swiss HIV Cohort Study” [Nüesch, 2013] concluyó que a pesar de que los pacientes VIH con RCV elevado eran más propensos a recibir terapia antihipertensiva, muchos permanecían sin tratamiento o insuficientemente tratados y en mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular.

7.2. Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

Las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en este estudio difieren ligeramente de la descripción de la población de otros estudios previos en pacientes VIH. El porcentaje de hombres (84,9%) fue superior al encontrado por Friis-Møller y cols. (76%) [Friis-Møller, 2003] y Masiá y cols. (75,7%) [Masiá, 2012]. Sin embargo, fue similar al de Reinsch y cols. (82%) [Reinsch, 2012] y Smit y cols. (84%) [Smit, 2015]. La edad media fue comparable a estudios que incluyeron pacientes mayores de 50 años como el de Orlando y cols. [Orlando, 2006] con una media de 59 años y el de McCoy y cols. [McCoy, 2016] con media de 54 años.

Tanto la edad al diagnóstico VIH (mediana 38,5; rango intercuartil 33-49,3) como la vía principal de transmisión (mayormente ADVP) concuerdan con los informes estadísticos del Centro Nacional de Epidemiología de España [Grupo EPI-VIH, 2011; Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo, 2015]. El “Estudio prospectivo de prevalencia de VIH en pacientes de una red de centros de diagnóstico de VIH, 2000-2009” [Grupo EPI-VIH, 2011] observó que en el año 2000 el principal mecanismo de transmisión fue el uso de drogas inyectables (el 40,3% de los diagnósticos) seguido de las prácticas homosexuales (31,6%).

Una de las características singulares de nuestro estudio es el largo tiempo de infección VIH encontrado, superior a la mayoría de estudios realizados en la población española [Ruiz-Pérez, 2005b; Jericó, 2006; Gallego, 2009; Estrada, 2015].

Los valores de linfocitos CD4 y el porcentaje de pacientes con CV indetectable encontrados al inicio de nuestro estudio fueron superiores al encontrado por Estrada y cols. en la población española: mediana del CD4 de 597 (RIC 402-791) células/mm³ y el 87,7% con CV indetectable [Estrada, 2015]. El tiempo de TARV y el nivel de estudio superiores en nuestra población podrían explicar estas diferencias.

La adherencia a la TARV está fuertemente relacionada a la supresión viral y a la respuesta inmunológica. Estudios llevados a cabo al principio de la utilización de la terapia combinada con IP no potenciados con ritonavir (principalmente indinavir y nelfinavir) concluyeron que los fallos virológicos son menos probables que ocurran en aquellos pacientes que adhieren a más del 95% de las dosis prescritas que con aquellos que son menos adherentes [Paterson, 2000].

Estudios más recientes que han evaluado los IP no potenciados e ITINN (principalmente nevirapina y efavirenz), sugieren que la supresión virológica es posible con adherencia moderada a regímenes potentes [Bangsberg, 2006; Maggiolo, 2005]. Regímenes potentes con IP, como es el caso de darunavir potenciado con ritonavir, comparados con los IP de primera generación, pueden lograr una mayor supresión de la carga viral en pacientes con adherencia moderada [Gulick, 2006].

En nuestro estudio el 69,8% de los pacientes tenían prescrito un IP_r, principalmente darunavir y atazanavir. Este dato puede explicar el hecho de que la mayoría de los pacientes presentaban CV indetectable a pesar de que el 60,3% de ellos tenían adherencia $\geq 95\%$ en los registros de dispensación y el 67,1% fueron considerados adherentes según el cuestionario SMAQ.

La magnitud de la recuperación del CD4 está directamente relacionada al recuento del CD4 al inicio de la TARV. Los pacientes que inician la TARV con

recuentos bajos están menos predispuestos a presentar aumento de los niveles de CD4, siendo el grado de recuperación menor que los que iniciaron la TARV con recuentos elevados de CD4 [Moore, 2007; Le, 2013; Luz, 2014]. Esta relación fue encontrada en los pacientes de este estudio como se observa en la Figura 7.

El perfil de la TARV encontrada en este estudio coincide con el desarrollo farmacológico que ha habido para el tratamiento de la infección VIH y también con el largo tiempo de exposición a la terapia. Así que, al comparar con estudios previos [Masiá, 2012; Estrada, 2015] se verificó mayor tiempo de TARV y mayor frecuencia de prescripción de IP, principalmente darunavir.

La prevalencia de hipertensión, diabetes y síndrome metabólico encontrada fue elevada comparado con estudios previos en pacientes VIH (hipertensión 32,9% *versus* 14,8% [Estrada, 2015] o 8,5% [Friis-Moller, 2003]; diabetes 11% *versus* 9,4% [Gallego, 2009] o 2,5% [Friis-Moller, 2003]; síndrome metabólico 31,5% *versus* 18,7% [Estrada, 2015] o 11,5% [Masiá, 2012]). La edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue superior a encontrada en los estudios previos, 56,6 años frente a 39 años [Friis-Moller, 2003], 44,3 años [Gallego, 2009], 39,6 años [Masiá, 2012] y 45,7 años [Estrada, 2015], lo que podría justificar las diferencias observadas en la prevalencia de las enfermedades anteriormente mencionada.

Igualmente fue mayor el porcentaje de pacientes en tratamiento con otras terapias con respecto a otros estudios: terapia antihipertensiva 31,5% *versus* 8,2% [Gallego, 2009], hipolipemiente 34,2% *versus* 15% [Estrada, 2015] e hipoglucemiente 6,8% *versus* 4,2% [Gallego, 2009].

Los pacientes VIH mayores de 50 años en TARV y riesgo moderado/elevado incluidos en este estudio fueron diagnosticados y comenzaron el tratamiento

antirretroviral a edades inferiores a los 50 años. Presentaban un largo tiempo de infección VIH y de utilización de antirretrovirales. Han utilizado previamente todos los grupos farmacológicos de ARV y que en el momento de iniciar el estudio tenían carga viral suprimida e inmunidad restaurada. La frecuencia de comorbilidades fue elevada, así como la prescripción de tratamientos para su control.

7.3. FRCV tradicionales y RCV de los pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

Los parámetros clínicos observados reflejan la prevalencia aumentada de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en los pacientes VIH mayores de 50 años. El tabaquismo sigue siendo el FRCV más prevalente en la población VIH. La prevalencia en estudios realizados en España fue del 59% [Gallego, 2009] al 77% [García-Lázaro, 2007]. El menor porcentaje observado en nuestra población (56,2%) puede ser reflejo de la prohibición del consumo de tabaco en locales públicos aunque sigue siendo superior a la encontrada en la población no-VIH [Grau, 2011].

Se han observado valores medianos semejantes a estudios previos en el CT, LDL-c y TG [Masiá, 2012; Estrada, 2015]. Sin embargo, la mediana de la PAS fue más elevada, 134 (RIC 122-145) mmHg *versus* 120 (RIC 110-130) mmHg [Aboud, 2010]. Se destacan tanto los valores medianos de HDL-c más elevados

a otras cohortes españolas [Jericó, 2006; Gallego, 2009; Masiá, 2012; Estrada, 2015] como el menor porcentaje de pacientes con HDL-c bajo (< 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres). Estos resultados pueden ser justificados por la edad de la población incluida, puesto que la frecuencia de estos factores está directamente relacionada con la edad y, además los estudios previos no presentan estas características según grupos de edad.

Myerson y cols., al estudiar la prevalencia, el tratamiento y el control de la dislipemia y de la hipertensión arterial en pacientes VIH, concluyeron que a pesar de que la mayoría de ellos estaban en tratamiento, un porcentaje significativo no presentaba un control adecuado. El 75% de los pacientes en tratamiento hipolipemiante alcanzaron el objetivo del LDL-c recomendado en las guías de práctica clínica. De los pacientes con antihipertensivos, el 57% presentaba los valores de tensión arterial controlados [Myerson, 2014]. De igual modo, Reinsch y cols. encontraron que la mitad de los pacientes VIH en tratamiento con hipolipemiantes presentaban los valores del CT y LDL-c según las recomendaciones de las guías de práctica clínicas [Reinsch, 2012].

En nuestro estudio, se observó que en general el 43,8% presentaban la PAS elevada, el 56,2% el CT elevado y el 50,7% el LDL-c elevado. En el grupo de pacientes en tratamiento para control de estos parámetros, el 46,5% tenían al PAS controlada y el 34,8% el LDL-c controlado. En un estudio realizado sobre el tratamiento y control de los factores de riesgo cardiovascular en la población española también se destaca un elevado porcentaje de pacientes que no alcanzan los valores recomendados por las guías de práctica clínicas. En el caso de los pacientes con hipertensión solamente el 34% de los hombres y el 42% de las mujeres logran alcanzarlo [Baena-Díez, 2011].

El resultado de estos factores se ve reflejado en la estimación del riesgo de enfermedad coronaria, que en nuestro estudio fue superior al encontrado en

estudios previos con pacientes VIH. La estimación media encontrada por García-Lázaro fue del $2,85 \pm 2,31\%$ según la ecuación REGICOR [García-Lázaro, 2007]. En el estudio SIMONE, se obtuvo un RCV del $1,1 \pm 2,0\%$ utilizando la ecuación SCORE [De Socio, 2008]. Estrada y cols. encontraron un menor porcentaje de pacientes en riesgo moderado-elevado (REGICOR $\geq 5\%$) en comparación al de nuestro estudio ($22,2\%$ *versus* $46,5\%$) [Estrada, 2015]. En el estudio de Masiá y cols. [Masiá, 2012], el $4,2\%$ de los pacientes presentaban REGICOR $\geq 5\%$, a diferencia del nuestro, los pacientes tenían menor edad (el $27,2\%$ tenían más de 45 años), menor tiempo de diagnóstico y solo el $9,4\%$ hipertensos, lo que podría justificar esta diferencia en la estimación del RCV.

En el análisis multivariante, las variables predictores de un mayor RCV fueron distintas según la ecuación de estimación utilizada. En el modelo SCORE, la edad, el IMC y la PAS se relacionaron como factores de riesgo para un riesgo cardiovascular elevado y en la ecuación REGICOR fueron el LDL-c y los TG que se asociaron a un riesgo cardiovascular moderado/elevado.

En el análisis de los FRCV y de la estimación de RCV en los pacientes VIH mayores de 50 años incluidos en nuestro estudio se ha evidenciado la elevada prevalencia de FRCV y de pacientes clasificados como de riesgo elevado/muy elevado según la ecuación SCORE. Independiente del uso de farmacoterapia para el control de los FRCV, un porcentaje elevado de pacientes no alcanzaban los estándares recomendados por las guías de práctica clínica principalmente en relación al control de las fracciones lipídicas y la PAS.

7.4. Detección y análisis de los RNM y PRM. Intervenciones farmacéuticas para su resolución y prevención en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

De los RNM detectados en nuestro estudio, la inefectividad cuantitativa fue el más frecuente, así como, el incumplimiento la causa más presente. En el estudio de Correr y cols. [Correr, 2009] los problemas relacionados con medicamentos más prevalentes fueron los de inefectividad terapéutica (68,1%) y en el de Neto y cols. [Neto, 2011] fueron los relacionados al incumplimiento (55,6% de los casos).

Esta inefectividad terapéutica detectada está relacionada al control de los parámetros clínicos que son FRCV (terapia antihipertensiva e hipolipemiente), puesto que en relación al control de la replicación viral, comprobamos que el 97,4% de los pacientes presentaban al inicio del seguimiento carga viral indetectable y recuento medio del linfocito CD4 de $729,5 \pm 332,0$ células/mm³. Silverberg y cols. comprobaron que los pacientes mayores de 50 años son más adherentes a la terapia antirretroviral que los pacientes más jóvenes [Silverberg, 2007]. El metanálisis de Ghidai y cols. también ha concluido que los pacientes mayores presentan 27% menos riesgo de no adherencia a la TARV en comparación con pacientes jóvenes (RR 0,72; IC 95%: 0,64 a 0,82; I²=36,6%) [Ghidai, 2013]. En nuestro estudio la adherencia media a la terapia antirretroviral fue del $93,5 \pm 9,6\%$ y el 61,9% de los pacientes presentaban adherencia $\geq 95\%$. Además, el 66,7% de los pacientes tenían prescrito una combinación potente con IP, como es el caso de darunavir potenciado con ritonavir, que comparado con los IPs de primera generación, pueden lograr una

mayor supresión de la carga viral incluso en pacientes con adherencia moderada [Gulick, 2006].

Monroe y cols. en un estudio con grupo focal concluyeron que la adherencia terapéutica en pacientes VIH con diabetes o hipertensión puede estar influenciada por la educación específica sobre las enfermedades asociadas, simplificación de los regímenes y el tratamiento del abuso de drogas y enfermedades mentales [Monroe, 2013].

Otro RNM importante detectado durante en seguimiento fueron los problemas de salud no tratados. En el caso, se observaron valores de tensión arterial, fracciones lipídicas o glucemia elevados, siendo que los pacientes no presentaban diagnóstico de comorbilidad ni tenían prescrito farmacoterapia. En España encontraron que el 37,4% de los hipertensos están sin diagnosticar [Menéndez, 2016] y que la prevalencia de dislipemia es elevada (56,8%) pero el uso de hipolipemiantes es bajo (13,2%) [Martinez-Hervas, 2014].

Cioe y cols. en un estudio en el cual evaluaron el conocimiento y la percepción del riesgo para ECV en pacientes VIH, destacan que la mayoría de los pacientes relatan que nunca hablaron con los profesionales sanitarios sobre este tema. A pesar de esto, poseían un adecuado conocimiento sobre factores de riesgo, pero la percepción propia de riesgo de ECV era incorrecta. Las teorías sobre motivación comportamental destacan la importancia del conocimiento y de la percepción de riesgo en el movimiento hacia el cambio, concluyen que es imprescindible mejorar la percepción de riesgo y desarrollar intervenciones para reducir el RCV [Cioe, 2014].

Incrementar el conocimiento sobre las enfermedades cardiovasculares y la percepción del riesgo de sufrirlas es también la conclusión de un estudio realizado en Kenia con pacientes VIH [Temu, 2015]. En este sentido fueron

direccionadas las intervenciones en educación para la salud realizadas durante nuestro seguimiento, tras identificar los FRCV presentes y su influencia en la estimación del RCV.

7.5. Impacto del SFT sobre los FRCV, el RCV y la CVRS en pacientes VIH mayores de 50 años con tratamiento antirretroviral y RCV moderado/elevado.

Diversos estudios señalan los resultados positivos de las intervenciones farmacéuticas en el manejo de la hipertensión, dislipemia y otros problemas de salud relacionados a enfermedades cardiovasculares.

Santschi y cols. en un metanálisis evaluaron el impacto de la atención farmacéutica en el control de los principales FRCV en pacientes externos [Santschi, 2011]. En los 30 ensayos clínicos aleatorios incluidos, la atención farmacéutica se asoció con reducciones en la presión arterial sistólica y diastólica (19 estudios con 10.479 pacientes; reducción de 8,1 mmHg PAS [IC 95%: -10,2 a -5,9] $I^2=75,5\%$ y de 3,8 mmHg PAD [IC 95%: - 5,3 a -2,3] $I^2=85,3\%$), en el colesterol total (9 estudios con 1.121 pacientes; reducción de 17,4 mg/dL [IC 95%: -25,5 a -9,2] $I^2=78,5\%$), en el LDL-c (7 estudios con 924 pacientes; reducción de 13,4 mg/dL [IC 95%: -23,0 a -3,8] $I^2=86,5\%$), y reducción en el tabaquismo (2 estudios con 196 pacientes, RR 0,77 [IC 95% : 0,67 a 0,89] $I^2=0,0\%$). La mayoría de los estudios favorecen el servicio de atención farmacéutica en comparación con la atención habitual, sin embargo se observó

una heterogeneidad significativa entre ellos. La mayoría de los estudios incluidos fueron realizados en EE.UU. (20 estudios), solo dos realizados en Europa (Suiza y Portugal). Los estudios incluidos que comprobaron el impacto de la atención farmacéutica sobre la tensión arterial o sobre el perfil lipídico, presentaban como criterio de inclusión, según la variable estudiada, pacientes hipertensos o dislipémicos en uso de terapia específica, controlados o no. En nuestro estudio, el criterio de inclusión utilizado fue la estimación del riesgo cardiovascular. De este modo, también se incluyeron pacientes sin hipertensión o sin dislipemia que debido a otros factores fueron clasificados como de riesgo moderado-elevado. También se incluyeron pacientes sin diagnóstico de hipertensión y que mediante el seguimiento y las intervenciones realizadas fueron diagnosticados de hipertensión. Al término del seguimiento, la reducción de la tensión arterial y del perfil lipídico fue estadísticamente significativa. Observamos una reducción de 4,8 mmHg en la PAS (IC 95%: -1,3 a -8,4) $P=0,009$; de 2,7 mmHg en la PAD (IC 95%: -0,7 a -4,7) $P=0,010$; de 13,0 mg/dL en el CT (IC 95%: -3,9 a -22,2) $P=0,006$; y de 8,9 mg/dL en el LDL-c (IC95%: -0,5 a -17,3) $P=0,039$.

En otro metanálisis, Santschi y cols. confirmaron que las intervenciones farmacéuticas, principalmente en educación para la salud, seguimiento farmacoterapéutico y direccionadas al médico, mostraron mayor reducción en la PAS y la PAD comparada a la atención usual. La reducción fue de 7,6 mmHg en la presión arterial sistólica (IC 95%: -9,0 a -6,3; $I^2=67\%$) y de 3,9 mmHg en la diastólica (IC 95%: -5,1 a -2,8; $I^2=83\%$). A pesar del impacto positivo de las intervenciones farmacéuticas concluyen que debido a la variabilidad entre los estudios es difícil predecir el tamaño del efecto esperable en la práctica clínica [Santschi, 2014].

Chisholm-Burns y cols. evaluaron por medio de un metanálisis el efecto de la atención farmacéutica directa al paciente en los resultados terapéuticos, de

seguridad y humanísticos. Se incluyeron 298 estudios, el 65% realizados con pacientes externos. La diferencia entre las medias del grupo con intervenciones farmacéuticas y el grupo control fue significativa en los parámetros PAS, PAD y LDL. También observaron que la adherencia, el conocimiento de los pacientes y la calidad de vida fueron incrementadas. Debido a la variabilidad entre los estudios incluidos no se ha podido determinar qué tipo de intervención genera mejor resultado [Chisholm-Burns, 2010].

Amariles y cols. evaluaron la efectividad del método Dader de atención farmacéutica en el control de la tensión arterial y del colesterol en pacientes con ECV o riesgo cardiovascular [Amariles, 2012]. Compararon, el método Dader (n= 356) con la atención usual más información al paciente por escrito (n= 358). Tras 8 meses de seguimiento, encontraron que tanto en el grupo control como en el grupo intervención se obtuvieron resultados positivos. Sin embargo, hubo diferencia significativa a favor del grupo intervención en la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos terapéuticos para la tensión arterial (52,5% *versus* 43,0%, $P=0,017$), el colesterol total (56,5% *versus* 44,1%, $P=0,001$) y la relación tensión arterial/colesterol total (37,1% *versus* 21,8%, $P<0,001$). Este estudio fue realizado en 13 provincias españolas con la participación de 40 farmacéuticos comunitarios. En nuestro estudio también utilizamos el método Dader de SFT. Sin embargo se realizó en el nivel de atención especializada mientras que Amariles y cols. [Amariles, 2012] realizó en el nivel de primaria. Además las intervenciones realizadas en nuestro estudio fueron principalmente en educación sanitaria y se direccionaron a mejorar el control de todos los FRCV modificables, obteniendo al final del estudio un 66,7% de los pacientes con PAS controlada, un 78,6% con PAD controlada y un 50% de los pacientes con valores de CT deseables.

Neto y cols. evaluaron el efecto de un programa de atención farmacéutica en el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes mayores hipertensos y diabéticos

y concluyeron que la atención farmacéutica reduce el RCV [Neto, 2011]. Las intervenciones fueron realizadas en entrevistas individuales y actividades educativas en conjunto a cada 6 meses. Tras 36 meses de seguimiento, se observó una reducción en los parámetros clínicos (PAS, PAD, CT, glucemia, TG, LDL-c) solamente en el grupo intervención con $P < 0,001$. También hubo reducción en la estimación del riesgo cardiovascular medio en el grupo intervenido del $6,8 \pm 4,5\%$ al $4,5 \pm 2,8\%$ ($P < 0,001$) mediante la ecuación Framingham, sin embargo en el grupo control no hubo cambio. Además, tras los 36 meses de seguimiento, el porcentaje de pacientes clasificados como de riesgo moderado-elevado redujeron del $18,5\%$ al $9,3\%$, $P < 0,001$. En nuestro estudio, se obtuvo reducción significativa en la estimación del riesgo tanto por la ecuación SCORE como REGICOR ($P = 0,039$ y $P = 0,002$, respectivamente). Se observó disminución en el porcentaje de pacientes con riesgo elevado en SCORE y moderado-elevado en REGICOR pero sin significancia tras los 12 meses de seguimiento. Se considera que sería necesario un periodo mayor de seguimiento para que se encontrara valores significativos en este dato, como los 36 meses de Neto y cols.

El principal factor de riesgo para ECV tanto en la población general como en los pacientes VIH es el tabaquismo. La atención farmacéutica es efectiva en la deshabituación tabáquica, como ha comprobado Marín Armero y cols. en un programa desarrollado desde la farmacia comunitaria a pacientes que solicitaban ayuda para dejar de fumar (el $43,48\%$ abandonaron completamente el tabaco) [Marín Armero, 2015]. En nuestro estudio, de los pacientes fumadores el $27,8\%$ dejaron de fumar al término del seguimiento. Las diferencias entre los resultados pueden ser explicadas por la realización de los estudios en niveles de atención distintos, las intervenciones fueron diferentes (educación para la salud frente a apoyo psicológico y terapia farmacológica) y principalmente por el hecho de que muchos pacientes VIH no estaban dispuestos a dejar de fumar.

Santschi y cols. no lograron identificar qué tipo de intervención fue más eficiente en controlar los FRCV debido a la variabilidad metodológica entre los estudios, sin embargo, esta variabilidad no resultó en diferencia en el efecto de la atención farmacéutica en la tensión arterial [Santschi, 2011]. Amariles y cols. tampoco destacan precisamente la prevalencia de las intervenciones y cuál ha sido la aceptación por parte de los pacientes pero evidencian la efectividad de la metodología Dader de seguimiento farmacoterapéutico [Amariles, 2012]. Nuestro estudio fue enfocado en realizar intervenciones en educación sanitaria integrada en un SFT y la gran mayoría fueron en educación en medidas no farmacológicas. Tanto el estudio de Amariles y cols. [Amariles, 2012] como el de Bofí Martínez y cols. [Bofí Martínez, 2015] concluyen que la educación sanitaria y el SFT en una farmacia comunitaria mejoran el control de los FRCV significativamente con mayores resultados en el grupo de SFT. Otro factor que justificó el enfoque principal en intervenciones educativas fue el hecho de que los antirretrovirales causan interacciones de relevancia clínica con muchos fármacos, algunas potencialmente fatales, lo que hace el manejo farmacológico un reto para los profesionales sanitarias [Gedela, 2014].

Los pacientes que presentaron mayor descenso en la estimación del riesgo fueron los mayores de 60 años. Guaraldi y cols. concluyeron que los pacientes VIH envejecen prematuramente en comparación con pacientes no-VIH y la prevalencia de pluripatología observada en pacientes VIH es comparada con la prevalencia en la población general con 10 años más [Guaraldi, 2011]. Se puede suponer que los pacientes con 50-59 años todavía no se perciben mayores y por lo tanto creen que pueden retrasar cambios en el estilo de vida. Sin embargo, no se ha encontrado ningún estudio que analice este tema.

La calidad de vida percibida por los pacientes es un concepto multidimensional y está relacionado con diversos aspectos como: síntomas físicos, función física, función social y función psicológica.

En un estudio transversal realizado en Andalucía (España) se analizaron las diferencias en la CVRS entre los géneros de pacientes VIH. La edad presentó correlación negativa en relación al dominio PHS (cuestionario MOS-HIV) solo en la mujeres ($\beta=-0,282$; $P=0,007$) [Ruiz-Pérez, 2009]. Otros estudios igualmente verificaron que la edad influye negativamente en la calidad de vida de la población VIH [Piette, 1995; Bajunirwe, 2009]. Sin embargo, Briongos Figuero y cols. observaron que los pacientes con más edad (<50 años) presentaban mayores puntuaciones en el dominio de dolor que los más jóvenes [Briongos Figuero, 2011a]. En la población incluida en nuestro estudio se ha observado que los pacientes con más de 60 años percibían una mejor calidad de vida en cuanto al dolor que los pacientes de 50-59 años.

Diversos factores relacionados a la infección VIH influyen en la calidad de vida de los pacientes. La adherencia a la TARV adecuada [Ruiz-Perez, 2005b; Degroote, 2014; Ventura Cerdá, 2014], mejor situación inmunológica [Ruiz-Perez, 2005a; Ruiz-Pérez, 2005b], *nadir* CD4 elevado [Armon, 2012] y carga viral indetectable están relacionadas a mayores puntuaciones de CVRS. En nuestro estudio se observó que los pacientes con recuentos de CD4 ≥ 500 células/mm³ poseían mejor CVRS principalmente en la dimensión función física en los dos cuestionarios aplicados.

El tiempo de infección VIH presenta correlación negativa con la calidad de vida en la función cognitiva [Ruiz-Pérez, 2005b], en la percepción general de salud [Ruiz-Pérez, 2005b], en el PHS y MHS [Degroote, 2013]. A pesar del largo tiempo de infección de los pacientes incluidos en este estudio, no se ha comprobado su influencia en ningún dominio de la CVRS.

El impacto que la terapia antirretroviral posee sobre la CVRS depende de la reducción de los síntomas relacionados al VIH y de los efectos adversos que esta presenta. Algunos estudios verificaron que los IP disminuían la calidad de

vida [Ruiz-Pérez, 2005b; Briongos Figuero, 2011a; Briongos Figuero, 2011b] pero en ellos la mayoría de los pacientes utilizaban como IP el LPV/r con más efectos adversos que el DRV/r. Podzamczer y cols. comprobaron que el cambio de esquema, en el caso para rilpivirina/emtricitabina/tenofovir, en pacientes con intolerancia a la TARV mejora significativamente su bienestar [Podzamczer, 2014]. En nuestro estudio no se ha encontrado relación entre el uso de IP y la CVRS.

Las investigaciones sobre la influencia que los factores de riesgo para ECV presentan en la CVRS fueron realizados en la población general. Existen pocas evidencias del impacto estos factores en la CVRS de pacientes VIH.

En la mayoría de los casos, la hipertensión, su control o la clase de antihipertensivo no se relacionan a empeoramiento de la calidad de vida principalmente por el carácter asintomático de esta enfermedad [Anderson, 1997; Banegas, 2006; Banegas, 2007]. Sin embargo, hay estudios en los cuales los hipertensos presentaron menores puntuaciones en comparación con no-hipertensos principalmente en la función física [Arslantas, 2008; Saénz de Miera, 2009]. Por otra parte, Kuo y cols. encontraron una relación positiva entre los valores de PAS y la función física, $\beta=0,46$ $P=0,01$ [Kuo, 2005]. En la población de nuestro estudio, la hipertensión se ha relacionado con mejor calidad de vida en algunas dimensiones de los dos cuestionarios utilizados. Además valores elevados de PAS y PAD se asociaron a mayores puntuaciones en dolor en el cuestionario MOS-HIV.

En los pacientes con diabetes diversos estudios evidenciaron un impacto negativo de esta enfermedad en la CVRS en comparación a pacientes sin diabetes. En general los componentes físicos son los más afectados negativamente [Kuo, 2005; Banegas, 2007; Graham, 2007]. Debido a que el

porcentaje de pacientes con diabetes de nuestro estudio fue pequeño no se han podido establecer diferencias en la calidad de vida.

La obesidad en los pacientes mayores está asociada a peor percepción de la calidad de vida en los componentes físicos [Banegas, 2007; Giuli, 2014]. López-García y cols. observaron que la obesidad abdominal empeora la función física en los ancianos [López-García, 2003]. En los pacientes VIH incluidos en nuestro seguimiento no se encontró relación entre las puntuaciones de CVRS y la obesidad abdominal. Banegas y cols. encontraron que los pacientes con obesidad, hipertensión y diabetes en combinación tenían peor calidad de vida que los que presentaban solamente una de estas enfermedades [Banegas, 2007].

El tabaquismo en los pacientes VIH y su impacto en la CVRS fue estudiado por Turner y cols. en una cohorte que analizaba las complicaciones pulmonares del VIH [Turner, 2004]. En los fumadores la percepción de calidad de vida fue inferior en los dominios percepción general de salud, función física, dolor, energía, función de rol y función cognitiva (cuestionario MOS-HIV). En los pacientes de nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre los fumadores y los no-fumadores.

Sáenz de Miera y cols. evaluaron la calidad de vida y su relación con el riesgo cardiovascular en una población mediterránea utilizando el cuestionario SF-36. Los pacientes con riesgo cardiovascular elevado (SCORE>5%) presentaban peores puntuaciones en la función física y mejores puntuaciones en la evolución de la salud [Saénz de Miera, 2009]. En la población incluida en nuestro estudio, los pacientes con RCV elevado (según REGICOR) presentaron mayores puntuaciones en dolor (cuestionario MOS-HIV).

Al comparar las puntuaciones de CVRS al inicio y final del seguimiento con el estudio de Briongos-Figuero y cols. en pacientes VIH, se observó que el MHS

fue semejante ($50,2\pm 9,6$ y $49,2\pm 10,1$ *versus* $49,3\pm 9,9$) sin embargo el PHS fue inferior ($50,6\pm 10,0$ y $49,7\pm 9,4$ *versus* $52,3\pm 8,8$) [Briongos-Figuero, 2011b]. Esta diferencia en el componente PHS puede explicarse debido a la diferencia de edad de los pacientes de nuestro seguimiento con respecto a los del estudio citado, aproximadamente 10 años superior.

En relación al estudio de Ruiz-Pérez y cols., la mayoría de las puntuaciones de CVRS al inicio del estudio fueron superiores, como la percepción general de salud ($51,13\pm 24,14$ *versus* $47,39\pm 25,3$) y la función de rol ($86,21\pm 32,45$ *versus* $79,2\pm 36,5$) [Ruiz-Pérez, 2005b]. Estas diferencias pueden explicarse por dos hechos: mayores cifras de CD4 en los pacientes de nuestro estudio y utilización de antirretrovirales más potentes con menos efectos adversos, los cuales contrarrestan la influencia de la edad y del tiempo de TARV superiores en nuestra población.

Al comparar la CVRS de los pacientes VIH mayores de 50 años (al inicio del seguimiento) con los de la población general, no-VIH de 40 a 65 años y SCORE \geq 5% [Sáenz de Miera, 2009] se observó que los pacientes VIH presentaban mayores puntuaciones en función física (79 ± 27 *versus* 68 ± 28), dolor (78 ± 19 *versus* 51 ± 30), vitalidad (62 ± 20 *versus* 52 ± 18) y salud mental (69 ± 21 *versus* 57 ± 17), y menor puntuación en función social (81 ± 21 *versus* 87 ± 23). El porcentaje elevado de mujeres (44,5%) en el estudio de Sáenz y cols., que suelen poseer peor calidad de vida percibida que los hombres, puede justificar las diferencias encontradas más que el diagnóstico VIH.

No se han realizado hasta la fecha estudios que hayan evaluado el impacto de la atención farmacéutica en la calidad de vida de pacientes VIH mayores. Tampoco se conoce el impacto de las intervenciones farmacéuticas en los resultados en salud humanísticos tras intentar reducir el RCV y/o mejorar el control de los factores relacionados en pacientes VIH.

Correr y cols. estudiaron el efecto de un programa de atención farmacéutica en la CVRS en pacientes con diabetes mellitus [Correr, 2009]. Para medir la calidad de vida utilizaron el cuestionario DQOL (*Diabetes Quality of Life*). Ellos encontraron que el grupo intervenido tuvo un incremento significativo en la CVRS en relación al grupo control. Concluyen que el SFT en pacientes con diabetes mejora la calidad de vida. En nuestro estudio, las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión y síndrome metabólico sin complicaciones, solo el 16,7% tenían diagnóstico de diabetes. Por lo que no se puede realizar una comparación directa al tener características poblacionales diferentes.

Se ha comprobado en nuestro estudio que tras 12 meses de seguimiento farmacoterapéutico la calidad de vida de los pacientes VIH mayores de 50 años con RCV moderado/elevado se mantuvo estable. Esto podría ser debido al estado inmunológico óptimo a lo largo de los 12 meses, a una adherencia elevada y a la terapia antirretroviral con menos efectos adversos. Los cambios obtenidos en los FRCV y RCV durante los 12 meses de seguimiento no tuvieron impacto en la percepción de calidad de vida de los pacientes.

Myint y cols. concluyeron en un estudio poblacional con 11,5 años de seguimiento que el estilo de vida está relacionado con la CVRS y la mortalidad. Las personas con comportamientos más saludables (no fumar, hacer actividad física, alcohol con moderación, ingerir frutas y vegetales diariamente) no simplemente viven más pero lo hacen con más calidad [Myint, 2011]. Así que serían necesarios estudios a más largo plazo para verificar la influencia que el SFT sobre los FRCV, incluyendo la educación para la modificación del estilo de vida, puede tener en la CVRS percibida por los pacientes VIH.

Teniendo en cuenta el resultado positivo en la reducción de la estimación del RCV y de los FRCV tras las intervenciones en educación sanitaria, un segundo paso sería, en estudios posteriores, potenciar las intervenciones farmacéuticas

desde los servicios de farmacia hospitalaria en colaboración con los farmacéuticos de otro nivel asistencial para potenciar un abordaje integral de la farmacoterapia de los pacientes y mejorar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico.

7.6. Limitaciones

La primera limitación son derivadas del diseño elegido tanto en el **estudio observacional** como en el **cuasi-experimental**. El **estudio observacional** presenta como limitación la imposibilidad de establecer relación de causalidad entre las variables. El **estudio cuasi-experimental** presenta limitaciones derivadas del diseño elegido puesto que al ser no aleatorizado y con una cohorte de pacientes es más vulnerable a las amenazas contra la validez. Sin embargo, basados en estudios [Pande, 2013; Santschi, 2011] que concluyeron que la atención farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico presentan beneficio en el control de los FRCV en la población general y los principios éticos, se eligió el diseño cuasi-experimental.

El tamaño muestral es otra limitación de ambos estudios realizados. Se ha alcanzado el tamaño en la primera medida del **estudio observacional** pero no se ha alcanzado en la segunda y tercera medida. En el **estudio cuasi-experimental** el tamaño fue calculado sin un parámetro de efecto debido a que los metanálisis que evaluaron el impacto de los servicios farmacéuticos en el control de los factores de riesgo encontraron heterogeneidad entre los estudios

imposibilitando predecir el intervalo de confianza en la población [Santschi, 2011; Santschi, 2014].

En el caso del **estudio cuasi-experimental** no se ha podido evaluar el resultado de las intervenciones en algunas variables por el bajo tamaño de la población estudiada y la prevalencia de las mismas en esta población. Sin embargo, según nuestro conocimiento, es el primer estudio que busca conocer el impacto de la atención farmacéutica sobre los FRCV, el RCV y la CVRS de pacientes VIH mayores. En estudios posteriores sería recomendable que el diseño fuera multicéntrico y así aumentar la probabilidad de detectar diferencias estadísticamente significativas.

Otra limitación en ambos estudios es la utilización de algoritmos para estimar el riesgo cardiovascular que están ajustados a las características de la población española y que no consideran los factores relacionados a la infección VIH.

“El Dios de la Biblia es también el Dios del genoma. Él puede ser adorado en una catedral o en un laboratorio. Su Creación es majestuosa, asombrosa, compleja, y bella”.
Francis Collins (1950),
Genetista norteamericano y director del “Proyecto genoma humano”.

8. Conclusiones

8.1. El porcentaje de pacientes con riesgo cardiovascular elevado ha aumentado durante el periodo de estudio a pesar de a tener tratamiento farmacológico prescrito. El descontrol de la tensión arterial y/o la no efectividad de las terapias antihipertensivas influyen en un mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Por lo que se hace necesaria la práctica del seguimiento farmacoterapéutico en esta cohorte de pacientes.

8.2. Los pacientes en terapia antirretroviral mayores de 50 años y riesgo cardiovascular moderado/elevado presentan un buen control de la enfermedad VIH al tener la carga viral suprimida y la inmunidad restaurada. Sin embargo, presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares, principalmente hipertensión, obesidad abdominal y síndrome metabólico.

8.3. La edad, las cifras elevadas de presión arterial y la alteración del perfil lipídico independiente de la utilización de antihipertensivos e hipolipemiantes son los principales factores que influyen en la estimación del riesgo cardiovascular.

8.4. La ineffectividad cuantitativa y los problemas de salud no tratados son los resultados negativos asociados a la medicación más frecuentes detectados en los pacientes VIH mayores, siendo el incumplimiento y la necesidad de farmacoterapia sus principales causas. Las intervenciones farmacéuticas resolvieron un tercio de los problemas detectados.

8.5. La atención farmacéutica realizada mediante educación sanitaria integrada en un seguimiento farmacoterapéutico desde las consultas externas del servicio de farmacia de un hospital terciario tiene un impacto positivo sobre el riesgo cardiovascular a corto plazo, manteniendo estable la calidad de vida relacionada a la salud de los pacientes VIH mayores de 50 años.

9. Publicaciones

Artículos en revista

Domingues EAM, Ferrit Martin M, Calleja Hernandez MA. Impact of pharmaceutical care on the cardiovascular risk of older HIV-patients on antiretroviral therapy. *Int J Clin Pharm*. En revisión.

Elza A.M. Domingues, Mónica Ferrit-Martín, Miguel Á. Calleja-Hernández. **Cardiovascular risk in HIV patients aged 50 years and over on antiretroviral therapy: an observational follow-up study.** *Lat Am J Pharm*. 2016; 35(suppl 1):1083-91.

Elza Aparecida Machado Domingues, Mónica Ferrit Martin, Miguel Ángel Calleja Hernández. **Educación sanitaria integrada en el seguimiento farmacoterapéutico en paciente VIH con riesgo cardiovascular moderado.** *Ars Pharm*. 2014; 55(suppl 1): 58-61.

Capítulo de libro

Elza Aparecida Machado Domingues, Mónica Ferrit Martin, Miguel Ángel Calleja Hernández. **Efectividad y seguridad de Darunavir/Ritonavir en la terapia antiretroviral de mantenimiento a largo plazo.** VII Curso-taller de casos clínicos para farmacéuticos de hospital: Actualización en la farmacoterapia de las enfermedades víricas: VIH, VHB y VHC. Marzo 2014. ISBN: 978-84-616-8582-0, paginas 143-150.

Comunicaciones científicas a congresos derivadas de esta tesis doctoral

Domingues EAM, Ferrit Martin M, Calleja Hernandez MA. **Impacto de la atención farmacéutica sobre el riesgo cardiovascular de pacientes-VIH mayores de 50 años en riesgo moderado-elevado.** Poster. Simpodader Internacional. Granada, Junio 2016. *Ars Pharm.* 2016; 57(suppl 1):77-8.

Domingues EAM, Ferrit Martin M, Gutierrez Zuñiga L, Calleja Hernandez MA. **Farmacoterapia y resultados en salud en pacientes VIH mayores de 50 años y con riesgo cardiovascular moderado-elevado: estudio transversal.** Poster. 60º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valencia, Noviembre 2015.

Elza Aparecida Machado Domingues, Mónica Ferrit Martin, Renata Aline Andrade, Miguel Ángel Calleja Hernández. **Efecto del seguimiento farmacoterapéutico sobre la calidad de vida de pacientes VIH mayores de 50 años con riesgo cardiovascular moderado/elevado: estudio cuasi-experimental.** Poster. IX Congreso Nacional de Atención Farmacéutica. Toledo, Octubre 2015. *Pharm Care Esp.* 2015; 17(5):571-2.

E Domingues, M Ferrit, M Calleja. **DI-032 Antiretroviral therapy, adherence and quality of life in older HIV-patients with moderate-high cardiovascular risk.** Poster. 20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacy. Hamburg, March 2015. *Eur J Hosp Pharm.* 2015; 22(Suppl 1): A90-1. doi: 10.1136/ejhpharm-2015-000639.220.

Machado Domingues, Elza Aparecida, Ferrit Martin, Mónica, Sánchez Argai, María del Carmen, Calleja Hernández, Miguel Ángel. **Factores de riesgo**

cardiovascular y farmacoterapia en pacientes VIH mayores con riesgo moderado-elevado. Poster. 9ª Jornadas de Farmacéuticos, Sociedad Andaluza de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular. Jerez de la Frontera, Noviembre 2014.

EAM Domingues, M Ferrit Martin, MS Caparros Romero, MA Calleja Hernandez. **DI-027 Quality of life in older HIV-infected patients with antiretroviral therapy.** Poster. 19th Congress of the European Association of Hospital Pharmacy. Barcelona, March 2014. *Eur J Hosp Pharm.* 2014;21(Suppl 1):A81. doi: 10.1136/ejhpharm-2013-000436.198.

EAM Domingues, M Ferrit Martin, MS Caparros Romero, MA Calleja Hernandez. **DI-028 Pharmacotherapy profile of HIV-patients older than 50 years in use of antiretroviral therapy.** Poster. 19th Congress of the European Association of Hospital Pharmacy. Barcelona, March 2014. *Eur J Hosp Pharm.* 2014;21(Suppl 1): A81. doi: 10.1136/ejhpharm-2013-000436.199.

Elza Aparecida Machado Domingues, Monica Ferrit Martin Nuria Martinez Casanova Miguel Angel Calleja Hernandez. **Cardiovascular risk factors therapy and quality of life in older HIV patients in use of antiretroviral.** Poster. ASHP 2013 Midyear Clinical Meeting. Orlando, December 2013.

10. Bibliografía

- About M, Elgalib A, Pomeroy L, Panayiotakopoulos G, Skopelitis E, Kulasegaram R, et al. Cardiovascular risk evaluation and antiretroviral therapy effects in an HIV cohort: implications for clinical management: the CREATE 1 study. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(9): 1252–9.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc).* 1995; 104: 771–76.
- Amariles P, Sabater-Hernandez D, García-Jimenez E, Rodríguez-Chamorro MÁ, Prats-Más R, Marín-Magán F, et al. Effectiveness of Dader Method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial. *J Manag Care Pharm.* 2012; 18(4):311–23.
- Anderson RT, Hogan P, Appel L, Rosen R, Shumaker SA. Baseline correlates with quality of life among men and women with medication-controlled hypertension. The Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *J Am Geriatr Soc.* 1997; 45:1080–5.
- Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2015.
- Arribas JR, Clumeck N, Nelson M, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. The MONET trial: week 144 analysis of the efficacy of darunavir/ritonavir (DRV/r) monotherapy versus DRV/r plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors, for patients with viral load < 50 HIV-1 RNA copies/mL at baseline. *HIV Med.* 2012; 13(7):398–405.
- Armon C, Lichtenstein K. The associations among coping, nadir CD4+ T-cell count, and non-HIV-related variables with health-related quality of life among an ambulatory HIV-positive patient population. *Qual Life Res.* 2012; 21:993–1003.

- Arslantas D, Ayranci U, Unsal A, Tozun M. Prevalence of hypertension among individuals aged 50 years and over and its impact on health related quality of life in a semi-rural area of western Turkey. *Chin Med J*. 2008; 121(16):1524–31.
- Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37:925–32.
- Badía X, Podzamczar D, López-Lavid C, García M. Medicina basada en la evidencia y la validación de cuestionarios de calidad de vida: la versión española del cuestionario MOS-HIV para la evaluación de la calidad de vida en pacientes infectados por el VIH. Grupo Español de Validación de los cuestionarios MOS-HIV y MQOL-HIV. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 1999; 17:S103–13.
- Badía Llach X, Suriñach NL. Calidad de vida relacionada con la salud en el paciente VIH - SEFH. 4º Seminario de Atención Farmacéutica. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4_AF_VIH_2004/2_calidad_vida.pdf.
- Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(9):766–73.
- Bajunirwe F, Tisch DJ, King CH, Arts EJ, Debanne SM, Sethi AK. Quality of life and social support among patients receiving antiretroviral therapy in Western Uganda. *AIDS Care*. 2009; 21(3):271–9.
- Banegas JR, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F, Graciani A, López-García E, Ruilope LM. Association between awareness, treatment, and control of hypertension, and quality of life among older adults in Spain. *Am J Hypertens*. 2006; 19:686–93.
- Banegas JR, López-García E, Graciani A, Guallar-Castillón P, Gutierrez-Fisac JL, Alonso J, et al. Relationship between obesity, hypertension and diabetes, and health-related quality of life among the elderly. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007; 14:456–62.
- Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(7):939–41.
- Bekele T, Rourke SB, Tucker R, Greene S, Sobota M, Koornstra J, et al. Direct and indirect effects of perceived social support on health-related quality of life in persons living with HIV/AIDS. *AIDS Care*. 2013; 25(3):337–46.

- Bofi Martínez P, García Jiménez E, Martínez Martínez F. Comparación de las intervenciones de educación sanitaria y de seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con factores de riesgo cardiovascular que acuden a una farmacia comunitaria (Estudio FISFTES-PM). *Aten Primaria*. 2015; 47(3):141–48.
- Briongos Figuero LS, Bachiller Luque P, Palacios Martín T, González Sagrado M, Eiros Bouza JM. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients. *HIV Med*. 2011a; 12: 22–30.
- Briongos-Figuero LS, Bachiller-Luque P, Palacios-Martín T, de Luis-Román DA, Eiros-Bouza JM. Factores relacionados con el tratamiento antirretroviral y su influencia en la calidad de vida relacionada con la salud en personas infectadas por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011b; 29:9–13.
- Cahn P, Leite O, Rosales A, Cabello R, Alvarez CA, Seas C, et al. Metabolic profile and cardiovascular risk factors among Latin American HIV-infected patients receiving HAART. *Braz J Infect Dis* 2010; 14(2):158–66.
- Calza L, Manfredi R, Verucchi G. Myocardial infarction risk in HIV-infected patients: epidemiology, pathogenesis, and clinical management. *AIDS*. 2010; 24(6):789–802.
- Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009; 169(19):1748–55.
- Chisholm-Burns MA, Kim Lee J, Spivey CA, Slack M, Herrier RN, Hall-Lipsy E, et al. US pharmacists' effect as team members on patient care: systematic review and metaanalyses. *Med Care* 2010; 48:923–33.
- Chiu C C, Wu S S, Lee P Y, Huang Y C, Huang YC, Tan TY, et al. Control of modifiable risk factors in ischemic stroke outpatients by pharmacist intervention: an equal allocation stratified randomized study. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33, 529–535.
- Cioe PA, Crawford SL, Stein MD. Cardiovascular risk-factor knowledge and risk perception among HIV-infected adults. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2014; 25(1):60–9.
- Colautti M, Palchik V, Botta C, Salamano M, Traverso ML. Revisión de cuestionarios para evaluar calidad de vida relacionada a la salud en pacientes VIH/SIDA. *Acta Farm Bonaerense*. 2006; 25 (1): 123–30.

- Comité de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007; 48 (1): 5–17.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24(11):987–1003.
- Correr CJ, Pontarolo R, Souza RAP, Venson R, Melchior AC, Wiens A. Effect of a pharmaceutical care program on quality of life and satisfaction with pharmacy services in patients with type 2 diabetes mellitus. *Braz J Pharm Sci.* 2009; 45:809–17.
- D'Arminio Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS.* 2013; 27:407–15.
- D'Agostino RB. Cardiovascular risk estimation in 2012: lessons learned and applicability to the HIV population. *J Infect Dis.* 2012; 205:S362–7.
- De Socio GV, Parruti G, Quirino T, Ricci E, Schillaci G, Adriani B, et al. Identifying HIV patients with an unfavourable cardiovascular risk profile in the clinical practice: Results from the SIMONE study. *Journal of Infection.* 2008; 57:33–40.
- De Wit S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazavanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *Diabetes Care.* 2008; 31(6):1224–9.
- Degroote S, Vogelaers DP, Vermeir P, Mariman A, De Rick A, Van Der Gucht B, et al. Socio-economic, behavioural, (neuro) psychological and clinical determinants of HRQoL in people living with HIV in Belgium: a pilot study. *J Int AIDS Soc.* 2013; 16:18643.
- Degroote S, Vogelaers D, Vermeir P, Mariman A, De Rick A, Van Der Gucht B, et al. Determinants of adherence in a cohort of Belgian HIV patients: a pilot study. *Acta Clinica Belgica.* 2014; 69(2):111–5.
- Diez M, Diaz A, Garriga C, Pons M, Ten A, Marcos H, et al. A low-cost, sustainable, second generation system for surveillance of people living with HIV in Spain: 10-year trends in behavioural and clinical indicators, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2014; 19(20).

- Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012; 61:441–7.
- Drewes J, Gusy B, von Rüden U. More than 20 years of research into the quality of life of people with HIV and AIDS—A descriptive review of study characteristics and methodological approaches of published empirical studies. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013; 12(1) 18-22.
- Estrada V, Bernardino JI, Masiá M, Iribarren JA, Ortega A, Lozano F, et al. Cardiovascular risk factors and lifetime risk estimation in HIV-infected patients under antiretroviral treatment in Spain. *HIV Clin Trials.* 2015; 16(2):57–65.
- Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaud R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients – association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS.* 2003, 17:1179–93.
- Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, d'Arminio Monforte A, 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.* 2010; 17:491–501.
- Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Dabis F, et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: The Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(2):214–23.
- Gallego M, Palacios R, Salas D, Hidalgo A, Orihuela F, Roldán J, et al. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana del sur de España. Estudio PREGO. *Clin Invest Arterioscl.* 2009; 21(2):62–7.
- García-Lázaro M, Rivero Román A, Camacho Espejo A, Pérez-Camacho I, Natera Kindelán C, Castón Osorio JJ, et al. Variabilidad en la valoración del riesgo coronario en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2007; 129(14):521–4.
- Gedela K, Vibhuti M, Pozniak A, Ward B, Boffito M. Pharmacological management of cardiovascular conditions and diabetes in older adults with HIV infection. *HIV Med.* 2014; 15(5): 257–68.

- Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging*. 2013; 30:809–19.
- Giuli C, Papa R, Bevilacqua R, Felici E, Gagliardi C, Marcellini F, et al. Correlates of perceived health related quality of life in obese, overweight and normal weight older adults: an observational study. *BMC Public Health*. 2014; 14:35.
- González-González AI, Obaya Rebollar JC. ¿Qué tabla es más adecuada para el cálculo del riesgo coronario en atención primaria? *JANO*. 2009; 1744:19–24.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica (constituido por representantes de nueve sociedades y expertos invitados). *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61(1):e1–e49.
- Graham JE, Stoebner-May DG, Ostir GV, Al Snih S, Peek MK, Markides K, et al. Health related quality of life in older Mexican Americans with diabetes: A cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:39.
- Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(4):295–304.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(25):e50–103.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112(17):2735–52.
- Grupo de Consenso. Documento de Consenso en Atención Farmacéutica. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Ars Pharm*. 2001; 42:223–43.

- Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de sida (GeSIDA). Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH (Febrero 2014).
- Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC para el manejo de la hipertensión arterial (2013). *Hipertens Riesgo Vasc.* 2013; 30(Supl 3):4–91.
- Grupo EPI-VIH. Estudio prospectivo de prevalencia de VIH en pacientes de una red de centros de diagnóstico de VIH, 2000-2009. Centro Nacional de Epidemiología, 2011.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis.* 2011; 53(11):1120–6.
- Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? *Clin Infect Dis.* 2006; 43(7):942–4.
- Hatleberg CI, Ryom L, d'Arminio Monforte A, Fontas E, Reiss P, Kirk O, et al. Impact of antiretroviral drugs on hypertension in HIV-positive persons: D:A:D Study. Poster n° 739. Seattle. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2015.
- Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990; 47(3): 533–43.
- Hernández Arroyo MJ, Cabrera Figueroa SE, Sepúlveda Correa R, Valverde Merino Mde L, Iglesias Gómez A, Domínguez-Gil Hurlé A, et al. Impact of a pharmaceutical care program on clinical evolution and antiretroviral treatment adherence: a 5-year study. *Patient Prefer Adherence.* 2013; 7:729–39.
- Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012; 13:453–68.
- Jericó C, Knobel H, Sorli ML, Montero M, Guelar A, Pedro-Botet J. Prevalence of cardiovascular risk factors in HIV-infected patients. *Rev Clin Esp.* 2006; (11):556–9.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16:605–13.

- Knobel H. Calidad de vida, satisfacción, adherencia y efectividad del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23(10):579–80.
- Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, Tennstedt S, Talbot L, Morris JN, et al. Effect of blood pressure and diabetes mellitus on cognitive and physical functions in older adults: A longitudinal analysis of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53(7):1154–61.
- Le T, Wright EJ, Smith DM, He W, Catano G, Okulicz JF, et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2013; 368(3):218–30.
- López-García E, Banegas Banegas JR, Gutiérrez-Fisac JL, Gzacciani Pérez-Regadera A, Díez-Gañán L, Rodríguez-Artalejo F. Relation between body weight and health-related quality of life among the elderly in Spain. *Int J Obes*. 2003; 27:701–9.
- Luz PM, Grinsztejn B, Velasque L, Pacheco AG, Veloso VG, Moore RD, et al. Long-term CD4+ cell count in response to combination antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2014; 9(4):e93039.
- Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, et al. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(1):158–63.
- Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Villar Álvarez F, Martín Rioboó E, Banegas Banegas JR, Navarro Pérez J, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2014;46(Supl 4):3–15.
- Marín Armero A, Calleja Hernandez MA, Perez-Vicente S, Martinez-Martinez F. Pharmaceutical care in smoking cessation. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9:209–215.
- Marin B, Thiébaud R, Bucher H, Rondeau V, Costagliola D, Dorrucchi M, et al. Non-AIDS-defining deaths and immunodeficiency in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009, 23:1743–53.
- Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(3):253–61.
- Martinez-Hervas S, Carmena R, Ascaso JF, Real JT, Masana L, Catalá M, et al. Prevalence of plasma lipid abnormalities and its association with glucose metabolism in Spain: the di@bet.es study. *Clin Investig Arterioscler*. 2014; 26(3):107–14.

- Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, et al. Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(9):517–27.
- McCoy K, Waldrop-Valverde D, Balderson BH, Mahoney C, Catz S. Correlates of antiretroviral therapy adherence among HIV-infected older adults. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2016; doi: 10.1177/2325957416642019.
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, diagnosis, treatment, and control of hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016; 69(6):572–8.
- Mínguez-Gallego C, Vera-Remartínez E J, García-Guerrero J, Rincón S, Martínez-Ródenas C, Herrero A. Factores de riesgo vascular en pacientes infectados por el VIH en un centro penitenciario. *Rev Clin Esp*. 2011; 211(1):9–16.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, Real Academia Nacional de Farmacia, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), Fundación Pharmaceutical Care España, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de Consenso 2008.
- Mocroft A, Reiss P, Gasiorowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al. Serious fatal and nonfatal non–AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 55:262–70.
- Molino Cde G, Carnevale RC, Rodrigues AT, Visacri MB, Moriel P, Mazzola PG. Impact of pharmacist interventions on drug-related problems and laboratory markers in outpatients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:631–9.
- Monroe AK, Rowe TL, Moore RD, Chander G. Medication adherence in HIV-positive patients with diabetes or hypertension: a focus group study. *BMC Health Serv Res*. 2013; 13:488.
- Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(3):441–6.

- Morillo Verdugo R, Illaro Uranga A, Margusino Framinan L. Hacia un nuevo modelo de práctica asistencial en la atención farmacéutica al paciente VIH+. *Farm Hosp*. 2013; 37(1):1–3.
- Mutabazi-Mwesigire D, Katamba A, Martin F, Seeley J, Wu AW. Factors that affect quality of life among people living with HIV attending an urban clinic in Uganda: a cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(6):e0126810.
- Myerson M, Poltavskiy E, Armstrong EJ, Kim S, Sharp V, Bang H. Prevalence, treatment, and control of dyslipidemia and hypertension in 4278 HIV outpatients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 66(4):370–7.
- Myint PK, Smith RD, Luben RN, Urtees PG, Wainwright NWJ, Wareham NJ, et al. Lifestyle behaviours and quality-adjusted life years in middle and older age. *Age and Ageing*. 2011; 40:589–95.
- National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106(25):3143-421.
- Neto PR, Marusic S, de Lyra Júnior DP, Pilger D, Cruciol-Souza JM, Gaeti WP, et al. Effect of a 36-Month pharmaceutical care program on coronary heart disease risk in elderly diabetic and hypertensive patients. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2011; 14(2) 249 – 63.
- Neuhaus J, Angus B, Kowalska JD, La Rosa A, Sampson J, Wentworth D, et al. Risk of all-cause mortality associated with nonfatal AIDS and serious non-AIDS events among adults infected with HIV. *AIDS*. 2010, 24: 697–706.
- Nüesch R, Wang Q, Elzi L, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, et al. Risk of cardiovascular events and blood pressure control in hypertensive HIV-infected patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013; 62(4):396–404.
- Orlando G, Meraviglia P, Cordier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age-related comorbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med*. 2006; 7:549–57.
- Pacheco AG, Tuboi SH, May SB, Moreira LF, Ramadas L, Nunes EP, et al. Temporal changes in causes of death among HIV-infected patients in the HAART era in Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 51: 624–30.

- Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43:27–34.
- Pande S, Hiller JE, Nkansah N, Bero L. The effect of pharmacist-provided non-dispensing services on patient outcomes, health service utilisation and costs in low- and middle-income countries. *Cochrane Database of Syst Rev*. February 28, 2013.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Introduction, A-1. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso en 25/06/2014.
- Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(4):484–8.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000; 133(1):21–30.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13):1635–701.
- Petoumenos K, Worm SW, Fontas E, Weber R, De Wit S, Bruyand M, et al. Predicting the short-term risk of diabetes in HIV-positive patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15(2):17426.
- Piette J, Wachtel TJ, Mor V, Mayer K. The impact of age on the quality of life in persons with HIV infection. *J Aging Health*. 1995; 7(2):163–78.
- Podzamczar D, Rozas N, Domingo P, Ocampo A, Van den Eynde E, Deig E, et al. ACTG-HIV symptoms changes in patients switched to RPV/FTC/TDF due to previous intolerance to CART. Interim analysis of the PROSTR study. Abstracts of the HIV Drug Therapy Glasgow Congress 2014. *J Int AIDS Soc*. 2014; 17(Suppl 3):19814.
- Rasmussen LD, Mathiesen ER, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Risk of diabetes mellitus in persons with and without HIV: A Danish Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2012; 7(9):e44575. doi:10.1371/journal.pone.0044575.

- Redon J, Erdine S, Böhm M, Ferri C, Kolloch R, Kreutz R, et al. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey. *J Hypertens*. 2011; 29(8):1633–40.
- Reinsch N, Neuhaus K, Esser S, Potthoff A, Hower M, Mostardt S, et al. Are HIV patients undertreated? Cardiovascular risk factors in HIV: results of the HIV-HEART study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012; 19(2):267–74.
- Ruiz-Perez I, Rodriguez Baño J, Lopez Ruz MA, del Arco Jimenez A, Causse Prados M, Pasquau Liaño J, et al. Health-related quality of life of patients with HIV: Impact of sociodemographic, clinical and psychosocial factors. *Qual Life Res*. 2005a; 14:1301–10.
- Ruiz-Pérez I, Olry de Labry-Lima A, López-Ruz MA, del Arco-Jiménez A, Rodríguez-Baño J, Causse-Prados M, et al. Estado clínico, adherencia al TARGA y calidad de vida en pacientes con infección por el VIH tratados con antirretrovirales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005b; 23:581–5.
- Ruiz-Pérez I, Olry de Labry Lima A, Sordo del Castillo L, Rodríguez Baño J, López Ruz MÁ, del Arco Jimenez A. No differences in quality of life between men and women undergoing HIV antiretroviral treatment. Impact of demographic, clinical and psychosocial factors. *AIDS Care*. 2009; 21(8):943–52.
- Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: full text. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007; doi:10.1093/eurheartj/ehl261.
- Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacéuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico* 2005; 3(2):90–7.
- Sabater-Hernández D, Silva Castro MM, Faus Dáder MJ. Método Dáder. Guía de seguimiento farmacoterapéutico. 3ª ed. Granada: Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica; 2007. 128p.
- Saberi P, Dong BJ, Johnson MO, Greenblatt RM, Cocohoba JM. The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6:297–322.
- Sáenz de Miera MJA, Balanza Galindo S, Leal Hernández M, Hernández Menarguez F, García-Galbis Marín J, Abellán Alemán J. Análisis de la calidad de vida y su relación con

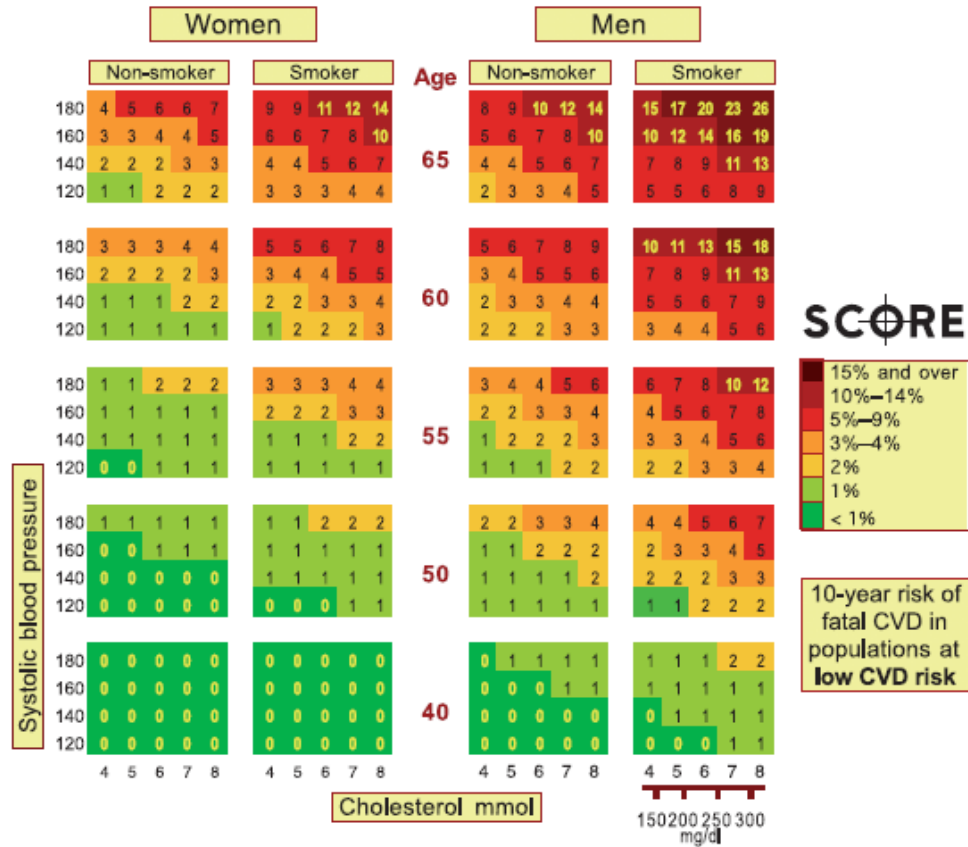
- el riesgo cardiovascular en una población mediterránea con bajo riesgo. *Clin Invest Arterioscl.* 2009; 21:268–72.
- Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(5):476–85.
- Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo A L, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2011; 171 (16):1441–53.
- Santschi V, Chiolero A, Colosimo A L, Platt RW, Taffé P, Burnier M, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3:e000718. doi: 10.1161/JAHA.113.000718.
- Silverberg M J, Leyden W, Horberg M A, DeLorenze J N, Klein D, Quesenberry C P. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 684–91.
- Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15:810–8.
- Tafur Valderrama EJ. Seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes con VIH/SIDA: evaluación de la adherencia y la calidad de vida relacionada a la salud en el Centro Médico Naval—Cirujano Mayor Santiago Távora – Perú [tesis doctoral]. Granada: Universidad de Granada; 2010.
- Temu TM, Kirui N, Wanjalla C, Ndungu AM, Kamano JH, Inui TS, Bloomfield GS. Cardiovascular health knowledge and preventive practices in people living with HIV in Kenya. *BMC Infectious Diseases.* 2015; 15:421.
- The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D.A.D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D.A.D study. *AIDS.* 2010, 24:1537–48.
- Tornero Estébanez C, Santamaría Martín A, Gil Tomás E, Lapuebla Ferri C. Índices de riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral efectivo. *Med Clin (Barc).* 2008; 130(20):797.

- Turner J, Page-Shafer K, Chin DP, Osmond D, Mossar M, Markstein L, et al. Adverse impact of cigarette smoking on dimensions of health-related quality of life in persons with HIV infection. *AIDS Patient Care and STDs*. 2004; 15(12):615–24.
- United Nations Programme on HIV/AIDS. HIV and aging: A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. 2013. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en_0.pdf. Acceso en 11/06/2016.
- United Nations Programme on HIV/AIDS. THE GAP REPORT 2014. Disponible en: http://www.unaids.org/es/resources/documents/2014/20140716_UNAIDS_gap_report. Acceso en 03/06/2015.
- Urzúa AM. Calidad de vida relacionada con la salud: Elementos conceptuales. *Rev Med Chile*. 2010; 138:358–65.
- Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Cortés MT, Casado Gómez MA. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS. *Farm Hosp*. 2014; 38(4):291–9.
- Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30: 473–81.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. *Circulation*. 1998; 97:1837–47.
- World Health Organization. OBESITY: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation: World Health Organ Tech Rep Ser. 2000; 894:i–xii, 1–253.
- Wu AW, Rubin HR, Mathews WC, Ware JE, Brysk LT, Hardy WD, Bozzette SA, Spector SA, Richman DD. A health status questionnaire using 30 items from the Medical Outcomes Study: Preliminary validation in persons with early HIV infection. *Med Care*. 1991; 29 (8):786–98.

ANEXOS

Anexos

Anexo 1. Tablas SCORE de estimación del riesgo cardiovascular



Anexo 2. Tablas REGICOR de estimación del riesgo cardiovascular

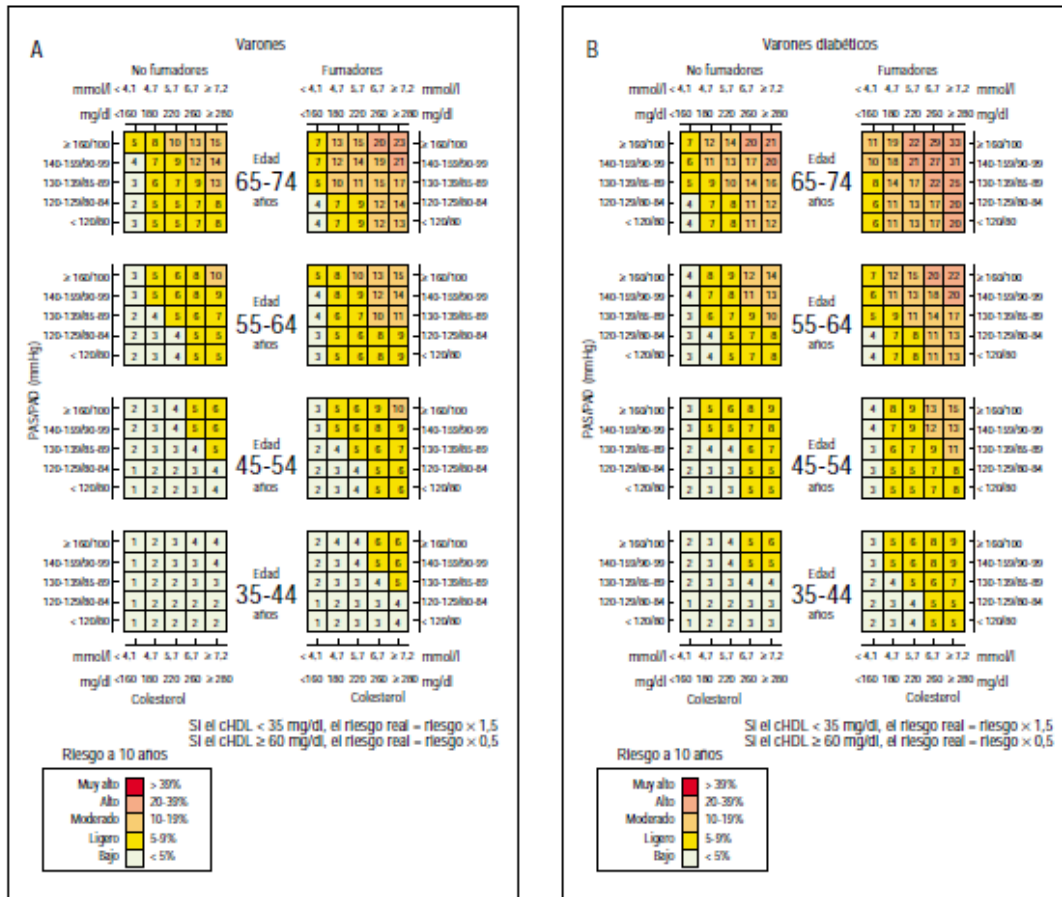


Fig. 1. A: Riesgo de infarto de miocardio mortal o no, con o sin síntomas, o angina en los varones no diabéticos con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de 35-59 mg/dl. B: Riesgo en los varones diabéticos. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

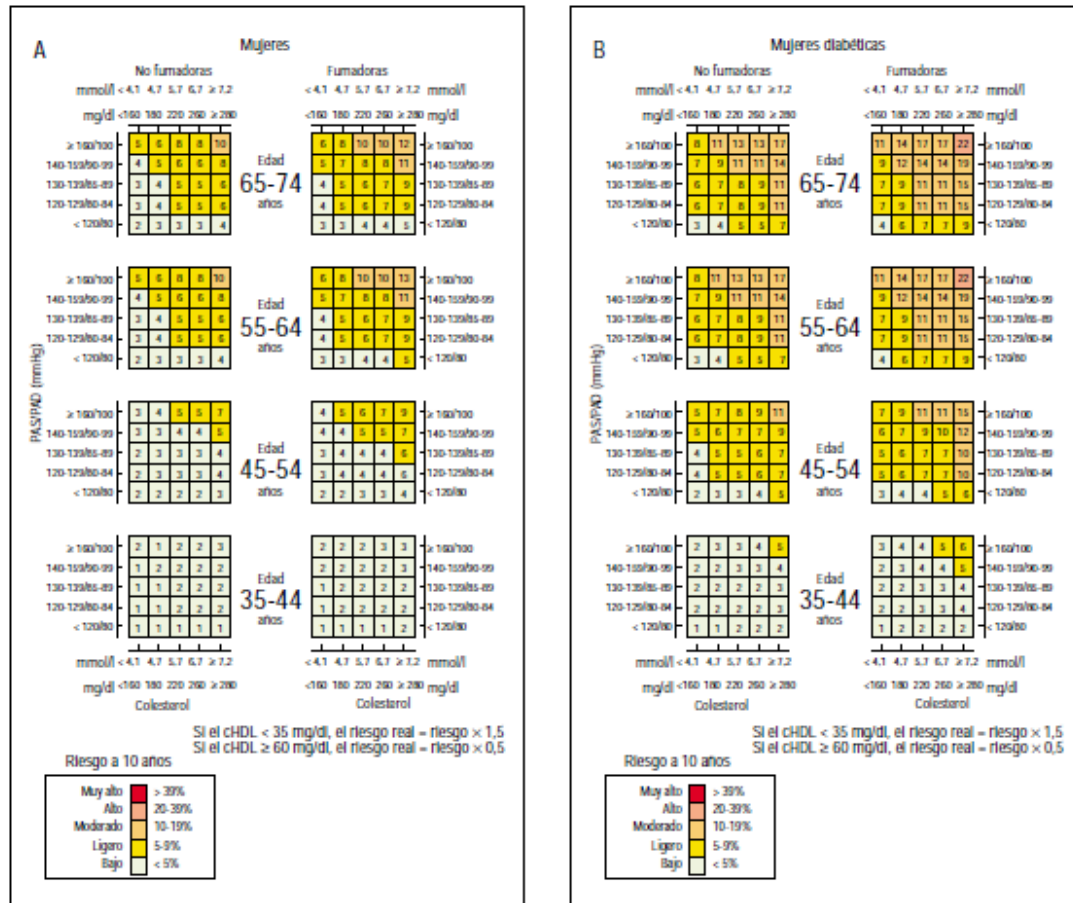


Fig. 2. A: Riesgo de infarto de miocardio mortal o no, con o sin síntomas, o angina en las mujeres no diabéticas con diferentes combinaciones de factores de riesgo y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) de 35-59 mg/dl. B: Riesgo en las mujeres diabéticas. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Anexo 3. Tablas Framingham de estimación del riesgo cardiovascular

Table III.1-5. Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-9	<160	0	0	0	0	0
35-39	-4	160-199	4	3	2	1	0
40-44	0	200-239	7	5	3	1	0
45-49	3	240-279	9	6	4	2	1
50-54	6	≥280	11	8	5	3	1
55-59	8						
60-64	10						
65-69	11		Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
70-74	12	Nonsmoker	0	0	0	0	0
75-79	13	Smoker	8	5	3	1	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
<40	2	140-159	1	2
		≥160	2	3

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<0	<1%	11	8%
0	1%	12	10%
1	1%	13	12%
2	1%	14	16%
3	1%	15	20%
4	1%	16	25%
5	2%	≥17	≥30%
6	2%		
7	3%		
8	4%		
9	5%		
10	6%		

Table III.1-6. 10-Year Risk Estimates for Women (Framingham Point Scores)

Age	Points	Total Cholesterol	Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
20-34	-7	<160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160-199	4	3	2	1	1
40-44	0	200-239	8	6	4	2	1
45-49	3	240-279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥280	13	10	7	4	2
55-59	8						
60-64	10						
65-69	12		Points at Ages 20-39	Points at Ages 40-49	Points at Ages 50-59	Points at Ages 60-69	Points at Ages 70-79
70-74	14	Nonsmoker	0	0	0	0	0
75-79	16	Smoker	9	7	4	2	1

HDL	Points	Systolic BP	If Untreated	If Treated
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥160	4	6

Point Total	10-Year Risk	Point Total	10-Year Risk
<9	<1%	20	11%
9	1%	21	14%
10	1%	22	17%
11	1%	23	22%
12	1%	24	27%
13	2%	≥25	≥30%
14	2%		
15	3%		
16	4%		
17	5%		
18	6%		
19	8%		

Anexo 4. Tablas PROCAM de estimación del riesgo cardiovascular

Table 2 PROCAM Weibull score for men and women. The points associated with each risk factor are added together and the total number of points is then inserted into Table 3 (men) or Table 4 (women) to obtain the absolute 10-year risk for developing a major coronary event

LDL* cholesterol (mg dL ⁻¹)	HDL† cholesterol (mg dL ⁻¹)	Systolic blood pressure (mmHg)	Smoking status				
≤ 100	0	≤ 35	11	< 110	0	No	0
101-105	1	36-37	10	110-119	1	Yes	12
106-110	2	38-39	9	120-129	2	Family history	
111-115	3	40-41	8	130-139	3		
116-120	4	42-43	7	140-149	4		
121-125	5	44-45	6	150-159	5	No	0
126-130	6	46-47	5	160-169	6	Yes	5
131-135	7	48-49	4	170-179	7		
136-140	8	50-51	3	≥ 180	8		
141-145	9	52-53	2				
146-150	10	54-55	1				
				Fasting blood glucose ≥ 120 mg dL ⁻¹ or diagnosis of diabetes mellitus			
151-155	11	> 55	0	No	0		
156-160	12	Triglycerides (mg dL ⁻¹)		Yes (men)	9		
161-165	13		< 100	0	Yes (women)	11	
166-170	14	100-149	2				
171-175	15	150-199	3				
176-180	16	≥ 200	4				
181-185	17						
186-190	18						
191-195	19						
≥ 196	20						

*Low-density lipoprotein, †high-density lipoprotein.

Table 3 Ten-year risk of a major coronary event associated with each point score according to the PROCAM Weibull function in men. The point score calculated from Table 2 is located for the appropriate age of the patient and the 10-year risk is read off the top of the chart

Age (y)	10-year risk of a major coronary event in men				
	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	≥ 30%
20-24	≤ 71				
25	< 66	= 67			
26	< 63	64-71			
27	< 60	61-69	= 70		
28	< 57	58-67	= 68		
29	< 55	56-64	= 65		
30	< 53	54-62	= 63		
31	< 51	52-60	61-62	= 63	
32	< 49	50-58	59-67	= 68	
33	< 47	48-56	57-65	= 66	
34	< 45	46-54	55-63	64-69	= 70
35	< 43	44-52	53-62	63-67	= 68
36	< 41	42-51	52-60	61-66	= 67
37	< 40	41-49	50-58	59-64	= 65
38	< 38	39-48	49-57	58-63	= 64
39	< 37	38-46	47-55	56-61	= 62
40	< 35	36-45	46-54	55-60	= 61
41	< 34	35-43	44-53	54-58	= 59
42	< 33	34-42	43-51	52-57	= 58
43	< 31	32-41	42-50	51-56	= 57
44	< 30	31-39	40-49	50-55	= 56
45	< 29	30-38	39-48	49-53	= 54
46	< 28	29-37	38-46	47-52	= 53
47	< 27	28-36	37-45	46-51	= 52
48	< 26	27-35	36-44	45-50	= 51
49	< 25	26-34	35-43	44-49	= 50
50	< 23	24-33	34-42	43-48	= 49
51	< 23	24-32	33-41	42-47	= 48
52	< 22	23-31	32-40	41-46	= 47
53	< 21	22-30	31-39	40-45	= 46
54	< 20	21-29	30-38	39-44	= 45
55	< 19	20-28	29-37	38-43	= 44
56	< 18	19-27	28-37	38-42	= 43
57	< 17	18-26	27-36	37-41	= 42
58	< 16	17-26	27-35	36-41	= 42
59	< 15	16-25	26-34	35-40	= 41
60	< 15	16-24	25-33	34-39	= 40
61	< 14	15-23	24-33	34-38	= 39
62	< 13	14-22	23-32	33-38	= 39
63	< 12	13-22	23-31	32-37	= 38
64	< 12	13-21	22-30	31-36	= 37
65	< 11	12-20	21-30	31-35	= 36
66	< 10	11-20	21-29	30-35	= 36
67	< 10	11-19	20-28	29-34	= 35
68	< 9	10-18	19-28	29-33	= 34
69	< 8	9-17	18-27	28-33	= 34
70	< 8	9-17	18-26	27-32	= 33
71	< 7	8-16	17-26	27-31	= 32
72	< 6	7-16	17-25	26-31	= 32
73	< 6	7-15	16-24	25-30	= 31
74	< 5	6-14	15-24	25-29	= 30
75	< 4	5-14	15-23	24-29	= 30

Table 4 Ten-year risk of a major coronary event associated with each point score according to the PROCAM Weibull function in women. The point score calculated from Table 2 is located at the appropriate age and the 10-year risk is read off the top of the chart

Age (y)	10-year risk of a major coronary event in women				
	0-4%	5-9%	10-19%	20-29%	≥ 30%
20-33	≤ 71				
34	< 69	= 70			
35	< 66	= 67			
36	< 64	= 65			
37	< 62	63-70	71		
38	< 59	60-68	= 69		
39	< 57	58-66	= 67		
40	< 55	56-64	= 65		
41	< 53	54-62	= 63		
42	< 51	52-60	61-69	= 70	
43	< 49	50-58	59-67	= 68	
44	< 48	49-56	57-65	= 66	
45	< 46	47-55	56-64	65-69	= 70
46	< 44	45-53	54-62	63-69	= 68
47	< 43	44-51	52-60	61-66	= 67
48	< 41	42-50	51-59	60-64	= 65
49	< 39	40-48	49-57	58-62	= 63
50	< 38	39-47	48-56	57-61	= 62
51	< 36	37-45	46-54	55-60	= 61
52	< 35	36-44	45-53	54-58	= 59
53	< 34	35-42	43-51	52-57	= 58
54	< 32	33-41	42-50	51-55	= 56
55	< 31	32-40	41-49	50-54	= 55
56	< 30	31-39	40-47	48-53	= 54
57	< 28	29-37	38-46	47-51	= 52
58	< 27	28-36	37-45	46-50	= 51
59	< 26	27-35	36-44	45-49	= 50
60	< 25	26-34	35-42	43-48	= 49
61	< 24	25-32	33-41	42-47	= 48
62	< 23	24-31	32-40	41-46	= 47
63	< 21	22-30	31-39	40-45	= 46
64	< 20	21-29	30-38	39-43	= 44
65	< 19	20-28	29-37	38-42	= 43
66	< 18	19-27	28-36	37-41	= 42
67	< 17	18-26	27-35	36-40	= 41
68	< 16	17-25	26-34	35-39	= 40
69	< 15	16-24	25-33	34-38	= 39
70	< 14	15-23	24-32	33-37	= 38
71	< 13	14-22	23-31	32-36	= 37
72	< 12	13-21	22-30	31-35	= 36
73	< 12	13-20	21-29	30-35	= 36
74	< 11	12-19	20-28	29-34	= 35
75	< 10	11-19	20-27	28-33	= 34

Anexo 5. Cuestionario de calidad de vida relacionada a la salud SF-36**Cuestionario Calidad de Vida MOS SF-36****INSTRUCCIONES:**

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Marque una sola respuesta

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal			
Actividades	Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
3. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos intensos , tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?	1	2	3
4. Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados , como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?	1	2	3
5. Su salud actual, ¿le limita para coger o llevar la bolsa de la compra ?	1	2	3
6. Su salud actual, ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?	1	2	3
7. Su salud actual, ¿le limita para subir un solo piso por la escalera?	1	2	3
8. Su salud actual, ¿le limita para agacharse o arrodillarse ?	1	2	3
9. Su salud actual, ¿le limita para caminar un kilómetro o más ?	1	2	3
10. Su salud actual, ¿le limita para caminar varias manzanas (varios centenares de metros)?	1	2	3
11. Su salud actual, ¿le limita para caminar una sola manzana (unos 100 metros)?	1	2	3
12. Su salud actual, ¿le limita para bañarse o vestirse por sí mismo ?	1	2	3

Las siguientes preguntas se refieren a problemas en su **trabajo** o en sus **actividades cotidianas**

	Sí	No
13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a <u>causa de su salud física</u> ?	1	2
14. Durante las 4 últimas semanas, ¿ hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a <u>causa de su salud física</u> ?	1	2
15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a <u>causa de su salud física</u> ?	1	2
16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a <u>causa de su salud física</u> ?	1	2
17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a <u>causa de algún problema emocional</u> (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2
18. Durante las 4 últimas semanas, ¿ hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a <u>causa de algún problema emocional</u> (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2
19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a <u>causa de algún problema emocional</u> (como estar triste, deprimido o nervioso)?	1	2

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
 2 Un poco
 3 Regular
 4 Bastante
 5 Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
 2 Sí, muy poco
 3 Sí, un poco
 4 Sí, moderado
 5 Sí, mucho
 6 Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
 2 Un poco
 3 Regular
 4 Bastante
 5 Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted.

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
23. ¿Cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad ?	1	2	3	4	5	6
24. ¿Cuánto tiempo estuvo muy nervioso ?	1	2	3	4	5	6
25. ¿Cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?	1	2	3	4	5	6
26. ¿Cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo ?	1	2	3	4	5	6
27. ¿Cuánto tiempo tuvo mucha energía ?	1	2	3	4	5	6
28. ¿Cuánto tiempo se sintió desanimado y triste ?	1	2	3	4	5	6
29. ¿Cuánto tiempo se sintió agotado ?	1	2	3	4	5	6
30. ¿cuánto tiempo se sintió feliz ?	1	2	3	4	5	6
31. ¿Cuánto tiempo se sintió cansado ?	1	2	3	4	5	6

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1 Siempre
 2 Casi siempre
 3 Algunas veces
 4 Sólo alguna vez
 5 Nunca

Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases.

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.	1	2	3	4	5
34. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
35. Creo que mi salud va a empeorar.	1	2	3	4	5
36. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

Gracias por su colaboración.

Anexo 6. Cuestionario de calidad de vida relacionada a la salud MOS-HIV

CUESTIONARIO MOS-HIV DE 35 PREGUNTAS

INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE: Por favor, responda a cada una de las siguientes preguntas poniendo una "X" en la casilla correspondiente.

1. En general, usted diría que su salud es:

(marque una sola respuesta)

Excelente 1

Muy buena 2

Buena 3

Regular 4

Mala 5

2. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las últimas 4 semanas?

(marque una sola respuesta)

No, ninguno 1

Sí, muy poco 2

Sí, un poco 3

Sí, moderado 4

Sí, mucho 5

Sí, muchísimo 6

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

(marque una sola respuesta)

Nada 1

Un poco 2

Regular 3

Bastante 4

Mucho 5

1

Copyright © 1996 The Johns Hopkins University y Albert Wu, MD.
Todos los derechos reservados.
(Spanish (Spain) MOS-HIV Questionnaire Version 2.1)

MOS-HIV_V2.1- Spain/Spanish - Version of 12 Nov 10 - Mapi Research Institute.
ID5685 / MOS-HIV_AU2.1_spa-ES.doc

4. Las siguientes preguntas se refieren a actividades que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades? Si es así, ¿cuánto?

(marque una casilla en cada pregunta)			
	SÍ, me limita mucho	SÍ, me limita un poco	NO, no me limita nada
	1	2	3
a. El tipo o la cantidad de esfuerzos intensos que puede hacer, como levantar objetos pesados, correr o participar en deportes agotadores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. El tipo o la cantidad de esfuerzos moderados que puede hacer, como mover una mesa, llevar la bolsa de la compra o montar en bicicleta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Subir una cuesta o varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Agacharse, levantar algo o inclinarse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Caminar una sola manzana (unos 100 metros)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Comer, vestirse, bañarse o usar el lavabo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Su salud, ¿le **impide** hacer su trabajo, tareas domésticas o ir a la escuela?

(marque una sola respuesta)

Sí..... 1

No..... 2

6. ¿Hay **algún tipo o cantidad** de trabajo, tarea doméstica o deberes escolares que no haya podido hacer a causa de su estado de salud?

(marque una sola respuesta)

Sí..... 1

No..... 2

Copyright © 1996 The Johns Hopkins University y Albert Wu, MD.
 Todos los derechos reservados.
 (Spanish (Spain) MOS-HIV Questionnaire Version 2.1)

2

MOS-HIV_V2.1- Spain/Spanish - Version of 12 Nov 10 - Mapi Research Institute.
 ID5888 / MOS-HIV_AU2.1_spa-ES.doc

En cada una de las siguientes preguntas, señale por favor la casilla de la respuesta que sea más aproximada a cómo se ha sentido Ud. durante las últimas 4 semanas.

(marque una casilla en cada pregunta)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	1	2	3	4	5	6
7. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia su salud le ha limitado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o a los parientes cercanos)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Durante las últimas 4 semanas ¿con qué frecuencia:						
a. estuvo muy nervioso/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. se sintió calmado/a y tranquilo/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. se sintió desanimado/a y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. se sintió feliz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. se sintió tan bajo/a de moral que nada podía animarle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Copyright © 1996 The Johns Hopkins University y Albert Wu, MD.
 Todos los derechos reservados.
 (Spanish (Spain) MOS-HIV Questionnaire Version 2.1)

3

MOS-HIV_V2.1-Spain/Spanish - Version of 12 Nov 10 - Mapi Research Institute.
 ID5888 / MOS-HIV_AU2.1_spa-ES.doc

(marque una casilla en cada pregunta)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	1	2	3	4	5	6
9. Durante las últimas 4 semanas , ¿con qué frecuencia:						
a. se sintió lleno/a de vitalidad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. se sintió agotado/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. se sintió cansado/a?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. tuvo fuerzas suficientes para hacer lo que quería hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. se sintió agobiado/a por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. se sintió desanimado/a por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. llegó a perder la esperanza por sus problemas de salud?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. dado su estado de salud, ¿llegó a tener miedo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4

Copyright © 1996 The Johns Hopkins University y Albert Wu, MD.
 Todos los derechos reservados.
 (Spanish (Spain) MOS-HIV Questionnaire Version 2.1)

MOS-HIV_V2.1- Spain/Spanish - Version of 12 Nov 10 - Mapi Research Institute.
 ID5888 / MOS-HIV_AU2.1_spa-ES.doc

(marque una casilla en cada pregunta)

	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Sólo alguna vez	Nunca
	1	2	3	4	5	6
10. En las últimas 4 semanas , ¿con qué frecuencia:						
a. ha tenido Vd. dificultades al razonar y resolver problemas, por ejemplo al hacer planes, tomar decisiones o aprender cosas nuevas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. ha olvidado Vd. cosas que habían pasado recientemente, por ejemplo el sitio donde había dejado las cosas o las citas que tenía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. ha tenido Vd. dificultades para mantener su atención en alguna actividad durante mucho tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. ha tenido Vd. dificultades para hacer actividades que requerían concentrarse y pensar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(marque una casilla en cada pregunta)

	Totalmente cierta	Bastante cierta	No lo sé	Bastante falsa	Totalmente falsa
	1	2	3	4	5
11. Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases.					
a. No me encuentro bien del todo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Estoy tan sano/a como cualquiera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Mi salud es excelente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Me encuentro mal últimamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. ¿Cómo calificaría su calidad de vida en las últimas 4 semanas? Es decir, ¿cómo le han ido las cosas?

(marque una sola respuesta)

- Muy bien, no podrían haber ido mejor 1
- Bastante bien 2
- Cosas buenas y cosas malas, un poco de todo 3
- Bastante mal 4
- Muy mal, no podrían haber ido peor 5

13. Comparada con la de hace 4 semanas, su salud física y emocional ahora es ...

(marque una sola respuesta)

- Mucho mejor 1
- Algo mejor 2
- Más o menos igual 3
- Algo peor 4
- Mucho peor 5

MUCHAS GRACIAS

Copyright © 1996 The Johns Hopkins University y Albert Wu, MD.
Todos los derechos reservados.
(Spanish (Spain) MOS-HIV Questionnaire Version 2.1)

6

MOS-HIV_V2.1- Spain/Spanish - Version of 12 Nov 10 - Mapi Research Institute.
ID5888 / MOS-HIV_AU2.1_spa-ES.doc

Anexo 7. Cuestionario de Adherencia SMAQ

Cuestionario de Adherencia SMAQ

Marque una casilla en cada pregunta

SÍ **NO**

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?		
2. ¿Toma siempre su medicación a la hora indicada?		
3. Alguna vez ¿deja de tomar los fármacos si se siente mal?		
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?		

5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?

(A) Ninguna (B) 1 a 2 (C) 3 a 5 (D) 6 a 10 (E) Más de 10

6. En los últimos tres meses, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?

(A) Dos días o menos de dos días (B) Más de dos días

Anexo 8. Hoja de recogida de datos

Hoja Recogida de Datos

Número estudio _____
 Fecha nacimiento _____ Sexo _____ Nacionalidad europea _____

Infección VIH
 Fecha diagnóstico _____ Tiempo infección _____

	Naive	Seguimiento							
CD4									
CV									
Fecha									

Enfermedades cardiovasculares
 Infarto agudo miocardio _____ Angina de pecho _____ Cardiopatía isquémica _____
 Accidente cerebrovasc _____ Aneurisma de aorta _____ Enferm arterial perifer _____

Otras enfermedades
 Dislipemia _____ Obesidad _____ Diabetes melitus _____
 VHB _____ VHC _____ Hipertensión _____

Terapia Antirretroviral
 Fecha inicio TARV _____ Tiempo TARV _____
 TARV naive _____
 Número esquemas anteriores _____
 Combinación TARV _____
 Cambio esquema TARV _____
 Número esquemas posteriores _____
 Último TARV seguimiento _____

Tratamiento ECV
 Tratamiento para ECV _____
 Esquema tratamiento _____

Tratamiento otras enfermedades
 Tratamiento para otras enfermedades _____
 Esquema tratamiento _____

Riesgo Cardiovascular
 Habito tabaquico _____ Diabetes _____ Historia familiar IAM _____
 Dislipemia _____ ECV previa _____

PAS									
PAD									
Fecha									

CT									
LDL-c									
HDL-c									
TG									
Glucemia									
Fecha									

FRS									
SCORE									
PROCAM									
REGICOR									

Anexo 9. Hoja de Información al Paciente (HIP) y Consentimiento Informado (CI)

Hoja de Información al Paciente (HIP)

Título del proyecto:

“Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes mayores infectados por el VIH: impacto sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida”

El objetivo que se pretende con este proyecto es: Evaluar el impacto del seguimiento farmacoterapéutico sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida de los pacientes mayores de 50 años infectados por el VIH.

Si usted acepta participar se le realizarán entrevistas en la que se le preguntará sobre los medicamentos que toma, los problemas de salud que presenta, la calidad de su vida y se le tomarán medidas de presión arterial, peso, talla y de cintura y cadera. Se realizará seguimiento farmacoterapéutico durante 12 meses con entrevistas cada 3 meses, preferentemente cuando venga recoger su medicación. El objetivo es identificar problemas que puedan afectar al éxito de su tratamiento y mejorar su calidad de vida.

Su participación es totalmente voluntaria y podrá se retirar del estudio cuando lo desee.

Toda la información que nos suministre y obtengamos será confidencial.

Si acepta participar, por favor firme el *Consentimiento Informado* que se le adjunta.

Consentimiento Informado (CI)

Título del proyecto:

“Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes mayores infectados por el VIH: impacto sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida”

Yo, _____ declaro bajo mi responsabilidad que:

He leído y entendido la hoja de información que me ha dado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He sido informado por el investigador:_____.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando lo desee.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha:

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Anexo 10. Cuaderno de Recogida de Datos

Código paciente
 Fecha nacimiento Edad Sexo
 Nivel de estudios sin estudios primario
 secundario universitario
 Situación laboral activo ama de casa
 parado pensionista
 otra

Historia infección VIH/SIDA

Fecha diagnóstico Tiempo infección
 Vía de transmisión heterosexual homosexual
 ADVP hemofilia
 transfusión sangre no sabe

	Naive	0M	2M	4M	6M	8M	10M	12M
Fecha								
CD4								
CV VIH								

Antecedentes familiares

Antecedentes enfermedades cardiovasculares SI NO

Infarto agudo de miocardio Angina de pecho
 Cardiopatía isquémica Accidente cerebrovascular
 Aneurisma de aorta Enfermedad arterial periférica

Enfermedades asociadas

Historia de tabaquismo

S N Abandono desde

Historia de consumo de:

Alcohol S N
 Drogas S N

Hábitos de vida, dieta y actividad física

Historia farmacológica VIH/SIDA

Fecha inicio TARGA Tiempo TARGA

TARGA naïve Número esquemas previos

TARGA actual

Experiencia previa con (en años):

Indinavir Lopinavir Abacavir

Esquema	Periodo	Esquema	Periodo

Terapia para enfermedades cardiovasculares

Terapia otras enfermedades

Adherencia terapéutica

	0m	2M	4M	6M	8M	10M	12M
Fecha							
SMAQ							
Adherencia dispensación							

Parámetros

	0M	2M	4M	6M	8M	10M	12M
Fecha							
Peso							
Talla							
IMC							
Perímetro cintura							
Perímetro cadera							
Relación cintura/cadera							
PAS							
PAD							
CT							
LDL-c							
HDL-c							
TG							
Glucemia en ayunas							
Hb A1c							
Creatinina sérica							
Filtrado glomerular							
AST							
ALT							

Riesgo cardiovascular

	0M	2M	4M	6M	8M	10M	12M
Fecha							
SCORE							
REGICOR							

Calidad de vida

	0M	12M
Fecha		
MOS SF-36		
Función física		
Rol físico		
Dolor corporal		
Salud general		
Vitalidad		
Función social		
Rol emocional		
Salud mental		
Evolución de la salud		
MOS HIV		
Salud general		
Dolor		
Funcionamiento físico		
Funcionamiento del rol		
Funcionamiento social		
Salud mental		
Energía		
Peligro de salud		
Funcionamiento cognitivo		
Calidad de vida		
Salud transitoria		
PHS		
MHS		

Fecha ___/___/___

Fase de Evaluación		Medicamento implicado	Clasificación RNM	Causa (PRM)	Observaciones
N°	RNM				

Fase de Intervención (Plan de Actuación)N° Objetivo Tipo intervención Descripción y planificación Vía comunicación: Verbal Escrita Paciente Médico Resultado: Intervención: Aceptada No aceptada RNM: Resuelto No resuelto Medición Inicial Final Fecha inicio Fecha final N° Objetivo Tipo intervención Descripción y planificación Vía comunicación: Verbal Escrita Paciente Médico Resultado: Intervención: Aceptada No aceptada RNM: Resuelto No resuelto Medición Inicial Final Fecha inicio Fecha final

Anexo 11. Aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada)



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D. Miguel Ángel Calleja Hernández Secretario del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-GRANADA)

CERTIFICA

Que este Comité ha analizado la propuesta de la U. G. C. de Farmacia para que se realice el proyecto de investigación para Tesis Doctoral titulado: "Seguimiento Farmacoterapéutico en pacientes mayores infectados por el VIH: impacto sobre el riesgo cardiovascular y la calidad de vida" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este centro.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por D^a Elza A. Machado Domingues como investigador principal en el mismo y colaboradores.

Lo que firmo en Granada a veintiseis de febrero de dos mil trece.



CS-7/1

Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Ava. Fuerzas Armadas, 2. 18014 - Granada
Tel.: 958 02 00 00. Fax: 958 02 01 32

Anexo 12. Registro ClinicalTrials.gov**ClinicalTrials.gov PRS**
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: 05/08/2016

ClinicalTrials.gov ID: NCT02763995

Study Identification

Unique Protocol ID: University of Granada
Brief Title: Pharmacotherapy Follow-up in Older HIV-infected Patients
Official Title: Pharmacotherapy Follow-up in Older HIV-infected Patients: Impact on Cardiovascular Risk and Quality of Life
Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: May 2016
Overall Status: Completed
Study Start: April 2013
Primary Completion: November 2014 [Actual]
Study Completion: November 2014 [Actual]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Elza Aparecida Machado Domingues
Responsible Party: Sponsor-Investigator
Investigator: Elza Aparecida Machado Domingues [edomingues]
Official Title: MSc
Affiliation: Universidad de Granada
Collaborators:

Oversight

FDA Regulated?: No
IND/IDE Protocol?: No
Review Board: Approval Status: Approved
Approval Number: 02/26/2013
Board Name: Ethical Committee for Investigations in the province of Granada
Board Affiliation: Ethical Committee for Investigations in the province of Granada
Phone: 958 020124
Email: juanam.haro.exts@juntadeandalucia.es
Data Monitoring?: No
Plan to Share Data?: Undecided
Oversight Authorities: Spain: Ethics Committee

- Page 1 of 4 -

Study Description

Brief Summary: Cardiovascular diseases (CVD) are the main cause of death in Spain. In HIV patients, the uncontrolled viral replication, antiretroviral therapy (ART) and coinfections contribute to develop metabolic diseases and increase the prevalence of risk factors for CVD. These patients are aging which results in a higher probability of comorbidities, increased number of medications, possibility of having a negative outcome associated with medication (NOM) and increased cardiovascular risk (CVR). Various studies have established that pharmaceutical care (PC) results in better control of cardiovascular risk factors.

The purpose of this study is to evaluate the impact of pharmaceutical care achieved through pharmacotherapy follow-up on cardiovascular risk and health related quality of life (HRQoL) of HIV patients older than 50.

Detailed Description: Quasi-experimental clinical study, pre-post intervention, performed with one patient cohort.

Study will be carry out at a tertiary hospital. The population will be constituted of patients who receive care from the outpatient department of the pharmacy service in use of antiretroviral therapy.

Variables will be obtained from patients' clinical histories, from dispensing records and through interviews with patients.

Main variables:

- cardiovascular risk estimated according to Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) and Registre Gironí del Cor (REGICOR) equations
- HRQoL measured by the Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) and Medical Outcomes Study HIV Health Survey (MOS-HIV) questionnaires.

Other variables: sociodemographic, clinical, pharmacological, related to CVR, related to NOM and to the interventions.

Interventions will be performed every two months until complete 12 months of follow-up. Pharmacotherapy follow-up will be conducted according to the Dader method. The interventions will be health education for lifestyle modification, improve adherence and aimed to the resolution of NOM and drug-related problems.

Conditions

Conditions: HIV

Keywords: HIV
pharmaceutical care
older patients
cardiovascular risk
pharmacotherapy follow up

Study Design

Study Type: Interventional

Primary Purpose: Other

Study Phase: N/A

Intervention Model: Single Group Assignment

Number of Arms: 1

Masking: Open Label

Allocation: N/A
 Endpoint Classification: Efficacy Study
 Enrollment: 42 [Actual]

Arms and Interventions

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Pharmaceutical care Dader method. Health education for lifestyle modification. Improve adherence. Resolution of negative outcome associated with medication.	Behavioral: Pharmaceutical care This is a quasi-experimental study and the same group will be evaluated before and after the follow up.

Outcome Measures

Primary Outcome Measure:

1. Cardiovascular risk estimation
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in cardiovascular risk estimated by SCORE equation will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
2. Cardiovascular risk estimation
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in cardiovascular risk estimated by REGICOR equation will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
3. Health-related quality of life
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in health-related quality of life measured by SF-36 questionnaire will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care.
4. Health-related quality of life
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in health-related quality of life measured by MOS-HIV questionnaire will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care.

Secondary Outcome Measure:

5. Systolic and diastolic blood pressure
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in systolic and diastolic blood pressure will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
6. Total cholesterol levels
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in total cholesterol levels will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
7. High-density lipoprotein (HDL-c) levels
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in HDL-c will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
8. Low-density lipoprotein (LDL-c) levels
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in LDL-c will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
9. Triglycerides levels
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in triglycerides levels will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care
10. Glucose levels
 [Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
 Change in glucose levels will be evaluated after one year of Pharmaceutical Care

11. Number of patients with smoking cessation
[Time Frame: Baseline and 12 months] [Safety Issue: No]
Patients that achieve smoking cessation after one year of Pharmaceutical Care

Eligibility

Minimum Age: 50 Years

Maximum Age:

Gender: Both

Accepts Healthy Volunteers?: No

Criteria: Inclusion Criteria:

- patients older than 50 years
- in use of antiretroviral therapy
- cardiovascular risk $\geq 2\%$, estimated by the SCORE equation
- accept to participate in the research through the signature of a written informed consent

Exclusion Criteria:

- patients with neurodegenerative deficit or HIV dementia
- participants in clinical trials
- non signature of a written informed consent

Contacts/Locations

Study Officials: Elza Aparecida M Domingues, MSc
Study Principal Investigator
Universidad de Granada

Miguel Angel Calleja Hernandez, PhD
Study Director
Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Monica Ferrit Martin, PhD
Study Director
Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Locations: Spain
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Granada, Spain

References

Citations:

Links:

Study Data/Documents:

U.S. National Library of Medicine | U.S. National Institutes of Health | U.S. Department of Health & Human Services