



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Envellecemento acelerado nos pacientes
VIH: una revisión bibliográfica

Envejecimiento acelerado en los
pacientes VIH: una revisión bibliográfica

Accelerated aging in HIV patients: a
bibliographic review

Autor: Antón Méndez Novo

Titor: Antonio Rafael Antela López

Departamento: Departamento de Psiquiatría,
Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Xullo 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Xosé y Carlota, por vuestro apoyo incondicional, sin el que no hubiese conseguido llegar hasta aquí.

A Fátima, por acompañarme y dedicar tu tiempo y esfuerzo en hacer de mí una mejor persona.

A mis amigos, a los que considero familia, por ser lo más bonito que me llevo de este viaje. Y los que quedan...

A mi tutor Antonio Antela, por acogerme cuando más perdido estaba y ayudarme a sacar adelante un trabajo fantástico.

A Celia Miralles, por enseñarme a querer incondicionalmente a todos los pacientes y nunca dejar de luchar por ellos.

Y por último, mi más sincero agradecimiento es para las personas con VIH, por luchar con tesón y valentía contra una sociedad devastadora.

Todos somos un poquito mejores gracias a vosotros.

Porque fueron, somos;
Porque somos, serán.

ÍNDICE

CONTENIDOS

ÍNDICE.....	3
RESUMEN.....	4
RESUMO.....	5
ABSTRACT.....	6
ACRÓNIMOS.....	7
1. INTRODUCCION.....	9
1. PRESENTACION DEL PROBLEMA.....	9
2. DEFINICION DE EDAD AVANZADA EN VIH. FRAGILIDAD.....	9
3. EPIDEMIOLOGIA. DETECCION, CRIBAJE Y RETRASO DIAGNOSTICO.	10
4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. INICIO Y RESPUESTA.	12
5. INMUNIDAD Y ENVEJECIMIENTO.....	14
6. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE COMORBILIDADES.....	15
7. POLIFARMACIA, TOXICIDAD POR TAR E INTERACCIONES.....	18
2. JUSTIFICACION.....	21
3. OBJETIVOS.....	22
4. MÉTODOS.....	23
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	23
2. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
3. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	24
4. EXTRACCION DE DATOS.....	24
5. SÍNTESIS DE DATOS.....	25
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	25
5. RESULTADOS.....	26
6. DISCUSIÓN.....	30
7. CONCLUSIONES.....	33
8. BIBLIOGRAFIA.....	34
9. ANEXOS.....	41

RESUMEN

Tipo de estudio: Revisión bibliográfica

Justificación: Los grandes avances en el tratamiento de la infección por VIH han hecho que la esperanza de vida de los pacientes haya mejorado hasta el punto de considerar la infección por el VIH como una enfermedad crónica. Por ello, nos encontramos con un grupo de pacientes que anteriormente desconocíamos: pacientes VIH positivos de edad avanzada. Esta población presenta envejecimiento aparentemente acelerado, mayor riesgo de polimedicación, mayor número de interacciones farmacológicas y mayor prevalencia de comorbilidades que la población general. Estas características necesitan avances clínicos que garanticen un envejecimiento con buena calidad de vida en los pacientes VIH positivos.

Objetivo: El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia publicada acerca de la posibilidad de un envejecimiento acelerado en las personas que viven con VIH. Paralelamente, se analiza la evidencia publicada acerca de la polimedicación y comorbilidades, debido a la posible relación directa de estos factores en el envejecimiento acelerado de estos pacientes.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura existente acerca de la pregunta de estudio. Se estableció un protocolo de búsqueda con criterios de inclusión y exclusión y se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed y en las guías clínicas. Posteriormente se analizaron los estudios seleccionados, se extrajeron los datos relevantes y se aprovechó la alta calidad de las revisiones sistemáticas para realizar una segunda búsqueda manual e inversa a partir de las citas bibliográficas. Finalmente se sintetizan los datos en un formato comprensible para su presentación.

Resultados: La esperanza de vida de los pacientes VIH ha aumentado considerablemente, situándose actualmente muy cerca de la población general en países desarrollados. Observamos que la prevalencia de enfermedades no asociadas a VIH es superior en las personas que viven con VIH que en la población general, destacando la hipertensión, los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo. Esta población presenta un mayor uso de polifarmacia y un mayor número de interacciones cuantos más fármacos se use. La restauración inmunológica como respuesta al tratamiento antirretroviral está disminuida, presentan el doble de fragilidad que la población general 10 años mayor y se aprecian signos de inmunosenescencia anticipada.

Conclusiones: Aunque la mayor prevalencia de comorbilidades, un porcentaje de fragilidad más alto, mayores tasas de polifarmacia y la inmunosenescencia anticipada puedan orientar a un posible envejecimiento acelerado en las personas que viven con VIH, no debemos olvidar que es un grupo heterogéneo y deben abordarse de manera individualizada. Debido a las importantes diferencias de cada grupo, es imprescindible estratificar a estos pacientes para poder garantizar una buena atención personalizada.

Palabras claves: VIH, Envejecimiento, Fragilidad, Polifarmacia, Comorbilidades

RESUMO

Tipo de estudo: Revisión bibliográfica

Xustificación: Os grandes avances no tratamento da infección por VIH fixeron que a esperanza de vida dos pacientes mellorase ata o punto de considerar a infección polo VIH como unha enfermidade crónica. Por iso, atopámonos cun grupo de pacientes que anteriormente descoñeciamos: pacientes VIH positivos de idade avanzada. Esta poboación presenta un envellecemento aparentemente acelerado, maior risco de polimedicación, maior número de interaccións farmacolóxicas e maior prevalencia de comorbilidades que a poboación xeral. Estas características requiren avances clínicos para garantir un envellecemento con boa calidade de vida nos pacientes VIH positivos.

Obxectivo: O obxectivo desta revisión é analizar a evidencia publicada sobre a posibilidade dun envellecemento acelerado nas persoas que viven con VIH. Paralelamente, analízase a evidencia publicada sobre a polimedicación e comorbilidades, debido á posible relación directa destes factores no envellecemento acelerado destes pacientes.

Métodos: Levouse a cabo unha revisión bibliográfica da literatura existente sobre a pregunta de estudo. Estableceuse un protocolo de busca con criterios de inclusión e exclusión e levouse a cabo unha busca exhaustiva na base de datos PubMed e nas guías clínicas. Posteriormente, analizáronse os estudos seleccionados, extraxéronse os datos relevantes e aproveitouse a alta calidade das revisións sistemáticas para realizar unha segunda busca manual e inversa a partir das citas bibliográficas. Finalmente, sintetízanse os datos nun formato comprensible para a súa presentación.

Resultados: A esperanza de vida dos pacientes con VIH aumentou considerablemente, situándose actualmente moi preto da poboación xeral en países desenvolvidos. Observamos que a prevalencia de enfermidades non asociadas ao VIH é superior nas persoas que viven con VIH que na poboación xeral, destacando a hipertensión, os síntomas depresivos e o deterioro cognitivo. Esta poboación presenta un maior uso de polifarmacia e un maior número de interaccións canto máis fármacos se usen. A restauración inmunolóxica como resposta ao tratamento antirretroviral está diminuída, presentan o dobre de fragilidade que a poboación xeral 10 anos máis vella e aprecianse sinais de inmunosenescencia anticipada.

Conclusiones: Aínda que a maior prevalencia de comorbilidades, unha porcentaxe de fragilidade máis elevada, taxas máis altas de polifarmacia e a inmunosenescencia anticipada poden indicar un posible envellecemento acelerado nas persoas que viven con VIH, non debemos esquecer que se trata dun grupo heteroxéneo e debe ser abordado de forma individualizada. Debido ás importantes diferenzas de cada grupo, é imprescindible estratificar estes pacientes para poder garantir unha boa atención persoalizada.

Palabras chave: VIH, Envellecemento, Fragilidade, Polifarmacia, Comorbilidades

ABSTRACT

Study design: Literature Review

Justification: The significant advancements in the treatment of HIV infection have led to increased life expectancy for patients, to the extent that HIV infection is now considered a chronic disease. Consequently, we are now faced with a patient group that was previously unknown: older HIV-positive individuals. This population experiences apparently accelerated aging, a higher risk of polypharmacy, increased drug interactions, and a higher prevalence of comorbidities compared to the general population. These characteristics require clinical advancements that ensure aging with a good quality of life in HIV-positive patients.

Objective: The objective of this review is to analyze published evidence regarding the possibility of accelerated aging in people living with HIV. In addition, the published evidence regarding polypharmacy and comorbidities is examined, due to the potential direct relationship of these factors to the accelerated aging of these patients.

Methods: A bibliographic review of existing studies related to the research question was conducted. A search protocol with inclusion and exclusion criteria was established, and an extensive search was carried out in the PubMed database and clinical guidelines. Subsequently, the selected studies were analyzed, relevant data were extracted, and the high quality of systematic reviews was utilized to perform a second manual and reverse search based on the bibliographic citations. Finally, the data was synthesized in a comprehensible format for presentation.

Results: The life expectancy of HIV patients has increased significantly, currently reaching levels close to the general population in developed countries. We observe a higher prevalence of non-HIV-related diseases in people living with HIV compared to the general population, with hypertension, depressive symptoms, and cognitive impairment being notable. This population experiences a higher use of polypharmacy and an increased number of drug interactions with the more medications used. Immune restoration in response to antiretroviral treatment is diminished, and they exhibit twice the frailty compared to the general population that is 10 years older, along with signs of accelerated immunosenescence.

Conclusions: Although the higher prevalence of comorbidities, a higher percentage of frailty, higher rates of polypharmacy, and anticipated immunosenescence may indicate a potential accelerated aging in people living with HIV, we must not forget that it is a heterogeneous group and should be addressed on an individual basis. Due to the significant differences among each group, it is essential to stratify these patients to ensure good personalized care.

Keywords: HIV, Aging, Frailty, Polypharmacy, Comorbidities

ACRÓNIMOS

VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
OPLWH	Older People Living With HIV
TAR	Terapia Antirretroviral
ONUSIDA	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA
IC	Intervalo de Confianza
INE	Instituto Nacional de Estadística
RD	Retraso Diagnóstico
DT	Diagnostico Tardío
PEA	Presentación con Edad Avanzada
TI	Transcriptasa Inversa
PR	Proteasa
IN	Integrasa
ITIAN	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de los Nucleótidos y Nucleósidos
ITINN	Inhibidores de la Transcriptasa Inversa No análogos de los Nucleótidos y Nucleósidos
INI	Inhibidores de la Integrasa
ABC	Abacavir
3TC	Lamivudina
FTC	Emtricitabina
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarato
TAF	Tenofovir Alafenamida
RAL	Raltegravir
DTG	Dolutegravir
BIC	Bictegravir
EVG	Evitegravir
CAB	Cabotegravir
DRV	Darunavir
GeSIDA	Grupo de Estudio del SIDA
START	Strategic Timing of Antiretroviral Treatment
NIH	Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos
CoRIS	Cohorte de la Red de Investigación de Sida
HCV	Virus de la Hepatitis C
CMV	Citomegalovirus
IL	Interleucina
TNF-alfa	Factor de Necrosis Tumoral alfa
ATHENEA	AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
SIDA	Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida
SMART	Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study
LDL	Low Density Lipoprotein

HDL	High Density Lipoprotein
VACH	VIH AdvanCedHIV
ERC	Enfermedad Renal Crónica
MRCI	Medication regimen complexity index
PDC	Proportion of Days Covered
IECA	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IDV	Indinavir
d4T	Estavudina
ZDV/AZT	Zidovudina
RN	Revisión Narrativa
JBI	Joanna Briggs Institute
BHIVA	British HIV Association
EACS	European AIDS Clinical Society
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SPNS	Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA
SEGG	Sociedad Española de Geriatría y Gerontología
ITS	Infección Transmisión Sexual
LHST	Long-term HVI Survivors
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy

1. INTRODUCCION

1. PRESENTACION DEL PROBLEMA

Desde el primer caso de VIH en 1981 hasta la actualidad, la pandemia ha evolucionado y se ha transformado como ninguna otra patología lo ha hecho. En las últimas décadas, y como consecuencia de la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) y de la accesibilidad al mismo, la expectativa de vida de los pacientes VIH ha aumentado de forma considerable, hasta el punto de considerar a la infección por VIH como una enfermedad crónica ^(1,2). Este nuevo enfoque supone un cambio en el cuidado y tratamiento de las personas VIH positivas, a la vez que nuevos objetivos y preocupaciones. Se empieza a observar que los pacientes VIH positivos de edad avanzada presentan un envejecimiento no acorde a su edad cronológica, pudiendo estar relacionado con un envejecimiento acelerado. La comunidad científica trabaja para entender este proceso, sus factores y condicionantes; y así poder ofrecer una buena calidad asistencial a los pacientes.

En este primer capítulo de introducción vamos a presentar y reflejar la actualidad de todos los factores que influyen en el envejecimiento acelerado del paciente VIH; facilitando de esta manera la comprensión de los resultados.

2. DEFINICION DE EDAD AVANZADA EN VIH. FRAGILIDAD.

Actualmente, en la población general, definimos como población mayor a aquella con 65 años o más. No se puede plantear la edad cronológica como un factor absoluto de envejecimiento ya que el envejecimiento no es un hecho homogéneo, pero si es necesario establecer puntos de corte que nos permitan estudiar distintos grupos poblacionales con características similares entre sí y distintas de otros grupos ⁽³⁾.

Aunque no hay la suficiente evidencia científica para establecer un punto de corte exacto, los límites que más frecuentemente se han utilizado en la literatura científica para identificar a los OPLWH (Older People Living With HIV) van desde los 45 a los 55 años, siendo el punto de corte más seleccionado los 50 años ^(4,5). A partir de esta edad se aprecia, en el paciente VIH positivo, una menor respuesta inmunológica, un aumento de las comorbilidades y una mayor prescripción de medicamentos. Se considera que la población con VIH mayor de 65 años es una población muy envejecida ⁽⁶⁾.

Uno de los puntos claves a la hora de valorar el estado de salud de los pacientes mayores con VIH y compararlos con los no VIH es la fragilidad. La evidencia científica sobre la fragilidad y su relación con el VIH se ha incrementado en los últimos años pero, la mayor parte de la información, proviene de estudios epidemiológicos diseñados para otros fines basados en criterios de fragilidad adaptados que se han limitado a grupos de riesgo específicos ⁽⁷⁻¹²⁾. En los estudios de Brañas et al. en 2017 y Verheij et al. en 2019 podemos observar la forma en la que la fragilidad aparece precozmente en la población VIH positiva y compararla con la población general ^(13,14).

Basándonos en los estudios de Fried et al. para el conocimiento y definición de la fragilidad, entendemos ésta como un estado fisiológico de mayor vulnerabilidad a los factores de estrés, que resultan de la disminución de las reservas fisiológicas o la

desregulación de múltiples sistemas fisiológicos ⁽¹⁵⁾. Fried et al. proponen un fenotipo estandarizado que se define por la presencia las siguientes características ⁽¹⁶⁾:

1. **Pérdida de peso no intencionada:** mayor o igual a 4.5 kg o un 5% del peso corporal en el último año.
2. **Debilidad:** pérdida mayor o igual al 20% de la fuerza de agarre ajustada según el género y el índice de masa corporal.
3. **Baja energía y resistencia:** agotamiento identificado por dos preguntas de la escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos. Se adjunta la escala como Anexo 1.
4. **Lentitud:** basado en el tiempo que se tarda en caminar 15 pasos, ajustado por género y estatura.
5. **Bajo nivel de actividad física:** menos de 383 kcal/semana en hombres y menos de 270 kcal/semana en mujeres usando el cuestionario de actividad de tiempo libre de Minnesota. Se adjunta la escala como Anexo 2.

Se considera un paciente frágil cuando tiene 3 o más criterios, prefrágil cuando obtienen 1 o 2 criterios y robusto cuando no adquiría ningún criterio.

La fragilidad, como un indicador de posibles consecuencias negativas en la salud, resulta ser una herramienta valiosa para reconocer aquellos individuos que se encuentran en una condición vulnerable y corren el riesgo de experimentar un deterioro en su bienestar. Su estudio nos brinda la oportunidad de identificar deficiencias tempranas en las que se puedan tomar medidas, dar prioridad a la atención de estos pacientes y crear estrategias para utilizar y aprovechar de manera más eficiente los recursos en el sistema de atención médica ⁽¹⁷⁾.

3. EPIDEMIOLOGIA. DETECCIÓN, CRIBAJE Y RETRASO DIAGNOSTICO.

Según datos del Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), en 2021 se estima que ⁽¹⁸⁾:

- 38.4 millones de personas (33.9-43.8) vivían con VIH en todo el mundo.
- Se infectaron de VIH 1.5 millones de personas (1.1-2.0).
- 650.000 personas (510.000-860.000) murieron a causa del VIH.
- 28.7 millones de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral.

Aunque los datos han mejorado, aun no alcanzamos el 90-90-90 deseado por ONUSIDA donde pretendía que, para el 2020, el 90% de los infectados estuvieran diagnosticados, el 90% de los diagnosticados recibiera tratamiento y el 90% de estos tuvieran carga viral indetectable. Por lo tanto, y debido a la imposibilidad de alcanzar la erradicación del virus para el año 2030, las nuevas metas de GeSIDA para ese año son 95-95-95 y 200.000 nuevas infecciones entre los adultos. ⁽¹⁹⁾ Podemos apreciar la mejora progresiva en la **Figura 1.**

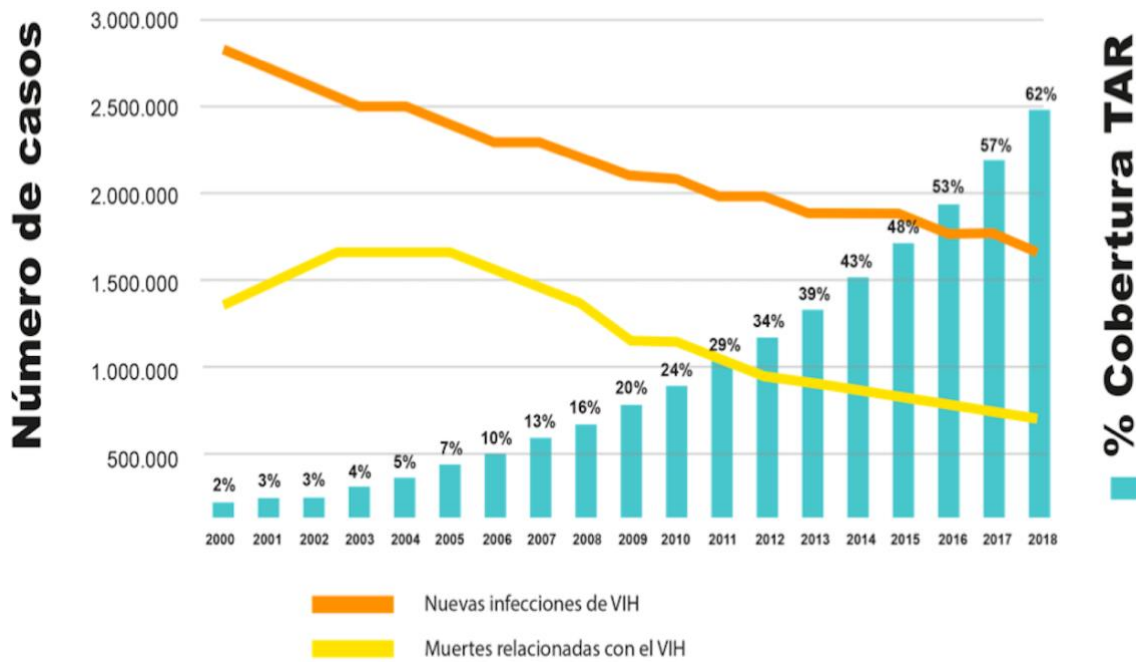


Figura 1. Cobertura global con tratamiento antirretroviral, número de casos nuevos y mortalidad relacionada con el VIH ⁽¹⁸⁾.

Actualmente en nuestro entorno, cerca del 50% de los pacientes infectados por VIH tienen más de 50 años y se calcula que esta cifra será de un 70% en el año 2030, fecha en la que casi el 40% será mayor de 65 años ⁽⁷⁾.

A pesar de conocer bien los mecanismos de transmisión de la enfermedad y de disponer de técnicas diagnósticas altamente eficaces, el diagnóstico sigue realizándose con retraso (RD) en un número importante de casos, especialmente en pacientes con edad avanzada, que acaban siendo el sector más perjudicado ⁽²⁰⁾.

Definimos como “diagnóstico tardío” (DT) aquellos diagnósticos con un recuento de linfocitos CD4 menores a 350 CD4/ μ l y como “presentación con edad avanzada” (PEA) aquellos con recuentos inferiores a 200 linfocitos CD4/ μ l ⁽²¹⁾. Según los últimos datos publicados por el “European Centre for Disease Prevention and Control”, la agencia de la Unión Europea encargada de la prevención y control de las enfermedades en la comunidad, en 2017, los DT suponían el 49% de los diagnósticos con recuento de CD4 conocido y los PEA supusieron un 28% de los casos en Europa ⁽²²⁾.

El retraso diagnóstico de la infección por el VIH no solo tiene importantes repercusiones sobre el individuo con el VIH (y sobre todo en el paciente de edad avanzada), sino que además implica graves consecuencias en salud pública. Ejemplificamos las repercusiones en la **tabla 1**.

<p>A nivel individual</p> <p><i>Consecuencias negativas sobre el propio paciente</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de morbilidad • Peor tolerancia a algunos fármacos antirretrovirales • Peor respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral
<p>A nivel colectivo</p> <p><i>Consecuencias negativas sobre la expansión de la epidemia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Los pacientes con el VIH que desconocen su estatus transmiten la infección con una tasa 3.5 veces mayor en relación con aquellos que conocen su estatus de infección ⁽²³⁾.
<p>A nivel económico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento del coste en el manejo de los pacientes. • Incremento del coste debido al aumento en la prevalencia de pacientes (como consecuencia negativa en la expansión de la epidemia)

Tabla 1. Consecuencias del retraso diagnóstico ⁽²⁴⁾.

4. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. INICIO Y RESPUESTA.

La repercusión social, la importancia del tratamiento y la gran cantidad de investigación y avances llevados a cabo en el VIH hacen que, en la actualidad, tengamos comercializadas 5 familias de antirretrovirales. Estas 5 familias surgen de la dinámica que sigue el virus para infectar las células sanas. El proceso de replicación del VIH es llevado a cabo por 3 enzimas virales: Transcriptasa inversa (TI), Proteasa (PR) y la Integrasa (IN)⁽²⁵⁾; con motivo de inhibir el mecanismo de estas 3 enzimas y de la entrada del virus a la célula tenemos las siguientes familias (se citan sólo los fármacos más usados en la actualidad):

- **Inhibidores de la entrada:** *Ibalizumab, Maraviroc y Enfuvirtide.*
- **Inhibidores de la transcriptasa inversa:** Se dividen entre los análogos de los nucleótidos y nucleósidos (**ITIAN**) como el *Abacavir (ABC), Lamivudina (3TC), Emtricitabina (FTC), Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF)* y el *Tenofovir Alafenamida (TAF)*; y los no análogos (**ITINN**) como la *Rilpivirina.*
- **Inhibidores de la integrasa (INI):** Son los más recomendados en todas las guías. Tenemos *Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Bictegravir (BIC), Elvitegravir (EVG)* y *Cabotegravir (CAB).*
- **Inhibidores de la proteasa:** *Darunavir (DRV)*, potenciado con *Cobicistat* o *Ritonavir.*

En el momento actual, se consideran preferentes las pautas triples basadas en un **INI**: DTG o BIC, junto con una pareja de **ITIAN** coformulados: TAF/FTC, TDF/FTC o ABC/3TC, y la pauta doble DTG/3TC. De esta forma, nos quedarían estas posibles combinaciones: **DTG/ABC/3TC**, **BIC/TAF/FTC** o **DTG/3TC**. Todas estas pautas han demostrado la máxima eficacia (alrededor del 90%), buena tolerancia y se administran 1 vez al día en 1 solo comprimido. No se recomienda la utilización de DTG/3TC si el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 200 células/ μ L (por no tener evidencia suficiente) ni en presencia de coinfección por Hepatitis B (usaremos Tenofovir). Las pautas expuestas son las más usadas y recomendadas en la población general, pero existen muchas otras alternativas en función de las situaciones clínicas y personales del paciente ⁽²⁴⁾. En la **tabla 2** se muestran las pautas preferentes y las alternativas, con las características especiales de cada una.

3er Fármaco	Pauta*	Comentarios
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes, que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior o superior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes y presentan ventajas adicionales por número de comprimidos, barrera de resistencia, tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF*	
	DTG/3TC	- No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ <200 células/μL. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica - No recomendada tras fracaso de PrEP sin disponer del resultado de estudio de resistencias.
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o por que tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	RAL+FTC/TAF*	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas. - Esta pauta se considera actualmente alternativa debido a su peor barrera frente a las resistencias respecto a las pautas preferentes, y a que no puede administrarse con un comprimido único.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF**	- Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF*, ***	- Existe la combinación de DOR/3TC/ TDF, en comprimido único, no comercializado en España, que podría utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas.
	RPV/FTC/TAF*	- No indicado en pacientes con CVP >100.000 cop/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida.

Tabla 2. Combinaciones TAR de inicio recomendadas por GeSIDA (24)

El ensayo clínico internacional y aleatorio START (Strategic Timing of Antiretroviral Treatment), financiado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH), ha hallado pruebas convincentes de que los beneficios de comenzar la terapia antirretroviral inmediatamente después del diagnóstico superan con creces los riesgos de esperar a que los niveles de CD4 desciendan por debajo de 350 células/mm³ (26).

Antes de la llegada del estudio START, una vez el paciente recibía la serología positiva de VIH, se le informaba de que debía esperar a que los recuentos de linfocitos CD4 descendieran por debajo del límite fijado para comenzar la terapia antirretroviral. Actualmente el procedimiento es claro: “Test and Treat”, comenzar tratamiento antirretroviral en el momento del diagnóstico independientemente del recuento de CD4 y de la carga vírica. Un tratamiento precoz puede redundar tanto en la mejora de la salud de las personas que viven con el VIH (impidiendo la progresión de la infección) como en la prevención epidemiológica (impidiendo la transmisión).

5. INMUNIDAD Y ENVEJECIMIENTO.

El envejecimiento de la población VIH es un hecho al que contribuyen varios factores. Por un lado la llegada del tratamiento antirretroviral de alta eficacia ha permitido que la supervivencia de la población diagnosticada sea muy cercana a la de la población no infectada ⁽²⁷⁾. Se le añade que el número de nuevos diagnósticos realizados en población a partir de la quinta década de la vida está creciendo cada año. De hecho, en Europa, uno de cada seis nuevos diagnósticos se realiza en mayores de 50 años, lo que supone aproximadamente el 14% del total de los nuevos diagnósticos, con un incremento anual del 2% en este grupo de población ⁽²⁸⁾. Según el Registro Nacional de casos de SIDA, en su última actualización a junio de 2022, los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en individuos de 50 años o más fue del 17.9% de los nuevos diagnósticos en el 2021, en comparación con el 13,7% que fue en 2014 ⁽²⁹⁾.

Este envejecimiento de la población VIH hace que nos estemos enfrentando a problemas que desconocíamos previamente como el envejecimiento prematuro del sistema inmune o inmunosenescencia. La inmunosenescencia es el proceso de envejecimiento del sistema inmunológico, que se caracteriza por una disminución en la capacidad de este para responder a nuevas infecciones y una mayor susceptibilidad a enfermedades relacionadas con la edad.

Deeks et al. observaron en 2012 que este proceso estaba acelerado en los pacientes VIH positivos e intentaron esclarecer la forma en la que este virus podía acelerar el proceso ⁽³⁰⁾. La respuesta inmune a la replicación constante del VIH se asocia con niveles anormalmente altos de activación ^(31,32), lo que lleva a una cascada de propagación viral continua y muerte celular. Al mismo tiempo, el virus es capaz de destruir el timo y elementos del microambiente de hígado y médula ósea, lo que hace que el sistema sea menos capaz de reemplazar las células maduras perdidas ^(33,34). Como resultado, se produce una disrupción de la homeostasis inmunológica normal y un colapso del importante compartimento de células T CD4+ multifuncionales. Durante este declive del sistema inmune, la replicación persistente del VIH (al igual que de otros virus como el HCV y el CMV) conduce a la diferenciación y proliferación de subconjuntos de células T específicas y no específicas del antígeno, y finalmente a la senescencia replicativa ^(31,35). Al igual que ocurre en individuos no infectados de mayor edad, estas células senescentes se caracterizan por una falta de expresión de CD28, aumento de CD57, pérdida de CD100, capacidad reducida de proliferación, telómeros reducidos y propensión a secretar citoquinas proinflamatorias como IL-1, TNF-alfa e IL-6 ⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. La aparición de estas células aumenta el estado inmunodeprimido de varias maneras: por un lado, son menos funcionales que las normales y por otro lado generan fuerzas proinflamatorias que ayudan a la propagación viral. Adjuntamos la Figura 2 esquematizando el proceso.

La terapia antirretroviral mejora todos los aspectos de la función inmunológica, incluidos los relacionados con la inmunosenescencia. Un tratamiento eficaz a largo plazo reduce las células T CD28- y mejora la función y la capacidad de proliferación de las restantes ^(41,42). Aun así, hay una gran cantidad de sujetos (sobre todo aquellos con bajos niveles de CD4) que muestran alteraciones persistentes en la homeostasis de los linfocitos T, con una disminución en la producción de nuevas células T CD4+ y CD8+, una frecuencia más alta de células T efectoras de memoria que expresan CD57 ^(41,43-45).

En definitiva, la inmunosenescencia acelerada por el VIH tiene implicaciones clínicas en el paciente. Provoca una mayor susceptibilidad a enfermedades relacionadas con la edad como enfermedades cardiovasculares, cáncer o demencia, y una mayor morbimortalidad ⁽³⁰⁾. Además, se ha demostrado que la inmunosenescencia se asocia con una menor respuesta a las vacunas ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

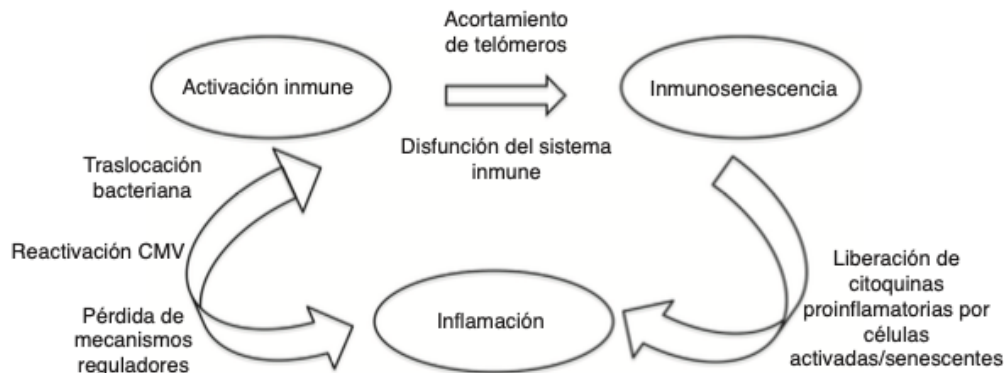


Figura 2. Activación del sistema inmune, inmunosenescencia e inflamación ⁽¹⁷⁾.

6. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE COMORBILIDADES

Con todo lo expuesto, los pacientes VIH positivos mayores de 50 años tienen más probabilidades de desarrollar comorbilidades con mayor frecuencia que las personas coetáneas sin VIH, lo que les confiere una mayor mortalidad ⁽²⁰⁾. Lorenz et al. estudiaron en 2021 la asociación entre fragilidad y multimorbilidad en pacientes VIH. Para seleccionar las posibles comorbilidades se documentaron a partir de datos longitudinales, eligiendo 12: enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos neurológicos, trastornos psiquiátricos, cáncer no relacionado con el SIDA, infecciones oportunistas no relacionadas con el SIDA y hepatitis B y C. Mediante análisis de red y regresión logística se evaluó la asociación entre estas comorbilidades individuales y la coexistencia de fragilidad ⁽⁴⁹⁾.

Aunque observaremos en detalle la prevalencia de las distintas comorbilidades en el apartado de resultados, explicaremos ahora las características principales de la enfermedad cardiovascular, renal, ósea, neuropsiquiátrica y neoplásica en el paciente VIH de edad avanzada.

Enfermedad cardiovascular

Los principales eventos cardiovasculares son el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, ambos más prevalentes en la población VIH positiva mayor de 50 años que en la población de la misma edad no infectada de VIH ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Gracias al estudio SMART (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study) podemos observar que esto no se debe solo a los clásicos factores de riesgo cardiovasculares, sino que también influye el TAR y el propio virus ⁽⁵³⁾.

Se utilizó el score de Framingham para determinar las posibilidades individuales de desarrollar eventos cardiovasculares dentro de 10 años, incluyendo la edad, sexo, colesterol LDL, colesterol HDL, presión arterial, diabetes y tabaquismo. Se clasifica a los

individuos en riesgo bajo (<10%), moderado (10-20%) o alto (>20%) de infarto de miocardio o muerte coronaria a los 10 años ⁽⁵⁴⁾.

La prevalencia de los principales factores de riesgo, para las enfermedades cardiovasculares, renales y óseas, encontradas por H. Knobel et al. fue la siguiente ⁽⁵⁵⁾:

- Tabaquismo: 51.3%
- Abuso de alcohol: 7.8%
- Sobrepeso/obesidad: 42.2%
- Diabetes: 19.9%
- Dislipemia: 72.6%
- Hipertensión: 25.6%
- Osteoporosis: 11.1%

Enfermedad renal

El riesgo de enfermedad renal crónica es 4 veces mayor en pacientes VIH positivos que en los no infectados ⁽⁵⁶⁾. En estos pacientes, la proteinuria o el filtrado glomerular bajo contribuyen a aumentar el riesgo cardiovascular. Al igual que vimos en el apartado anterior, los factores de riesgo comentados y los relacionados con el TAR (se asocia el Tenofovir con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica ⁽⁵⁵⁾), agravan el daño renal ^(56,57).

Enfermedad ósea

Actualmente el VIH está incluido como factor de riesgo de osteoporosis en las guías de la Bone Health and Osteoporosis Foundation de los Estados Unidos. Los resultados que presentaremos acerca de la densidad ósea disminuida en estos pacientes están condicionados por los siguientes factores:

1. Los factores de riesgo tradicionales de la osteoporosis como el tabaquismo o el bajo peso son más comunes entre las personas VIH que en la población no VIH ⁽⁵⁸⁾.
2. El estado proinflamatorio del VIH afecta a la formación y reabsorción ósea ⁽⁵⁹⁾.
3. El ART está asociado con un descenso del 2-6% de la densidad mineral ósea durante los 2 primeros años de tratamiento ⁽⁶⁰⁾. Concretamente el TDF (Tenofovir Disoproxil Fumarato) y los inhibidores de la proteasa han sido los más relacionados con este efecto ⁽⁶¹⁾. Se aprecia que el TAF (Tenofovir Alafenamida, un profármaco del Tenofovir) tiene una menor disminución de la densidad ósea que el TDF, pudiendo ser una buena alternativa en los pacientes que padecen osteoporosis ⁽⁶²⁻⁶⁴⁾.

Por lo tanto, la infección VIH está asociada a un mayor riesgo de osteopenia y osteoporosis, donde los factores del huésped, la toxicidad del TAR y el efecto nocivo del propio VIH sobre el metabolismo óseo conllevan a un mayor riesgo de fracturas patológicas ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

Comorbilidades neuropsiquiátricas

Las alteraciones neuropsiquiátricas son muy frecuentes en la población general de edad avanzada y, por consiguiente, también en la población VIH positivas edad avanzada. Algunos estudios han demostrado que la prevalencia de los trastornos depresivos, el abuso de alcohol y de las drogas es más alta en la población VIH que en la no VIH ⁽⁶⁸⁾. Esta mayor prevalencia en los pacientes VIH mayores de 50 años también se aprecia cuando hablamos del trastorno depresivo mayor ^(69,70). Estos factores tienen una gran relevancia en la población VIH positiva de edad avanzada ya que puede llegar a suponer una gran limitación a la hora de garantizar la adherencia al TAR ⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾.

Tanto el deterioro cognitivo (44%) como la depresión (45%) son de las comorbilidades más prevalentes de los pacientes VIH de edad avanzada:

- **Deterioro cognitivo:** Esta población es de las más vulnerables al deterioro cognitivo. Las alteraciones funcionales más importantes asociadas a este deterioro son las dificultades para la toma de medicación y dificultad para realizar las actividades de la vida diaria ⁽⁷⁵⁻⁷⁸⁾.
- **Depresión:** El apoyo social es un factor importante que condiciona la presencia de sintomatología depresiva en personas VIH de edad avanzada. Un diagnóstico a estas edades puede marginar al paciente de la red de apoyo debido al impacto de la estigmatización por el virus y la edad, teniendo más riesgo de sufrir patología depresiva ⁽⁷⁹⁾. En estos pacientes hay que tener especial precaución con los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas, se aconsejan los antidepresivos activadores, bien tolerados y con escasas interacciones.

Neoplasias

Existe un aumento de las neoplasias no defintorias de sida en los pacientes VIH. Se observa un mecanismo multifactorial donde encontramos el propio virus, la coinfección por virus oncogénicos, la inmunodepresión y los factores relacionados con los hábitos de vida. Los tumores más frecuentes son los relacionadas con la infección por el virus del papiloma humano, el carcinoma de pulmón, el hepatocarcinoma y el linfoma de Hodgkin ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾.

En el estudio de Wong et al. de 2019, estudio observacional transversal sobre la cohorte de la Red de Investigación al SIDA de los Estados Unidos, se esclarece la posibilidad de encontrar diferentes proporciones de comorbilidad en función de pertenecer a determinados subgrupos. El sexo, la raza/etnia y el mecanismo de transmisión del VIH pueden estar inherentemente vinculados al desarrollo de multimorbilidad. Encontraron que las prevalencias eran similares en ambos sexos y mayores en la raza blanca⁽⁸³⁾. Sin embargo, las diferencias halladas en función de la transmisión, donde se encontró una mayor proporción en heterosexuales, pueden ser debido a que, históricamente, este grupo tuvo mejor acceso al sistema sanitario y por ello más control de la patología. Por supuesto, se encontraron diferencias dentro de los grupos en función de factores de riesgo tales como la obesidad, tabaquismo o el sedentarismo, lo que hace que debamos seleccionar cohortes de poblaciones para poder realizar buenas aproximaciones por subgrupos ⁽⁸⁴⁾.

7. POLIFARMACIA, TOXICIDAD POR TAR E INTERACCIONES

La eficacia del TAR y los avances en el conocimiento de la enfermedad hacen que el control de la infección ya no sea prioritario. El reto en la actualidad, con todo el panorama farmacológico, es asegurar la máxima adherencia/efectividad, la recuperación inmunológica, evitar el desarrollo de resistencias que limitan las posibilidades de tratamiento y un buen control de la prescripción farmacológica. La polifarmacia está asociada con la presencia de efectos adversos, con un mayor riesgo de interacción farmacológica, discontinuidad del TAR y un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad. Todo esto aporta una mayor complejidad en los regímenes de tratamiento y una menor adherencia al tratamiento ⁽⁸⁵⁻⁹⁰⁾.

En 2020, R. Morillo-Verdugo et al. estudiaron la prevalencia de la polifarmacia sobre los pacientes VIH en España. Para una buena comprensión del estudio, es necesario tener claros algunos conceptos ⁽⁹¹⁾:

- **Polifarmacia:** Uso de 6 o más medicamentos, incluido el tratamiento antirretroviral. Se define como **polifarmacia mayor** el uso de 11 o más medicamentos.
- **MRCI:** Medication regimen complexity index, es una herramienta de 65 ítems que evalúa la complejidad del régimen de tratamiento en función del número de medicamentos, forma de dosificación, frecuencia de dosificaciones e instrucciones especiales. La puntuación varía desde 1.5 (tomar 1 solo medicamento) hasta indefinido, ya que depende del número de tratamientos y su complejidad. A mayor puntuación, mayor complejidad.
- **Adherencia:** La cuantificamos gracias al PDC (proportion of days covered) según los registros de la farmacia durante un tiempo concreto. De esta manera observamos las veces que el paciente ha adquirido la medicación. Consideraron que un paciente tiene adherencia al tratamiento cuando el PDC es mayor o igual al 95%, no se olvidó 2 dosis en la última semana o tuvo menos de 2 días sin medicación en los últimos 3 meses. Para evaluar la adherencia a la medicación concomitante (solo se tienen en cuenta los medicamentos modificadores de enfermedad, no los sintomáticos) se necesita un PDC superior o igual al 90%.
- **Patrones de polifarmacia:** Para describirlos nos apoyamos en la categorización de Calderón-Larrañaga et al. que clasificó los patrones en función del tipo de enfermedad que querían tratar: cardiovascular, depresión-ansiedad, infección respiratoria aguda, enfermedad pulmonar crónica, rinitis-asma, dolor y menopausia ⁽⁹²⁾.

A pesar de que la toxicidad de los nuevos fármacos antirretrovirales ha disminuido considerablemente, sus efectos adversos son su principal factor limitante y la primera causa de cambio de pauta. Mas de dos tercios de los pacientes que inician el tratamiento modificaran su régimen inicial a lo largo de los años, y casi la mitad de estos lo harán durante el primer año, siendo especialmente importante la toxicidad precoz y la tolerabilidad ⁽⁹³⁾. Sin embargo, en los pacientes mayores, la toxicidad que más preocupa es la que se da a largo plazo ya que la tolerabilidad inmediata no parece diferir en los mayores con respecto a los jóvenes. La edad avanzada favorece una disminución en la reserva orgánica de la función renal y hepática que pone en riesgo a una mayor toxicidad del TAR debido a una exposición a mayores concentraciones de fármacos con respecto a los sujetos más jóvenes ⁽⁵⁰⁾.

Podemos observar la toxicidad en el paciente de edad avanzada en varios niveles:

Alteraciones gastrointestinales

Los efectos adversos gastrointestinales, fundamentalmente náuseas, vómitos y diarrea, son los que más frecuentemente se asocian al TAR. Los **inhibidores de la proteasa** son la familia que los produce con más frecuencia. Los **inhibidores de la integrasa** también se asocian a cierta toxicidad intestinal, siendo los más frecuentes el DTG, EVG y el BIC. Los más seguros a nivel gastrointestinal son los **inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y no análogos (ITINN)** ⁽⁹⁴⁻⁹⁶⁾.

El manejo de estos trastornos se basa en el tratamiento sintomático con medidas dietéticas, antieméticos y antidiarreicos, siendo necesario en los cambios más severos el cambio de antirretroviral.

Hepatotoxicidad

La toxicidad hepática es uno de los principales efectos adversos del TAR y motivo de suspensión de este. La presentación clínica es muy variada, desde una elevación asintomática de las transaminasas hasta una hepatitis fulminante. Los más seguros a este nivel son los **INI** ⁽⁹⁴⁻⁹⁹⁾.

En este caso, a diferencia de las repercusiones gastrointestinales, suele ser necesario suspender el ART, cambiarlo tras la resolución del cuadro por uno con menor riesgo hepatotóxico y eliminar otros agentes hepatotóxicos como el alcohol y otros fármacos ^(99,100).

Toxicidad renal

Además de los factores de riesgo ya conocidos para el desarrollo de insuficiencia renal crónica como la disminución de la reserva orgánica, la edad, la hipertensión, la diabetes o la elevada carga viral; hay ciertos fármacos antirretrovirales nefrotóxicos como el **Tenofovir (TDF)** o el **Indinavir (IDV)**. Hay que tener en cuenta que el deterioro funcional relacionado con el **TDF** no siempre es reversible tras su retirada por lo que es conveniente no esperar demasiado para su retirada ^(55,101,102).

Alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular

Este nivel ha sido de los más beneficiados por los avances farmacológicos. Antiguamente, el uso prologando de los **ITIAN pirimidínicos** como la **estavudina (d4T)** y la **zidovudina (ZDV o AZT)** provocaba la aparición de lipodistrofia que se caracterizaba por la pérdida de grasa subcutánea en la cara y extremidades con acumulación abdominal y visceral. Esta pérdida de grasa la provocaba el medicamento a través del daño mitocondrial, que también producía un incremento de riesgo cardiovascular relacionado con la hiperlipidemia y resistencia a la insulina. La incidencia de estos efectos secundarios descendió drásticamente al dejar de usar estos medicamentos ^(96,98,100).

En la actualidad algunas formulaciones de los **inhibidores de la proteasa** aumentan los parámetros lipídicos y los valores de glucosa ⁽²⁴⁾.

Osteoporosis y riesgo de fracturas óseas

En general el inicio del TAR se asocia con una reducción de la densidad mineral ósea de alrededor del 2%, en relación con un fenómeno de reconstitución inmunológica. El único fármaco relacionado de forma inequívoca con toxicidad ósea es el **TDF**, que produce toxicidad sobre los osteoblastos y se relaciona con un incremento del riesgo de osteoporosis. La incorporación de nuevos fármacos como el **Tenofovir alafenamida (TAF)** o los **inhibidores de la integrasa** podrían cambiar el escenario del futuro próximo. En estos pacientes es muy importante identificar y modificar los factores de riesgo (incluidos TAR) para el desarrollo de la osteoporosis y controlar meticulosamente la polifarmacia, ya que se asocia a un mayor riesgo de caídas (especialmente los fármacos sedantes) ⁽¹⁰³⁾.

2. JUSTIFICACION

La elección de este trabajo surge de una inquietud clínica a la hora de realizar mi rotación por Medicina Interna en el Hospital Álvaro Cunqueiro, concretamente en la consulta de atención a personas con VIH. Como hemos descrito, el VIH ha evolucionado con el paso de los años, y los avances científicos y la sociedad ha evolucionado con él. Lejos quedan ya esos primeros años de incertidumbre y aislamiento, los primeros tratamientos y las primeras indicaciones; los pacientes no son los mismos, el tratamiento no es el mismo y el pronóstico ha cambiado.

La preocupación clínica actual dista mucho de la que fue hace 40 años y se presenta ahora un reto tan grande como los anteriores: acompañar al paciente VIH hasta el final. Para ello, es imprescindible el estudio del envejecimiento, su comportamiento y características especiales en las personas que viven con VIH.

Además, hemos considerado importante seleccionar este tema ante la posibilidad de realizar cambios en los cuidados de las personas que envejecen con VIH tales como medidas preventivas o programas de screening de determinadas patologías.

3. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión ha sido analizar la evidencia publicada acerca de las posibilidades de un envejecimiento acelerado en las personas que viven con VIH.

Paralelamente, y en concordancia con el objetivo principal, se analizó la evidencia publicada acerca de la polimedicación y comorbilidades en pacientes con VIH, debido a la posible relación directa de estos factores en el envejecimiento acelerado de estos pacientes.

La finalidad de la revisión ha sido elaborar una síntesis de aquellos estudios científicos que cumplieren con los objetivos planteados, para así identificar nueva evidencia o descubrimientos recientes en el conocimiento clínico del VIH y el envejecimiento.

4. MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa (RN) sobre la publicación científica relacionada con la pregunta de estudio seleccionada: ¿Existe un envejecimiento acelerado en las personas que viven con VIH?

2. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión considerados para la selección de estudios han sido:

- Artículos relacionados con la epidemiología y estadística del VIH.
- Artículos sobre envejecimiento con VIH.
- Artículos sobre la fragilidad en el anciano y su relación con el VIH.
- Artículos sobre la polimedicación en los pacientes VIH, tanto ART como medicación asociada a comorbilidades.
- Artículos sobre las comorbilidades asociadas a la infección por VIH (cardiovascular, osteoporótica, neurológica e inmunosenescencia) y factores de riesgo.

Hemos procurado ser lo más cuidadosos posible con los criterios de inclusión ya que la literatura sobre el VIH es de las más extensas de la comunidad científica. Por ello los criterios son tajantes acerca del envejecimiento y la fragilidad en el paciente VIH.

2.2. Criterios de exclusión

Aunque no ha sido necesaria una estricta exclusión de artículos, al no revisar ninguna técnica específica, sí que se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- Artículos previos a 2010, por el frenético avance del tema en estos años. Se incluyeron publicaciones previas al 2010 cuando surgían por handsearching o búsqueda inversa.
- Artículos que, además del VIH, llevaran asociada la coinfección de otras enfermedades, como la hepatitis.

No tuvimos excesivos problemas con la exclusión de artículos ya que los títulos y resúmenes de los portales de búsquedas son bastante explícitos en relación con el contenido del trabajo.

2.3. Tipos de estudios

Se seleccionaron para esta revisión bibliográfica los estudios que utilizaron como diseños:

- Ensayos clínicos
- Revisiones sistemáticas y metaanálisis
- Estudios de cohortes
- Estudios observacionales

2.4. Términos de búsqueda o descriptores

- Para el envejecimiento:

Aging / Ageing / Envejecimiento / Immunosenescence

- Para las comorbilidades:

Comorbidities / Comorbidity / Comorbilidades

- Para la fragilidad:

Fragility / Frailty / Fragilidad

3. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Con toda la literatura disponible acerca del VIH, del envejecimiento, polifarmacia y la fragilidad hemos adoptado una estrategia de búsqueda estricta. Se realizó una búsqueda de estudios limitada a la base de datos Pubmed utilizando los términos y palabras claves previamente establecidas. Para encontrar unos resultados óptimos hemos asociado los términos de búsqueda con el término “VIH” mediante el operador booleano AND.

Ejemplo de búsqueda:

VIH AND Aging / Fragility AND Comorbidities AND VIH

Se aplicó como filtro la fecha de publicación, no admitiendo a estudio ninguna publicación previa a 2010. Se identificaron e incluyeron los artículos por su título y resumen; y una vez estudiados a fondo se excluyeron los que carecían de interés para la investigación.

Por otro lado, la alta calidad de varias revisiones sistemáticas nos permitió completar nuestra búsqueda realizando una segunda búsqueda manual e inversa (handsearching), teniendo en cuenta las citas bibliográficas de referencia que aportaban estos artículos.

4. EXTRACCION DE DATOS

Los datos extraídos de los diferentes estudios incluyen detalles específicos acerca de la metodología del estudio, epidemiología del VIH, fármacos por paciente, conclusiones finales y valores estadísticos de comparación de estudios.

Para cerciorarnos de que la información seleccionada en los artículos era la más actualizada en el momento de elaboración del trabajo, han sido revisadas las últimas actualizaciones de las guías de la British HIV Association, la European AIDS Clinical Society y del Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) de la SEIMC.

- BHIVA guidelines on antiretroviral treatment for adults with HIV-1 2022.
- EACS Guidelines versión 11.1 October 2022.
- Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. GeSIDA enero 2023.

Se revisaron los informes epidemiológicos del VIH de las comunidades autónomas de Galicia y Madrid; y el *documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana* del SPNS y la SEGG.

- Informe VIH y otras ITS en Galicia 2022 (Xunta de Galicia).
- Informe epidemiológico vigilancia VIH/SIDA octubre 2022 (Comunidad de Madrid).
- Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (SPNS y SEGG)

5. SÍNTESIS DE DATOS

Dado que se trata de una revisión bibliográfica de tipo exploratorio, se ha optado por presentar los resultados en forma de síntesis narrativa, en función de los descubrimientos y conclusiones extraídos de los estudios evaluados. Además, se han incorporado tablas y figuras con el fin de facilitar la exposición de dichos resultados. La incorporación de anexos al final del trabajo surge de la necesidad de explicación de ciertos apartados sin entorpecer al lector la comprensión del texto.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las mayores limitaciones del estudio han sido provocadas por la inmensa cantidad de literatura que hay publicada sobre la pregunta de estudio. Inicialmente procuramos evaluar la mayor parte de la literatura existente, pero pueden existir limitaciones durante el proceso, ya que probablemente existan publicaciones en otros idiomas y otras bases de datos que no fueron incluidas en esta revisión. Además, solo se tuvieron en cuenta los artículos de revista publicados, pero puede existir otra información importante no publicada (literatura gris), como por ejemplo las tesis doctorales, que no fueron materia de selección.

Otra gran limitación del estudio ha sido el frenético avance de la investigación relacionada con el VIH y nuestra pregunta de estudio. Es complejo asegurar que los datos utilizados son los más actualizados ya que la evidencia al respecto es tan amplia, y puede cambiar día a día, que siempre vamos a tener ese sesgo.

5. RESULTADOS

Para el estudio minucioso de los datos hemos seleccionado los artículos que más se ajustaban a la pregunta de estudio y que detallan de manera específica los apartados explicados en la introducción.

Respecto a la esperanza de vida en los pacientes VIH, Teeraananchai et al. realizaron un metaanálisis donde se aprecia que la esperanza de vida de las personas VIH positivas después de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado varía según la región demográfica y la edad en la que se inicia el tratamiento. Concretamente, en los países de ingresos bajos y medios, la esperanza de vida fue de 28.3 años (IC del 95%: 23.3-33.3 años) cuando se inició el tratamiento a los 20 años y 25.6 años (IC del 95%: 22.1-29.2 años) cuando se inició a los 35 años. En los países de ingresos altos, la esperanza de vida fue significativamente mayor, con una media de 52.6 años (IC del 95%: 50.2-55.0 años) cuando se inició el tratamiento a los 20 años y una media de 43.3 años (IC del 95%: 41.4-45.2 años) cuando se inició a los 35 años ⁽¹⁰⁴⁾.

Como expusimos en la introducción, es complejo encontrar datos concretos sobre fragilidad en pacientes VIH positivos de edad avanzada ya que los datos proceden de estudios epidemiológicos de cohortes diseñados con objetivos distintos al estudio de la fragilidad, por lo que sus resultados no son extrapolables a la población general con infección VIH. Entre 2007 y 2015 se realizaron 15 estudios que incluyeron en algún punto el análisis de la fragilidad en la población VIH, de los cuales solo 1 utilizó una población mayor de 50 años. Este estudio fue el de Sandkovsky et al., que en 2013, observando las capacidades funcionales de los pacientes VIH con las nuevas tecnologías, apreciaron una prevalencia de fragilidad del 17.1% en los pacientes VIH mayores de 50 años ⁽¹⁰⁵⁾.

Por ello, haremos hincapié en el estudio de F. Brañas et al. de 2017, el primer estudio español y europeo sobre fragilidad y función física en los mayores con infección por VIH. Encontraron que la prevalencia de fragilidad en los mayores de 55 años con infección de VIH era del 15.4%, el doble de lo descrito en los estudios más representativos de fragilidad en población general al menos 10 años mayor (7.1%). Además, observaron que el 52.1% eran prefragiles, que presentar síntomas depresivos multiplicaba por 9 el riesgo de fragilidad y que el cociente de linfocitos CD4/CD8 se asociaba de forma independiente e inversa con el riesgo de fragilidad ⁽¹³⁾.

Smit et al. en 2015, trabajando sobre la cohorte holandesa ATHENEA, prevé que el 28% de la población VIH positiva tendrá 3 o más comorbilidades en 10 años ⁽¹⁰⁶⁾.

Lorenz et al. apreciaron que todas las comorbilidades fueron más prevalentes en pacientes frágiles que en pacientes robustos y que las más prevalentes fueron la hipertensión (52%), los síntomas depresivos (45%) y el deterioro cognitivo (44%). En la Tabla 3 se exponen los resultados de todas las comorbilidades integradas en el estudio ⁽⁴⁹⁾.

	Number of cases [n (%)]			Unadjusted model		Multivariable model 1: age and gender adjusted		Multivariable model 2: age, gender, and multimorbidity ^a adjusted	
	Robust (n = 127)	Prefrail (n = 270)	Frail (n = 127)	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Multimorbidity (≥2 comorbidities)	77 (60.6)	197 (73)	110 (86.6)	2.90 (1.71–5.21)	<0.001	2.64 (1.55–4.76)	<0.001	–	–
Comorbidities									
Depressive symptoms	19 (15.0)	61 (22.6)	57 (44.9)	3.23 (2.10–4.95)	<0.0001	3.65 (2.35–5.72)	<0.0001	3.48 (2.22–5.46)	<0.0001
Bone disease	6 (4.7)	19 (7.0)	20 (15.7)	2.78 (1.47–5.19)	0.001	2.45 (1.28–4.63)	0.006	2.47 (1.28–4.72)	0.006
COPD	18 (14.2)	61 (22.6)	46 (36.2)	2.29 (1.47–3.54)	<0.001	2.13 (1.36–3.31)	<0.001	2.13 (1.36–3.34)	<0.001
Diabetes	13 (10.2)	49 (18.1)	34 (26.8)	1.98 (1.22–3.17)	0.005	1.86 (1.14–3.00)	0.012	1.65 (1.00–2.69)	0.045
Cardiovascular disease	10 (7.9)	31 (11.5)	24 (18.9)	2.02 (1.16–3.48)	0.012	1.86 (1.05–3.23)	0.029	1.65 (0.93–2.88)	0.083
Cognitive impairment	36 (28.3)	88 (32.6)	56 (44.1)	1.74 (1.15–2.61)	0.008	1.69 (1.11–2.55)	0.013	1.63 (1.07–2.47)	0.022
Renal disease	24 (18.9)	60 (22.2)	43 (33.9)	1.91 (1.22–2.95)	0.004	1.79 (1.14–2.78)	0.010	1.62 (1.02–2.54)	0.038
Hypertension	52 (40.9)	102 (37.8)	66 (52.0)	1.71 (1.14–2.56)	0.009	1.53 (1.01–2.32)	0.044	1.36 (0.85–2.15)	0.191
Obesity	22 (17.3)	74 (27.4)	41 (32.3)	1.49 (0.96–2.31)	0.072	1.47 (0.93–2.31)	0.095	1.39 (0.91–2.13)	0.131
Non-AIDS-defining cancer	17 (13.4)	35 (13.0)	23 (18.1)	1.47 (0.84–2.49)	0.162	1.40 (0.80–2.38)	0.228	1.25 (0.71–2.15)	0.424
Liver disease	24 (18.9)	70 (25.9)	36 (28.3)	1.28 (0.81–1.99)	0.29	1.27 (0.80–1.99)	0.301	1.26 (0.79–1.98)	0.331
Cerebrovascular disease	15 (11.8)	71 (26.3)	34 (26.8)	1.32 (0.83–2.08)	0.234	1.25 (0.78–1.98)	0.339	1.15 (0.71–1.84)	0.549

Binary logistic regression using frail vs. nonfrail status as the dependent variable were fit for each indicated comorbidity or multimorbidity. Comorbidities were defined as described in the Methods and ordered by adjusted odds ratios in the Multivariable Model 2. CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OR, odds ratio.

^aAt least two additional comorbidities.

Tabla 3. Asociación entre comorbilidades y fragilidad (49).

H. Knobel et al. analizaron la prevalencia de enfermedad cardiovascular, renal y ósea durante el año 2019 en 10.897 pacientes de la cohorte VACH, una gran cohorte de personas infectadas de VIH en España. Se adjunta la Figura 3 para facilitar la visualización de los resultados en función de la edad (55):

- Cardiovascularmente, el 31.1% de la población VIH positiva presentaba un riesgo moderado-alto de Framingham, que ascendía a las tres cuartas partes de los pacientes mayor de 55 años (55).
- El riesgo de desarrollar insuficiencia renal en los próximos 5 años era del 53.3% en los mayores de 55 años. Curiosamente, la mitad de los pacientes con riesgo moderado/alto de progresar a ERC también tenían un riesgo moderado/alto de eventos coronarios en los próximos 10 años y el 37% presentaban a la vez alto riesgo de presentar enfermedad cardíaca y renal (55).
- La osteoporosis está presente en el 11.1% de los pacientes y en el 18.6% de los mayores de 55 años. En general, el 2.8% de los pacientes VIH positivos han sufrido alguna fractura, llegando al 8.1% en los mayores de 55 años (55).

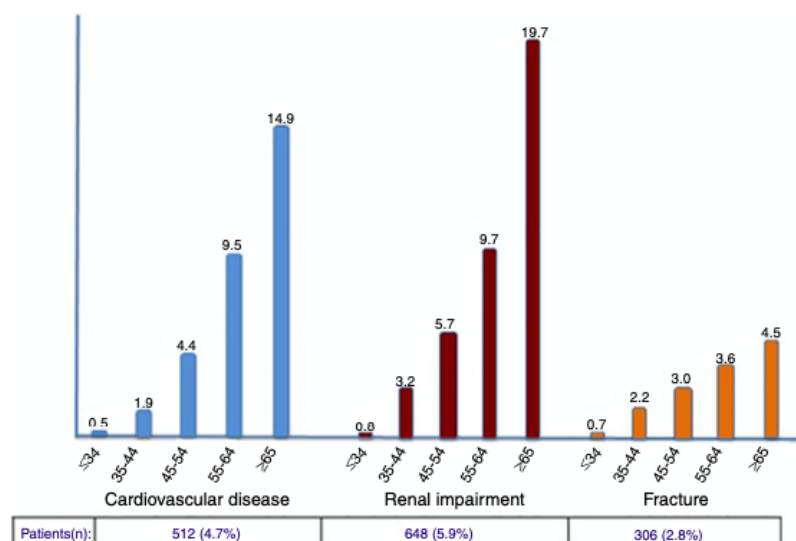


Figura 3. Prevalencia de enfermedad cardiovascular, renal y ósea en función de la edad (55).

Brown et al. realizaron un metaanálisis donde se muestra un descenso de la densidad mineral ósea en el 67% de los pacientes VIH positivos y la prevalencia de osteoporosis en el 15% (3 veces mayor que la de los controles no infectados por VIH) ⁽⁶⁵⁾.

Sobre el estudio de la polifarmacia, R. Morillo-Verdugo et al. en 2020 encontraron que el 32.4% de la población infectada por VIH en España cumplía los criterios de polifarmacia, y un 5.5% de polifarmacia mayor. Esos porcentajes son muy similares a los encontrados en la literatura reportada por artículos realizados en Estados Unidos, Canadá o Italia con porcentajes del 35%, 32.2% y 30.8% respectivamente ^(85,107-109). Los patrones más frecuentes fueron el cardiovascular (siendo los más frecuentes las estatinas, betabloqueantes y IECAs) y el de depresión-ansiedad (antidepresivos, benzodiacepinas o analgésicos) y el MRCI fue de 3 para TAR y 3 para la medicación concomitante, con un total de 6 en el global. Se observó que por cada punto que subía el MRCI, la probabilidad de polifarmacia aumentaba 2.3 veces. Estos factores provocaban que solo la mitad de los encuestados se consideraba adherente al tratamiento antirretroviral y concomitante ⁽⁹¹⁾. Es importante destacar que esta baja adherencia al tratamiento, además de estar muy condicionada por el MRCI, puede también estar relacionada con la mayores tasas de depresión y deterioro cognitivo en esta población, como mencionamos en capítulos anteriores ^(69,110).

Si deseamos observar que ocurre con los pacientes de edad avanzada, Gimeno-Gracia et al. compararon, en el hospital de Aragón, la prevalencia de polifarmacia entre pacientes VIH positivos y no VIH entre los 50 y los 64 años (límite superior en los 64 años por la escasa muestra de pacientes VIH mayores de esa edad) observando que en los pacientes con edad avanzada VIH positivos, el porcentaje que cumplieron criterios de polifarmacia alguna vez, ascendía a un 40% y que en comparación con la población general eran superiores tanto en hombres como en mujeres. Concretamente, si tenemos en cuenta la polifarmacia a largo plazo (más de 90 días con 6 medicamentos o más), los porcentajes para hombres VIH positivos mayores de 50 años en comparación con la población de la misma edad no VIH eran 13% y 8.8% respectivamente. Las mismas diferencias fueron encontradas en las mujeres, con porcentajes del 18.9% para las VIH positivas mayores de 50 años y del 9.8% para las no VIH ⁽¹¹¹⁾. Podemos observar que, independientemente de sobre qué población se estudie la polifarmacia, siempre es superior en los pacientes VIH que en los no VIH.

Esta alta prevalencia de polimedicación facilita las interacciones farmacológicas entre el TAR y la medicación concomitante. Es importante, sobre todo en la población de edad avanzada, hacer una buena elección de la familia antirretroviral ya que varios estudios han demostrado diferencias en función de la clase. Carla Bastida et al. estudiaron la polimedicación y sus interacciones en pacientes VIH positivos mayores de 65 años. En este grupo de edad, el 93% de los pacientes estaban polimedcados y un 65% presentaban alguna interacción farmacológica, de los cuales un 6.6% presentaban una interacción potencialmente grave. La gran mayoría de estas interacciones eran farmacocinéticas (modifican las concentraciones) (92%), siendo el resto farmacodinámicas. Los antirretrovirales que más interacciones provocan son los **inhibidores de la proteasa**, donde hasta un 72% de los medicados sufría interacciones. El porcentaje estaba entorno al 68% de los pacientes con **ITINN** y descendía al 51% en los tratados con **INI**. Los tratamientos crónicos concomitantes que más frecuentemente causaban interacciones fueron los dirigidos a patologías del tracto alimentario y metabolismo, del aparato cardiovascular y del sistema nervioso central y musculoesquelético ⁽⁸⁷⁾.

Para facilitar la comprensión de los datos adjunto la **Figura 4** del estudio de Carla Bastida et al. donde, en función de la clase de tratamiento antirretroviral, puede observarse en abscisas el número total de medicamentos y en ordenadas: número de pacientes totales que lo reciben, número de pacientes con interacción moderada y número de pacientes con interacción grave ⁽⁸⁷⁾.

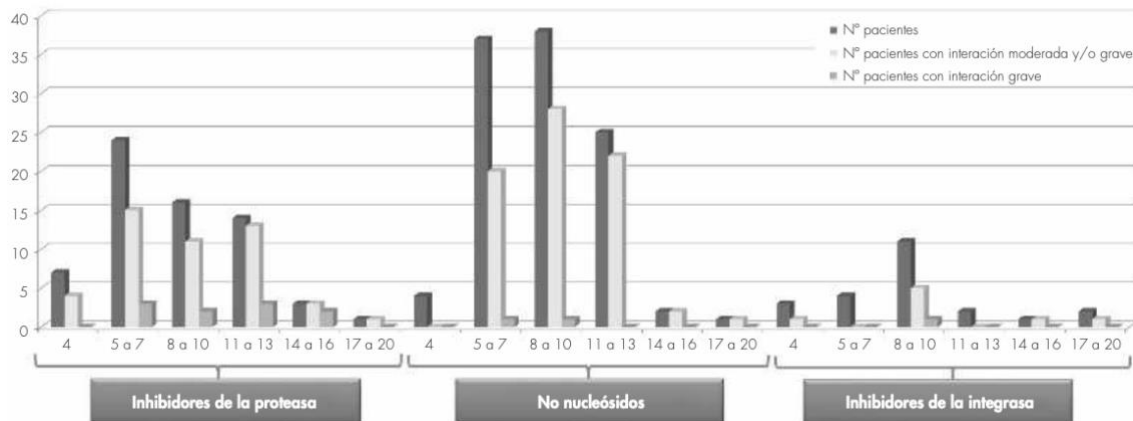


Figura 4. Prevalencia de interacciones farmacológicas en función del número de fármacos y tratamiento antirretroviral ⁽⁸⁷⁾.

Blanco et al., apoyados en la Cohorte de la Red de Investigación de Sida (CoRIS) observaron cómo la probabilidad de lograr un aumento de al menos 100 linfocitos CD4/mm³ tras el inicio de TAR, es en torno a un 30% menor en los mayores de 50 años que en los menores de 25, con tendencia a una peor respuesta inmunológica a mayor edad ⁽¹¹²⁾. Por el contrario, el mejor control virológico se observó en los mayores de 50 años. Algunos autores concluyen que este mejor control virológico se debe a una mejor adherencia por parte de los pacientes con mayor edad ⁽⁵⁰⁾ mientras que otros han observado que este mejor control virológico se mantiene independientemente del grado de adherencia o el régimen de tratamiento ⁽¹¹³⁾.

En un análisis de la cohorte FUNCFRIL publicado en 2021, se evaluaron las diferencias entre adultos mayores con VIH según su edad cronológica y el año de diagnóstico de VIH. Se incluyeron pacientes de 50 años o más con VIH y se estratificaron tanto por edad cronológica como por año de diagnóstico de VIH: antes de 1996 (sobrevivientes de VIH a largo plazo o LTHS) y después de 1996 (HAART). Evaluaron 801 pacientes de los cuales el 47% eran LTHS y el 14.7% tenían 65 años o más, de los cuales el 73% fueron diagnosticados después de 1996. Se encontraron mayores tasas de comorbilidades entre los LTHS, siendo las más prevalentes: EPOC, antecedentes de cáncer, artrosis, depresión y otros trastornos psiquiátricos; mientras que las más prevalentes entre los de 65 años o más fueron: hipertensión, diabetes, dislipidemia, cáncer y artrosis. Los LTHS mostraron una calidad de vida significativamente peor. No hubo diferencias por año de diagnóstico en cuanto a fragilidad y deterioro funcional, pero fueron más del doble de prevalentes en los pacientes de 65 años o más en comparación con los otros grupos de edad cronológica ⁽¹¹⁴⁾.

6. DISCUSIÓN

Como hemos ido observando durante la elaboración del trabajo, es complicado establecer una definición exacta de envejecimiento acelerado. Para poder analizar este concepto, necesitamos observar por separado varios factores que condicionan, y definen, la salud de las personas de edad avanzada. Para ello, vamos a analizar los resultados obtenidos relacionados con 4 pilares que condicionan significativamente el envejecimiento acelerado:

- Aumento de la esperanza de vida
- Fragilidad
- Comorbilidades
- Polifarmacia

La evidencia es sólida acerca del aumento de la esperanza de vida, el metaanálisis de Teeraananchai et al. esclarece además que, aunque hay diferencias en función del nivel económico del país, tanto en los países de ingresos bajos como altos el aumento de la esperanza de vida es considerable desde la llegada de TAR ⁽¹⁰⁴⁾.

Aunque la esperanza de vida en los pacientes VIH positivos ha mejorado considerablemente gracias a los avances en el tratamiento antirretroviral combinado, todavía no ha alcanzado la esperanza de vida de la población general. Según los datos más actualizados del INE, en 2021, la esperanza de vida estimada al nacer, de la población general en la Unión Europea, era de 80.1 años (77.2 en hombres y 82.8 en mujeres) ⁽¹¹⁵⁾. Además, se observó una gran heterogeneidad en las estimaciones de esperanza de vida entre los estudios incluidos, lo que sugiere que hay una necesidad continua de mejorar el acceso al tratamiento y la atención médica para las personas VIH-positivas en todo el mundo ⁽¹⁰⁴⁾.

Aunque es complejo encontrar evidencia científica que analice exclusivamente la fragilidad en pacientes VIH positivos mayores de 50 años, hemos podido obtener datos precisos gracias a los estudios de Sandkovsky et al. y F. Brañas et al. Como es imprescindible, para poder comparar los datos en las mismas escalas, ambos estudios se basaron en los criterios de Fried et al. para definir la fragilidad. Ambos estudios obtuvieron porcentajes parecidos de fragilidad en pacientes VIH positivos de edad avanzada, con un 17.1% y un 15.4% respectivamente ^(13,16,105). Estos elevados porcentajes de fragilidad, tan dispares de los descritos en la población general al menos 10 años mayor (7.1%) nos orientan a que los factores ya mencionados previamente como la inmunosenescencia, la toxicidad del TAR, la alta prevalencia de comorbilidades y la presencia de un estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad provocan que la población VIH positiva sea más frágil que la población general ⁽¹⁷⁾.

El estudio de Smit et al. sobre la cohorte ATHENEA, el estudio de Lorenz et al. y el metaanálisis de Brown et al. apoyan los datos obtenidos en el estudio de H. Knobel et al. el cual, gracias a su amplio tamaño muestral, le conferimos una mayor confianza a la hora de obtener y analizar los datos. Los 4 estudios encuentran evidencias significativas para asegurar que la prevalencia de enfermedades no asociadas a VIH es superior en la población VIH positiva que en la no VIH ^(49,55,65,106). Estos resultados dependen, al igual que en la fragilidad, de muchos factores, entre los que se encuentran la toxicidad por el TAR o la inmunosenescencia provocada por el propio virus. Concretamente la

hipertensión, los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo han sido las comorbilidades más prevalentes en los pacientes frágiles ⁽⁴⁹⁾ y los principales factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, renal y ósea han sido la dislipemia (72.6%), el tabaquismo (51.3%) y el sobrepeso y la obesidad (42.2%) ⁽⁵⁵⁾.

El estudio de R. Morillo-Verdugo et al. nos muestra como la prevalencia de polifarmacia en pacientes VIH en España (32.4%) es muy similar a las prevalencias observadas en otras partes del mundo como Estados Unidos, Canadá o Italia donde apreciamos prevalencias del 35%, 32.2% y 30.8% respectivamente ^(85,91,107-109). Si lo comparamos con las cifras observadas en el estudio de Gimeno-Gracia et al. podemos apreciar que la polifarmacia aumenta a medida que la población envejece, pero lo interesante, es ver cómo estos pacientes VIH positivos mayores de 50 años presentan porcentajes de polifarmacia más altos que los de la población general tanto en hombres como en mujeres ⁽¹¹¹⁾.

Gracias a que se usaron los mismos parámetros para definir los conceptos de polifarmacia, podemos compararlos con los resultados obtenidos por Carla Bastida et al. que obtuvieron un porcentaje del 93% de polifarmacia en los mayores de 65 años. Resulta interesante destacar de este estudio que los fármacos que más interacciones provocan son los **inhibidores de la proteasa**, seguidos de los **ITINN** y de los **INI**. Además, el estudio demostró que la probabilidad de interacción aumenta con el número de fármacos prescritos poniendo de manifiesto una de las consecuencias de la polifarmacia ⁽⁸⁷⁾.

Un aspecto muy interesante que hemos observado gracias al estudio de Blanco et al., en relación con la TAR y el efecto/eficacia de esta en las personas VIH positivas mayores de 50 años, es que, aunque la recomendación “Test and Treat” es igual en todos los grupos de edad, la respuesta inmunológica al TAR es inferior en individuos mayores ⁽¹¹²⁾. A pesar de que los pacientes mayores de 50 años tengan una peor respuesta inmunológica al tratamiento, es cierto que influyen diferentes factores como el deterioro cognitivo del que ya hemos hablado y la posibilidad de realizar correctamente el tratamiento.

Una vez estudiado el impacto de cada factor sobre el paciente VIH de edad avanzada, debemos preguntarnos si esto supone un envejecimiento acelerado sobre el paciente. La toxicidad del TAR y sus interacciones, la mayor prevalencia de comorbilidades y la propia inflamación crónica ocasionada por el virus hacen que el paciente VIH positivo de edad avanzada presente inmunosenescencia anticipada y una fragilidad propia de la población no VIH 10 años mayor ⁽¹³⁾.

Gracias al estudio FUNCFAIL podemos asegurar que las personas que viven con VIH son un grupo heterogéneo, con necesidades específicas e individualizadas. Por un lado, el grupo LHTS estuvo expuesto a un mayor contacto con el virus y a la toxicidad de los primeros fármacos. Los HAART en cambio han tenido acceso a diagnósticos más precoces y a tratamientos más sofisticados. Estas características hacen que los LHTS presenten tasas más altas de comorbilidades como EPOC, depresión o trastornos psiquiátricos. El hecho de que los LHTS hayan sobrevivido a la infección por VIH a pesar de la falta de tratamientos efectivos, puede sugerir que tengan un sistema inmune más competente y que por ello no se hayan encontrado diferencias significativas entre el LHTS y el HAART en términos de fragilidad ⁽¹¹⁴⁾. En la figura 5 se facilita la visualización del aumento de comorbilidades en función del año de diagnóstico.

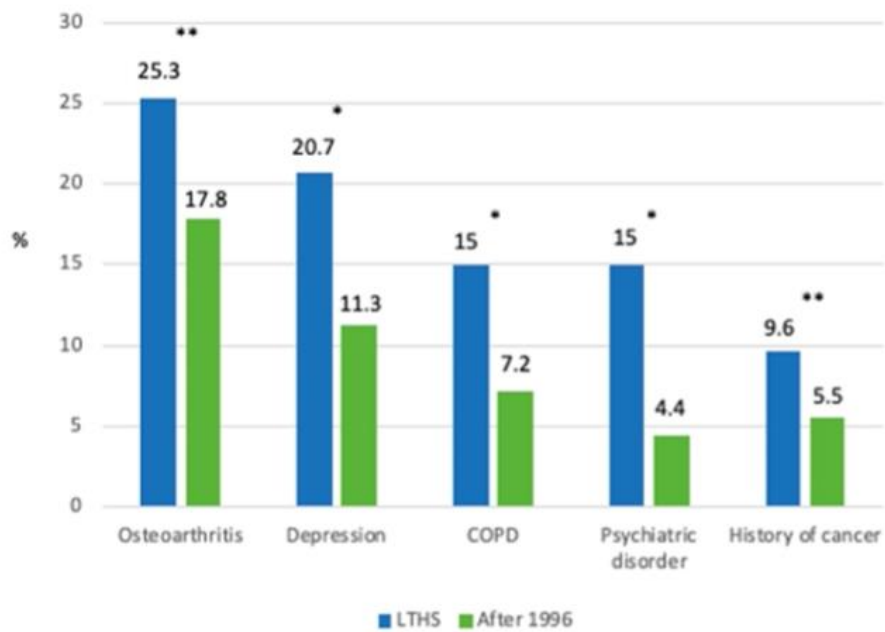


Figura 5. Comorbilidades estratificadas por año de diagnostico (114).

7. CONCLUSIONES

1. La esperanza de vida de las personas que viven con VIH ha aumentado considerablemente, situándose actualmente muy cerca de la población general, en países desarrollados.
2. Las personas que viven con VIH de edad avanzada presentan porcentajes de fragilidad mayores que los de la población general, siendo el doble que el de la población general 10 años mayor.
3. La prevalencia de enfermedades no asociadas a VIH es superior en las personas que viven con VIH que en la población general, destacando la hipertensión, los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo.
4. El uso de polifarmacia en las personas que viven con VIH mayores de 50 años es más alto que en la población general tanto en hombres como en mujeres, aumentando las interacciones farmacológicas en proporción al número de fármacos.
5. La restauración inmunológica como respuesta al tratamiento antirretroviral está disminuida en las personas que viven con VIH de edad avanzada.
6. Aunque se especula que existe un envejecimiento acelerado en las personas que viven con VIH, este fenómeno no afecta por igual a todas. Un tiempo más prolongado de infección, un diagnóstico e inicio de tratamiento más tardío, en situación más avanzada, con patología oportunista previa y fármacos más tóxicos, influyen de manera negativa en este proceso.
7. Las personas con VIH que viven actualmente en países desarrollados, con un diagnóstico y un tratamiento más precoz, en situaciones menos avanzadas y con tratamientos más sencillos y menos tóxicos, probablemente no llegarán a sufrir este proceso.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, et al. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS* 2017;31(3):427-36.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013;382(9903):1525-33.
3. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med* 2008;5(1):e12.
4. The Pharmaceutical Journal. Optimising the health and wellbeing of older people living with HIV in the United Kingdom [Internet]. [citado 2023 may 17];Available from: <https://pharmaceutical-journal.com>
5. British HIV Association (BHIVA). BHIVA guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-positive individuals 2016 (2019 interim update) [Internet]. [citado 2023 may 17];Available from: <https://www.bhiva.org/monitoring-guidelines>
6. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-Bernaldo de Quirós JC, Miralles P, Cosín J, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2008;121(9):820-4.
7. Deeks SG, Phillips AN. HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ* 2009;338:a3172.
8. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50(3):299-306.
9. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. A frailty-related phenotype before HAART initiation as an independent risk factor for AIDS or death after HAART among HIV-infected men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66(9):1030-8.
10. Zhang W, Nilles TL, Johnson JR, Margolick JB. Regulatory T Cells, Frailty, and Immune Activation in Men Who Have Sex With Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(12):1533-41.
11. Piggott DA, Varadhan R, Mehta SH, Brown TT, Li H, Walston JD, et al. Frailty, Inflammation, and Mortality Among Persons Aging With HIV Infection and Injection Drug Use. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(12):1542-7.
12. Piggott DA, Bandeen-Roche K, Mehta SH, Brown TT, Yang H, Walston JD, et al. Frailty transitions, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use. *AIDS* 2020;34(8):1217-25.
13. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Drona F, López-Bernaldo De Quirós JC, Pérez-Elías MJ, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing* 2017;46(3):522-6.
14. Verheij E, Kirk GD, Wit FW, van Zoest RA, Verboeket SO, Lemkes BA, et al. Frailty Is Associated With Mortality and Incident Comorbidity Among Middle-Aged Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Participants. *J Infect Dis* 2020;222(6):919-28.
15. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):255-63.
16. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*

2001;56(3):M146-156.

17. Jiménez Z, Sánchez-Conde M, Brañas F. [HIV infection as a cause of accelerated aging and frailty]. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2018;53(2):105-10.
18. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Global HIV & AIDS statistics [Internet]. [citado 2023 may 15]; Available from: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
19. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC (GeSIDA). Nuevas metas urgentes [Internet]. 2014 [citado 2023 jun 23]; Available from: <https://gesida-seimc.org/>
20. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el VIH. 2015;
21. Antinori A, Coenen T, Costagliola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011;12(1):61-4.
22. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV infection and AIDS - Annual Epidemiological Report for 2017 [Internet]. 2019 [citado 2023 may 16]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-infection-and-aids-annual-epidemiological-report-2017>
23. Marks G, Crepaz N, Janssen RS. Estimating sexual transmission of HIV from persons aware and unaware that they are infected with the virus in the USA. *AIDS* 2006;20(10):1447-50.
24. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC. Manual clínico para el cuidado de las personas con infección por el VIH. [Internet]. [citado 2023 may 24]; Available from: <https://gesida-seimc.org/manual-clinico-vih/>
25. Gualtero S, Valderrama S, Quiroga C, Garzon J, Lowenstein E, Tamara R, et al. Inhibidores de Transferencia de la Cadena de Integrasa: Bases para su uso en la práctica clínica. *Infect* 2018;23(1):106.
26. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida (ONUSIDA). Repercusiones de los datos del estudio START [Internet]. 2015; Available from: <https://www.unaids.org/en>
27. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* 2017;4(8):e349-56.
28. Tavošchi L, Gomes Dias J, Pharris A, EU/EEA HIV Surveillance Network. New HIV diagnoses among adults aged 50 years or older in 31 European countries, 2004-15: an analysis of surveillance data. *Lancet HIV* 2017;4(11):e514-21.
29. Registro Nacional de casos de SIDA, Sistemas autonómicos de vigilancia epidemiológica. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2021. 2022;
30. Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol* 2012;24(4):501-6.
31. Papagno L, Spina CA, Marchant A, Salio M, Rufer N, Little S, et al. Immune activation and CD8+ T-cell differentiation towards senescence in HIV-1 infection. *PLoS Biol* 2004;2(2):E20.
32. Srinivasula S, Lempicki RA, Adelsberger JW, Huang CY, Roark J, Lee PI, et al. Differential effects of HIV viral load and CD4 count on proliferation of naive and memory CD4 and CD8 T lymphocytes. *Blood* 2011;118(2):262-70.
33. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 2001;410(6831):974-9.
34. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Pauchard M, Ait-Mohand H, Schneider L, et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis. *Blood* 2011;117(19):5142-51.

35. Hunt PW, Martin JN, Sinclair E, Epling L, Teague J, Jacobson MA, et al. Valganciclovir reduces T cell activation in HIV-infected individuals with incomplete CD4+ T cell recovery on antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2011;203(10):1474-83.
36. Brenchley JM, Karandikar NJ, Betts MR, Ambrozak DR, Hill BJ, Crotty LE, et al. Expression of CD57 defines replicative senescence and antigen-induced apoptotic death of CD8+ T cells. *Blood* 2003;101(7):2711-20.
37. Mojumdar K, Vajpayee M, Chauhan NK, Singh A, Singh R, Kurapati S. Altered T cell differentiation associated with loss of CD27 and CD28 in HIV infected Indian individuals. *Cytometry B Clin Cytom* 2012;82(1):43-53.
38. Eriksson EM, Milush JM, Ho EL, Batista MD, Holditch SJ, Keh CE, et al. Expansion of CD8+ T cells lacking Sema4D/CD100 during HIV-1 infection identifies a subset of T cells with decreased functional capacity. *Blood* 2012;119(3):745-55.
39. Coppé JP, Patil CK, Rodier F, Krtolica A, Beauséjour CM, Parrinello S, et al. A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen. *PLoS One* 2010;5(2):e9188.
40. Davalos AR, Coppe JP, Campisi J, Desprez PY. Senescent cells as a source of inflammatory factors for tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29(2):273-83.
41. Tassiopoulos K, Landay A, Collier AC, Connick E, Deeks SG, Hunt P, et al. CD28-negative CD4+ and CD8+ T cells in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2012;205(11):1730-8.
42. Vivar N, Ruffin N, Sammicheli S, Hejdeman B, Rethi B, Chiodi F. Survival and proliferation of CD28- T cells during HIV-1 infection relate to the amplitude of viral replication. *J Infect Dis* 2011;203(11):1658-67.
43. Molina-Pinelo S, Vallejo A, Díaz L, Soriano-Sarabia N, Ferrando-Martínez S, Resino S, et al. Premature immunosenescence in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low-level CD4 T cell repopulation. *J Antimicrob Chemother* 2009;64(3):579-88.
44. Méndez-Lagares G, García-Pergañeda A, del Mar del Pozo-Balado M, Genebat M, Ruiz-Mateos E, García García M, et al. Differential alterations of the CD4 and CD8 T cell subsets in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy with low CD4 T cell restoration. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(5):1228-37.
45. Fernandez S, French MA, Price P. Immunosenescent CD57+CD4+ T-cells accumulate and contribute to interferon- γ responses in HIV patients responding stably to ART. *Dis Markers* 2011;31(6):337-42.
46. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24(8):1159-69.
47. Kang I, Hong MS, Nolasco H, Park SH, Dan JM, Choi JY, et al. Age-associated change in the frequency of memory CD4+ T cells impairs long term CD4+ T cell responses to influenza vaccine. *J Immunol* 2004;173(1):673-81.
48. Goronzy JJ, Fulbright JW, Crowson CS, Poland GA, O'Fallon WM, Weyand CM. Value of immunological markers in predicting responsiveness to influenza vaccination in elderly individuals. *J Virol* 2001;75(24):12182-7.
49. Lorenz DR, Mukerji SS, Misra V, Uno H, Gelman BB, Moore DJ, et al. Multimorbidity networks associated with frailty among middle-aged and older people with HIV. *AIDS* 2021;35(15):2451-61.
50. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007;167(7):684-91.
51. 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(8):453-68.

52. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB, et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS* 2014;28(13):1911-9.
53. Soliman EZ, Prineas RJ, Roediger MP, Duprez DA, Boccara F, Boesecke C, et al. Prevalence and prognostic significance of ECG abnormalities in HIV-infected patients: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy study. *J Electrocardiol* 2011;44(6):779-85.
54. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117(6):743-53.
55. Knobel H, Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Palacios R, et al. Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2019;37(6):373-9.
56. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2012;12:234.
57. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59(9):e96-138.
58. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015;60(8):1242-51.
59. Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J Infect Dis* 2012;205 Suppl 3(Suppl 3):S391-398.
60. Rey D, Treger M, Sibilia J, Priester M, Bernard-Henry C, Cheneau C, et al. Bone mineral density changes after 2 years of ARV treatment, compared to naive HIV-1-infected patients not on HAART. *Infect Dis (Lond)* 2015;47(2):88-95.
61. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis* 2010;51(8):937-46.
62. Mills A, Crofoot G, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J, et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(4):439-45.
63. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015;385(9987):2606-15.
64. Primary Care Guidelines | BC Centre for Excellence in HIV/AIDS [Internet]. [citado 2023 may 22]; Available from: <https://bccfe.ca/therapeutic-guidelines/primary-care-guidelines>
65. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20(17):2165-74.
66. Hileman CO, Eckard AR, McComsey GA. Bone loss in HIV: a contemporary review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(6):446-51.
67. Prieto-Alhambra D, Güerri-Fernández R, De Vries F, Lalmohamed A, Bazelier M, Starup-Linde J, et al. HIV infection and its association with an excess risk of clinical

- fractures: a nationwide case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;66(1):90-5.
68. Justice AC, McGinnis KA, Atkinson JH, Heaton RK, Young C, Sadek J, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S49-59.
69. Hinkin CH, Castellon SA, Atkinson JH, Goodkin K. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001;54 Suppl 1(Suppl 1):S44-52.
70. Bendavid E, Ford N, Mills EJ. HIV and Africa's elderly: the problems and possibilities. *AIDS* 2012;26 Suppl 1:S85-91.
71. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010;75(23):2087-96.
72. Lindl KA, Marks DR, Kolson DL, Jordan-Sciutto KL. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010;5(3):294-309.
73. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *AIDS* 2007;21(14):1915-21.
74. Spudich S. HIV and neurocognitive dysfunction. *Curr HIV/AIDS Rep* 2013;10(3):235-43.
75. Morgan EE, Iudicello JE, Weber E, Duarte NA, Riggs PK, Delano-Wood L, et al. Synergistic effects of HIV infection and older age on daily functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(3):341-8.
76. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I, HIV Neurobehavioral Research Program Hnrp Group. Combined effects of aging and HIV infection on semantic verbal fluency: a view of the cortical hypothesis through the lens of clustering and switching. *J Clin Exp Neuropsychol* 2012;34(5):476-88.
77. Barclay TR, Hinkin CH, Castellon SA, Mason KI, Reinhard MJ, Marion SD, et al. Age-associated predictors of medication adherence in HIV-positive adults: health beliefs, self-efficacy, and neurocognitive status. *Health Psychol* 2007;26(1):40-9.
78. Thames AD, Kim MS, Becker BW, Foley JM, Hines LJ, Singer EJ, et al. Medication and finance management among HIV-infected adults: the impact of age and cognition. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33(2):200-9.
79. Shippy RA, Karpiak SE. The aging HIV/AIDS population: fragile social networks. *Aging Ment Health* 2005;9(3):246-54.
80. Shields MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52(5):611-22.
81. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med* 2018;378(11):1029-41.
82. Monforte A d'Arminio, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008;22(16):2143-53.
83. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61(5):600-5.
84. Wong C, Gange SJ, Moore RD, Justice AC, Buchacz K, Abraham AG, et al. Multimorbidity Among Persons Living with Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Infect Dis* 2018;66(8):1230-8.
85. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelman EJ, Akgün KM, Gibert CL, et al.

Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS* 2018;32(6):739-49.

86. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, Rule J, Giles ML, Smith DE, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32(1):35-48.

87. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp* 2017;41(5):618-24.

88. Jakeman B, Nasiri M, Ruth L, Morse C, Mahatme S, Patel N. Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients. *Ann Pharmacother* 2017;51(5):365-72.

89. Robustillo Cortés M de LA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernández EM, Pavón Plata A, Monje Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp* 2017;41(4):518-26.

90. Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés M de LA, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV Positive Patients. *Ann Pharmacother* 2018;52(9):862-7.

91. Morillo-Verdugo R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Gimeno-Gracia M, Robustillo-Cortés M de LA, Almeida-González CV, POINT study group. Prevalence of polypharmacy and associated factors among patients living with HIV infection in Spain: The POINT study. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2020;S0213-005X(20)30317-7.

92. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, Poblador-Plou B, Lairla-San José M, Abad-Díez JM, et al. Polypharmacy patterns: unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One* 2013;8(12):e84967.

93. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, Ledergerber B, Cavassini M, Hirschel B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med* 2010;170(1):57-65.

94. Panel de expertos de GeSIDA, Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de consenso respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [Internet]. 2019; Available from: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf

95. European AIDS Clinical Society (EACS). Guía clínica EACS 10.0 [Internet]. 2019 [citado 2023 may 30]; Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>

96. Margolis AM, Heverling H, Pham PA, Stolbach A. A review of the toxicity of HIV medications. *J Med Toxicol* 2014;10(1):26-39.

97. De La Torre-Lima J, Aguilar A, Santos J, Jiménez-Oñate F, Marcos M, Núñez V, et al. Durability of the first antiretroviral treatment regimen and reasons for change in patients with HIV infection. *HIV Clin Trials* 2014;15(1):27-35.

98. Troya J, Bascañana J. Safety and Tolerability: Current Challenges to Antiretroviral Therapy for the Long-Term Management of HIV Infection. *AIDS Rev* 2016;18(3):127-37.

99. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. *Clin Liver Dis* 2017;21(1):115-34.

100. Domingo P, Lozano F. [Management of antiretroviral drug toxicity]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(7):535-44.

101. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney Diseases Associated with Human

Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med* 2017;377(24):2363-74.

102. Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, Estrada V, Knobel H, Palacios R, et al. Predictive factors of renal impairment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Results from the VACH longitudinal cohort study. *Nefrologia (Engl Ed)* 2019;39(5):497-505.

103. Kim TW, Walley AY, Ventura AS, Patts GJ, Heeren TC, Lerner GB, et al. Polypharmacy and risk of falls and fractures for patients with HIV infection and substance dependence. *AIDS Care* 2018;30(2):150-9.

104. Teeraananchai S, Kerr SJ, Amin J, Ruxrungtham K, Law MG. Life expectancy of HIV-positive people after starting combination antiretroviral therapy: a meta-analysis. *HIV Med* 2017;18(4):256-66.

105. Sandkovsky U, Robertson KR, Meza JL, High RR, Bonasera SJ, Fisher CM, et al. Pilot study of younger and older HIV-infected adults using traditional and novel functional assessments. *HIV Clin Trials* 2013;14(4):165-74.

106. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A van, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15(7):810-8.

107. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *AIDS Care* 2015;27(12):1443-8.

108. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. *AIDS Patient Care STDS* 2016;30(1):11-7.

109. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(2):511-4.

110. Kumar V, Encinosa W. Effects of HIV Medication Complexity and Depression on Adherence to HIV Medication. *Patient* 2010;3(1):59-69.

111. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, Compaired-Turlán V, Rabanaque-Hernández MJ. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* 2016;11:1149-57.

112. Blanco JR, Jarrín I, Vallejo M, Berenguer J, Solera C, Rubio R, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012;28(9):1000-6.

113. Goodkin K, Shapshak P, Asthana D, Zheng W, Concha M, Wilkie FL, et al. Older age and plasma viral load in HIV-1 infection. *AIDS* 2004;18 Suppl 1:S87-98.

114. Brañas F, Galindo MJ, Torralba M, Antela A, Vergas J, Ramírez M, et al. Different profiles among older adults with HIV according to their chronological age and the year of HIV diagnosis: The FUNCFRIL cohort study (GeSIDA 9817). *PLoS One* 2022;17(3):e0266191.

115. Instituto Nacional de Estadística (INE). Esperanza de vida a diferentes edades. [Internet]. [citado 2023 may 15]; Available from: <https://www.ine.es>

116. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Available from: <https://www.brown.edu/search?q=ces-d+scale>

117. Ruiz Comellas A, Pera G, Baena Díez JM, Mundet Tudurí X, Alzamora Sas T, Elosua R, et al. [Validation of a Spanish Short Version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM)]. *Rev Esp Salud Publica* 2012;86(5):495-508.

9. ANEXOS

Week	During the Past			
	Rarely or none of the time (less than 1 day)	Some or a little of the time (1-2 days)	Occasionally or a moderate amount of time (3-4 days)	Most or all of the time (5-7 days)
1. I was bothered by things that usually don't bother me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. I did not feel like eating; my appetite was poor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. I felt that I could not shake off the blues even with help from my family or friends.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. I felt I was just as good as other people.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. I had trouble keeping my mind on what I was doing.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. I felt depressed.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. I felt that everything I did was an effort.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. I felt hopeful about the future.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. I thought my life had been a failure.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. I felt fearful.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. My sleep was restless.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. I was happy.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. I talked less than usual.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. I felt lonely.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. People were unfriendly.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. I enjoyed life.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. I had crying spells.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. I felt sad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. I felt that people dislike me.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. I could not get "going."	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SCORING: zero for answers in the first column, 1 for answers in the second column, 2 for answers in the third column, 3 for answers in the fourth column. The scoring of positive items is reversed. Possible range of scores is zero to 60, with the higher scores indicating the presence of more symptomatology.

Anexo 1. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) ⁽¹¹⁶⁾.

Sexo: _____ Edad: _____

- ¿Qué actividad física ha hecho durante su tiempo libre en el **ÚLTIMO MES O MES HABITUAL**?

1.- **Caminar.** Días/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____

2.- **Trabajar en el huerto.** Días/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____

3.- **Hacer deporte o bailar.** ¿Qué tipo de deporte o baile?

Tipo de deporte/baile: _____ Días/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____

Tipo de deporte/baile: _____ Días/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____

Tipo de deporte/baile: _____ Días/mes ____ Minutos/día ____ Meses/año ____

4.- **Subir escaleras.** Días/mes ____ Pisos/día ____

- En **UNA SEMANA O SEMANA HABITUAL**:

5.- ¿Cuánto tiempo dedica a **ir a comprar a PIE**? Minutos/semana ____

6.- ¿Cuánto tiempo dedica a **LIMPIAR la casa**? Minutos/semana ____

Anexo 2 Versión reducida en español del cuestionario de actividad física en el tiempo libre de Minnesota (VREM) ⁽¹¹⁷⁾.