



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**PREVALENCIA DE COMORBILIDADES, MULTIMORBILIDAD,
POLIFARMACIA E INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES
ADULTOS MAYORES CON VIH DE UNA COHORTE EN MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA**

INFECTOLOGÍA

**PRESENTA
DRA. RENATE VICTORIA ALVAREZ WYSSMANN**

**TUTOR DE TESIS
DR. JUAN GERARDO SIERRA MADERO**

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza . f e s e s
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Dr. Guillermo Ruiz-Palacios y Santos
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA

Dr. Juan G Sierra Madero
Jefe del Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
TUTOR DE TESIS

Dra. Renate Victoria Alvarez Wyssmann
Residente de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
SUSTENTANTE

ÍNDICE

Resumen.....	4
Introducción.....	5
Definición del problema.....	8
Justificación.....	8
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	8
Metodología.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	14
Conclusión.....	15
Bibliografía.....	15

RESUMEN

Antecedentes

La proporción de pacientes que viven con VIH mayores de 50 años ha aumentado en el mundo. Esta tendencia implica aumento en la carga de polifarmacia y enfermedades no comunicables que pueden aumentar las complicaciones con el manejo antirretroviral. Por lo que determinar la prevalencia de comorbilidades no comunicables y polifarmacia en pacientes adultos mayores con VIH permitiría construir modelos de atención con énfasis en prevención y detección temprana de las mismas para su manejo.

Metodología

Se realizó un estudio transversal retrospectivo observacional y analítico. Se incluyeron pacientes con VIH mayores de 50 años que se encuentren activos en la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Se definió "activos" como haber tenido al menos una consulta en el último año (2018-2019).

Se obtuvo información demográfica de las bases de la cohorte, así como fecha de diagnóstico, nadir y último registro de carga viral y células CD4, número de esquemas previos, esquema ARV actual y duración del mismo. Del expediente se recabó información de enfermedades no comunicables concomitantes y medicamentos prescritos. Usando como herramienta la página "Liverpool HIV Interaction Checker" se verificaron interacciones de los fármacos con los antirretrovirales clasificándolas en rojo (no administrar), naranja (potencial interacción), amarillo (interacción leve) y verde (sin interacción).

Se realizó análisis estadístico descriptivo con SPSS.

Resultados

De una cohorte de 118 pacientes, la comorbilidad no comunicable más frecuente fue dislipidemia con 69.5%, seguida de hipertensión arterial sistémica 41.5%, enfermedad ósea 36.4% y diabetes mellitus o prediabetes en 35.6%. También se identificó un porcentaje nada despreciable de enfermedad renal crónica en 17.8%. El promedio de morbilidades por paciente fue 2.9 y la prevalencia de multimorbilidad 55% en la población. La polifarmacia se identificó en 36.4% de los pacientes, con un promedio de 2.7 fármacos por paciente. Los principales fármacos prescritos son estatinas 46%, anti hipertensivos 42%, hipoglucemiantes 11.8% y aspirina 19%. Sin embargo, las principales interacciones potenciales se identificaron con fármacos psicoactivos 100%, esteroides 100%, tamsulosina 100% y levotiroxina 92.3%. Los únicos fármacos que presentaron una interacción medicamentosa que los contraindica para coadministración son fármacos de manejo de dolor, en este caso, carbamazepina.

Conclusión

Las comorbilidades metabólicas fueron las más frecuentes identificadas, lo que sugiere intensificar la detección temprana y medidas no farmacológicas en estilo de vida. Las interacciones medicamentosas más importantes con fármacos de manejo de dolor, psicoactivos, esteroides, tamsulosina y levotiroxina requiere mayor precaución con su prescripción.

INTRODUCCIÓN

VIH y envejecimiento

La proporción de pacientes que viven con VIH mayores de 50 años ha aumentado en el mundo^{1,2} y, de acuerdo a modelos predictivos en países desarrollados, seguirá aumentando, un estudio de Países Bajos predice un aumento en proporción de pacientes mayores de 50 años de 28% en 2010 a 73% en 2030. Este incremento es debido al aumento en el diagnóstico en pacientes de este grupo de edad y al aumento en la expectativa de vida de los pacientes que viven con VIH. Esta tendencia implica aumento en la carga de polifarmacia y enfermedades no comunicables que pueden aumentar las complicaciones con el manejo antirretroviral.¹

En un estudio de la Cohorte del Caribe, Centro y Sudamérica network para la epidemiología del VIH (CCASAnet) se encontró un aumento en el porcentaje de pacientes adultos mayores con VIH de 8% en el 2000 a 24% en 2015. En esta cohorte el crecimiento de la población de adultos mayores se explica por el aumento de la supervivencia y la retención en atención, mientras el enlace de pacientes mayores a 50 años disminuyó con el tiempo de 72% en 2000 a 5% en 2015.³

La evidencia sugiere que la depleción de células de memoria T CD4 principalmente intestinal, produce un deterioro del epitelio intestinal y aumento de traslocación de productos bacterianos provocando activación sistémica persistente del sistema inmune innato que desencadena y mantiene la inflamación. El envejecimiento per se también favorece traslocación microbiana al afectar la función de barrera de la mucosa.²

Con el tratamiento antirretroviral, los niveles de inflamación definidos por IL-6, proteína C reactiva, Cistatina C y Dímero D se mantienen elevados, esto sugiere que el tratamiento no logra restituir por completo el daño al intestino y otros órganos y tejidos. Entre los factores a los que se les atribuye la inflamación persistente se incluye la producción continua de VIH, infección por citomegalovirus, pérdida de células T reguladoras y daño al timo e infraestructura linfoide. Aunado a esto, el envejecimiento también disminuye las células T y la expansión clonal de células efectoras/ de memoria dirigidas a agentes infecciosos y provoca la involución del timo.²

Comorbilidades y multimorbilidad

Como resultado del envejecimiento de la población con infección por VIH, el número de pacientes con al menos una enfermedad no comunicable se proyecta aumente alrededor del 50% en 20 años. De forma similar, se espera un aumento en atención del 28% en pacientes con tres o más de estas comorbilidades. El aumento en la carga por enfermedades no comunicables se deberá principalmente al aumento en la prevalencia de riesgo cardiovascular, diabetes y malignidad.¹

Los fármacos antirretrovirales, particularmente al inicio, se relacionaron cambios en la distribución de la grasa, misma que se asocia con alteraciones metabólicas. Dentro del síndrome de lipodistrofia asociado a antirretrovirales, las alteraciones morfológicas incluyen lipoatrofia periférica y lipoacumulación aislada o co existente. De esta última, la obesidad visceral es una fuente de proteínas inflamatorias, así como predictor de resistencia a insulina. La viremia de alto grado y los CD4 muy bajos se consideran factores de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico.²

El uso de antirretrovirales, en particular inhibidores de proteasa e inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos se asocia a la ocurrencia de síndrome metabólico. Los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos se unen a la polimerasa de DNA mitocondrial inhibiendo su actividad enzimática. Los inhibidores de proteasa inducen la acumulación de lípidos y colesterol libre intracelular al disminuir la regulación de los genes de expresión de lipogénesis; también bloquean la captación de glucosa de los adipocitos e inhiben el proteosoma, causando acumulación de proteínas, estrés en el retículo endoplásmico y desencadenando la autofagia. Lo anterior condiciona dislipidemia, resistencia a insulina y lipodistrofia, así como enfermedad cardiovascular y vascular cerebral.²

Las tasas de fractura en pacientes con VIH son tres veces mayores que las observadas en pacientes sin esta infección. El tratamiento antirretroviral exacerba la pérdida ósea independientemente del régimen, aunque los pacientes vírgenes a tratamiento también tienen una alta prevalencia de osteopenia. Esto sugiere que la densidad mineral ósea puede verse afectada por viremia no controlada, probablemente a través de los efectos de

inflamación sistémica en la remodelación ósea. Así mismo, las proteínas virales son capaces de inducir actividad osteoclástica y promover apoptosis de osteoblastos.²

Los pacientes con VIH tienen un riesgo elevado para cáncer, hasta 50% mayor que en controles seronegativos. El riesgo de cáncer de pulmón y linfoma no Hodgkin está influenciado tanto por el VIH como por la edad. La infección por VIH se asocia con una mayor incidencia de cáncer relacionado a virus, probablemente por el pobre control inmunológico de estos virus oncogénicos, como sarcoma de Kaposi (virus herpes 8), linfomas (virus Epstein-Barr), cáncer anal (virus papiloma humano) y cáncer hepático (virus de hepatitis C y hepatitis B). Al contrario, no hay asociación con la presencia de VIH para cáncer de mama y colorectal, mientras la incidencia de cáncer de próstata parece disminuir.²

Polifarmacia e interacciones medicamentosas

Una de las muchas consecuencias del envejecimiento de la población y el aumento de la carga de las enfermedades no comunicables es un aumento en la polifarmacia. Un modelo en países desarrollados proyecta para 2030 que 54% de los pacientes con infección por VIH en atención clínica estarán tomando al menos otro fármaco de largo plazo a parte de los antirretrovirales y 20% contarán con prescripción de tres o más fármacos. El aumento de carga de la polifarmacia estará impulsada principalmente por fármacos cardiovasculares. Asociado al aumento de la carga de polifarmacia y las enfermedades no comunicables se predice un incremento en las complicaciones con el tratamiento antirretroviral de primera línea. La proporción de pacientes en tratamiento antirretroviral que experimenten interacciones medicamentosas o contraindicaciones a los esquemas recomendados como primera línea aumentará de 12% en 2010 a 53% en 2030. Así mismo, se predice que 11% de los pacientes tengan problemas con todos los esquemas antirretrovirales recomendados actualmente como primera línea, esto principalmente por el aumento de pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular grave y aumento del uso de alendronato para tratamiento de osteoporosis.¹

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El envejecimiento de la población con infección por VIH está bien descrito tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En México desconocemos la prevalencia de comorbilidades y multimorbilidad en esta población, así como la polifarmacia y los efectos adversos asociados a las mismas.

JUSTIFICACIÓN

Con el envejecimiento, los pacientes presentan mayor riesgo de comorbilidades y polifarmacia con sus respectivas complicaciones. Identificar la prevalencia de los mismos en nuestra población, así como la asociación de las interacciones medicamentosas más comunes, permitiría construir modelos de atención con énfasis en prevención y detección temprana de las mismas para su manejo.

HIPÓTESIS

Los pacientes con VIH presentarán una alta prevalencia de comorbilidades no comunicables y polifarmacia, similar a lo descrito en otras poblaciones con VIH.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Determinar la prevalencia de comorbilidades no comunicables y polifarmacia en pacientes adultos mayores con VIH en la cohorte del INCMNSZ.

Objetivos específicos

1. Determinar las comorbilidades no comunicables más frecuentes entre los pacientes con VIH adultos mayores de la cohorte.
2. Determinar los fármacos asociados con mayor frecuencia a polifarmacia en la cohorte.
3. Identificar los fármacos asociados con interacciones mayores y potenciales más frecuentes entre los pacientes.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio transversal retrospectivo observacional y analítico. Se incluyeron pacientes con VIH mayores de 50 años que se encuentren activos en la clínica de VIH del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Se definió “activos” como haber tenido al menos una consulta en el último año (2018-2019).

Se registraron las siguientes variables para cada grupo de pacientes:

Variables dependientes:

- Multimorbilidad: Diagnóstico de tres o más comorbilidades no asociadas a VIH en un paciente.
- Polifarmacia: Prescripción de más de 4 fármacos no antirretrovirales para un paciente.
-

Variables independientes:

- Edad al momento del estudio.
- Años al diagnóstico de infección por VIH.
- Modo de transmisión. Se clasificará el método probable de contagio de acuerdo con la presencia de factores de riesgo como hombres que tienen sexo con hombres, transmisión heterosexual y otros.
- Género. Se definirá en forma binaria masculino o femenino de acuerdo con el género asignado al nacer.
- Presencia de manifestaciones definitorias de SIDA al enrolamiento. Se definirá de acuerdo con la clasificación de Centers for Disease Control and Prevention
- Primera determinación de cuenta de linfocitos CD4 al enrolamiento y última tomada. Se documentará el número de células CD4+ por mm³.
- Primera determinación de carga viral de VIH al enrolamiento y última tomada. Se documentará el número de copias de VIH por mm³.
- Medicamentos antirretrovirales actuales.
- Número de esquemas antirretrovirales.

- Comorbilidades identificadas por diagnóstico reportado en el expediente o toma de medicamentos para una determinada enfermedad. La enfermedad renal crónica se determinó con una tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min por Cockcroft Gault.
- Medicamentos prescritos de acuerdo a lo reportado en el expediente electrónico.

Se obtuvo información demográfica de las bases de la cohorte, así como fecha de diagnóstico, nadir y último registro de carga viral y células CD4, número de esquemas previos, esquema ARV actual y duración del mismo. Del expediente se recabó información de enfermedades no comunicables concomitantes y medicamentos prescritos. Usando como herramienta la página “Liverpool HIV Interaction Checker” se verificaron interacciones de los fármacos con los antirretrovirales clasificándolas en rojo (no administrar), naranja (potencial interacción), amarillo (interacción leve) y verde (sin interacción).

Análisis estadístico: Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión. Para medir asociación con multimorbilidad y polifarmacia se utilizaron t de student y análisis de regresión logística.

RESULTADOS

En una cohorte de 118 pacientes adultos mayores de 65 años que viven con VIH, se identificaron las siguientes características generales:

Tabla 1. Características generales de la población

Característica	Mediana (rango)
Edad	70.5 años (65-90)
Hombres	77.9%
Transmisión heterosexual	55.9%
Años desde el diagnóstico	18 (1-33)
Enfermedad definitoria de SIDA al diagnóstico	58.4%
CD4+ inicial	236.5 cel/mm ³ (7-1001)
CV VIH inicial	156431 copias (400-15799557)
Últimos CD4	555 cel/mm ³ (71-1279)
Supresión virológica	93%
Número de esquemas	5.9 (1-18)
Tabaquismo	0.9%
Alcohol	0.2%
Otras toxicomanías	0.2%

El esquema antirretroviral al momento del estudio incluía inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleótidos/nucleósidos en 88.9% de los pacientes, no análogos en 55%, inhibidores de proteasa en 37.3%, inhibidores de integrasa en 33.9% y otros (maraviroc, enfuvirtide) 6%.

La prevalencia de comorbilidades identificadas se presenta en la tabla 1. La comorbilidad no comunicable más frecuente fue dislipidemia con 69.5%, seguida de hipertensión arterial sistémica 41.5%, enfermedad ósea 36.4% y diabetes mellitus o prediabetes en 35.6%. También se identificó un porcentaje nada despreciable de enfermedad renal crónica en 17.8%. El promedio de

morbilidades por paciente fue 2.9 y la prevalencia de multimorbilidad 55% en la población.

Tabla 2. Comorbilidades no comunicables en pacientes adultos mayores con VIH

Comorbilidad	Número de pacientes	Porcentaje
Infarto agudo del miocardio	2	1.6%
Enfermedad coronaria	6	5.0%
Enfermedad vascular periférica	8	6.7%
Enfermedad vascular cerebral	3	2.5%
Hipertensión arterial sistémica	49	41.5%
Falla cardiaca	7	5.9%
Diabetes mellitus/ Prediabetes	42	35.6%
Enfermedad renal crónica	21	17.8%
Litiasis renal	8	6.7%
Dislipidemia	82	69.5%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	3	2.5%
Infección por Virus de Hepatitis B	9	7.6%
Infección por Virus de Hepatitis C	3	2.5%
Cirrosis hepática	6	5.0%
Enfermedad ósea	43	36.4%
Enfermedad psiquiátrica	14	11.8%
Hipotiroidismo	14	11.8%

Enfermedad autoinmune	11	9.3%
Malignidad no asociada a VIH	9	7.6%
Deterioro cognitivo	6	5.0%

La polifarmacia se identificó en 36.4% de los pacientes, con un promedio de 2.7 fármacos por paciente. En la tabla 3 se ilustran los principales fármacos prescritos en esta población. Los principales fármacos prescritos son estatinas 46%, anti hipertensivos 42%, hipoglucemiantes 11.8% y aspirina 19%. Sin embargo, las principales interacciones potenciales se identificaron con fármacos psicoactivos 100%, esteroides 100%, tamsulosina 100% y levotiroxina 92.3%. Los únicos fármacos que presentaron una interacción medicamentosa que los contraindica para coadministración son fármacos de manejo de dolor, en este caso, carbamazepina.

Tabla 3. Fármacos prescritos no antirretrovirales

Fármaco	Porcentaje de prescripción	de Interacción medicamentosa potencial	Interacción medicamentosa grave
Estatinas	46% (55)	36% (20)	-
Betabloqueadores	9% (11)	9% (1)	-
Anti hipertensivos	42% (50)	18% (9)	-
Aspirina	19% (23)	-	-
Psicoactivos	7% (9)	100% (9)	-
Antidepresivos	9% (11)	9% (1)	-
Insulina	6.7% (8)	-	-
Hipoglucemiantes	22.8% (27)	25.9% (7)	-
Antiagregantes	2.5% (3)	66.6% (2)	-
Broncodilatadores	1.6% (2)	-	-
Esteroides	2.5% (3)	100% (3)	-
Tratamiento osteoporosis	32% (38)	23.6% (9)	-

Manejo de dolor	9.3% (11)	9% (1)	9% (1)
Tamsulosina	10% (12)	100% (12)	-
Levotiroxina	11% (13)	92.3% (12)	-

DISCUSIÓN

Este estudio identifica un alta prevalencia de comorbilidades y multimorbilidad. Principalmente las comorbilidades metabólicas, como se ha descrito previamente, destacan por su prevalencia. En este estudio no se incluyó la variable de índice de masa corporal, sin embargo la prevalencia de dislipidemia, diabetes e hipertensión arterial sistémica, es mayor que la reportada en población general. Por una parte se cuenta con información que relaciona la inflamación asociada a VIH y los fármacos antirretrovirales como contribuyentes a este fenómeno, sin embargo este estudio no incluyó factores de la vida diaria como nutrición y actividad física para valorar el impacto que medidas no farmacológicas podrían tener en esta población y así disminuir el impacto de la polifarmacia.

La prevalencia de polifarmacia descrita en estudios previos es muy variable, de 15 hasta 94%, la menor descrita en Uganda y la mayor en Estados Unidos de América. Más que comparar la prevalencia de polifarmacia en este estudio, nos interesa analizar los fármacos prescritos, dentro de los más prevalentes, se ha puesto en duda el beneficio sobre el riesgo del ácido acetilsalicílico como prevención primaria de enfermedad cardiovascular, por lo que este fármaco se podría reconsiderar en varios pacientes. Las interacciones medicamentosas identificadas principales son potenciales, lo que significa que asociado a su prescripción deberíamos agregar recomendaciones de dosis máximas, elección del grupo de fármacos con menores interacciones y efectos similares y forma de toma de los medicamentos y no necesariamente evitarlos, como en el uso de anti hipertensivos, estatinas y tratamiento de osteoporosis. Afortunadamente las prescripciones de fármacos contraindicados no fue frecuente, sin embargo, en muchas ocasiones, los fármacos son prescritos por médicos de especialidades no tan familiarizadas con antirretrovirales, por lo que se podría

considerar agregar a las notas los principales fármacos contraindicados para evitar prescripciones como en este estudio, la carbamazepina.

Este estudio tiene limitaciones en primer lugar, al ser un estudio retrospectivo la falta de información o de reportar la información en los expedientes. No se reportó índice de masa corporal ni hábitos de alimentación o actividad física. No contamos con recetas para confirmar las prescripciones, ni hay reporte de la fecha de diagnóstico de muchas comorbilidades en el expediente. Así mismo es un estudio de un solo centro lo que no permite su generalización.

CONCLUSIÓN

El problema de comorbilidades y multimorbilidad en adultos mayores con VIH en México es una realidad. Las principales identificadas son metabólicas, lo que permite dirigir la atención, detección temprana y prevención de las mismas. Las interacciones medicamentosas más importantes con fármacos de manejo de dolor, psicoactivos, esteroides, tamsulosina y levotiroxina requiere mayor precaución con su prescripción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, van Sighem A, de Wolf F, Hallett TB. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015 Jul 1;15(7):810-8.
2. Nasi, Milena, et al. "Ageing and inflammation in patients with HIV infection." *Clinical & Experimental Immunology* 187.1 (2017): 44-52.
3. Sierra-Madero JG, Pape JW, Patterson P, Castilho JL, Crabtree-Ramírez B, McGowan C, Caro-Vega Y, Belaunzarán-Zamudio PF, Shepherd BE, Padgett D, Wolff M. Trends in proportion of older HIV-infected people in care in Latin America and the Caribbean: a growing challenge.
4. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, Prins M, Reiss P. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Sep 2;59(12):1787-97.
5. Serrão R, Piñero C, Velez J, Coutinho D, Maltez F, Lino S, e Castro RS, Tavares AP, Pacheco P, Lopes MJ, Mansinho K. Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2019 Feb 1;79:94-100.
6. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, Piconi S, De Socio GV, Cattelan AM, Orofino G, Riva A. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and

polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65–74 years and more than 75 years. *BMC geriatrics*. 2018 Dec;18(1):99.

7. Gallant J, Hsue PY, Shreay S, Meyer N. Comorbidities among US patients with prevalent HIV infection—a trend analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2017 Dec 15;216(12):1525-33.

8. Maciel RA, Klück HM, Durand M, Sprinz E. Comorbidity is more common and occurs earlier in persons living with HIV than in HIV-uninfected matched controls, aged 50 years and older: a cross-sectional study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018 May 1;70:30-5.

9. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *The Lancet*. 2013 Nov 2;382(9903):1525-33.

10. Hunt PW. HIV and ageing: emerging research issues. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2014 Jul;9(4):302.

11. Chang AY, Gómez-Olivé FX, Manne-Goehler J, Wade AN, Tollman S, Gaziano TA, Salomon JA. Multimorbidity and care for hypertension, diabetes and HIV among older adults in rural South Africa. *Bulletin of the World Health Organization*. 2019 Jan 1;97(1):10.

12. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, Rebeiro PF, Koethe JR, Martin JN, Horberg MA, Boyd CM. Multimorbidity among persons living with human immunodeficiency virus in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Nov 15;66(8):1230-8.

13. De Francesco D, Verboeket SO, Underwood J, Bagkeris E, Wit FW, Mallon PW, Winston A, Reiss P, Sabin CA. Patterns of co-occurring comorbidities in people living with HIV. In *Open forum infectious diseases* 2018 Oct 24 (Vol. 5, No. 11, p. ofy272). US: Oxford University Press.

14. Goulet JL, Fultz SL, Rimland D, Butt A, Gibert C, Rodriguez-Barradas M, Bryant K, Justice AC. Do patterns of comorbidity vary by HIV status, age, and HIV severity?. *Clinical Infectious Diseases*. 2007 Dec 15;45(12):1593-601.

15. Ahn MY, Jiamsakul A, Khusuwan S, Khol V, Pham TT, Chaiwarith R, Avihingsanon A, Kumarasamy N, Wong WW, Kiertiburanakul S, Pujari S. The influence of age-associated comorbidities on responses to combination antiretroviral therapy in older people living with HIV. *Journal of the International AIDS Society*. 2019 Feb;22(2):e25228.

16. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, Piconi S, Orofino G, Cattelan AM, Celesia BM, Gervasi E. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPCO cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017 Jun 10;72(10):2879-86.

17. Guaraldi G, Palella Jr FJ. Clinical implications of aging with HIV infection: perspectives and the future medical care agenda. *Aids*. 2017 Jun 1;31:S129-35.

18. De Francesco D, Wit FW, Cole JH, Kootstra NA, Winston A, Sabin CA, Underwood J, Van Zoest RA, Schouten J, Kooij KW, Prins M. The 'COMorBidity in Relation to AIDS'(COBRA) cohort: Design, methods and participant characteristics. *PloS one*. 2018 Mar 29;13(3):e0191791.

19. Guaraldi G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Bagni P, Berti A, Rossi E, Orlando G, Zoboli G, Palella F. Cost of noninfectious comorbidities in patients with HIV. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*. 2013;5:481.

20. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, Malagoli A, Dolci G, Mussi C, Mussini C, Cesari M. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Nov 10;72(2):511-4.

21. Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev.* 2014 Apr 1;16(2):75-89.
22. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spörri A, Furrer H, Battegay M, Cavassini M, Calmy A, Bernasconi E, Schmid P, Flepp M. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV medicine.* 2013 Apr;14(4):195-207.
23. Guaraldi G, Silva AR, Stentarelli C. Multimorbidity and functional status assessment. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2014 Jul 1;9(4):386-97.
24. Tamoschi L, Dias JG, Pharris A, Schmid D, Sasse A, Van Beckhoven D, Varleva T, Blazic TN, Hadjihannas L, Koliou M, Maly M. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004–15: an analysis of surveillance data. *The Lancet HIV.* 2017 Nov 1;4(11):e514-21.
25. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, Berti A, Rossi E, Roverato A, Palella F. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clinical infectious diseases.* 2011 Oct 13;53(11):1120-6.