

# **DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE EDAD AVANZADA E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). (Noviembre 2015)**



Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

## COORDINADORES

**Rosa Polo.** Médico especialista en Medicina Interna. Plan Nacional sobre el sida. Madrid

**José Ramón Blanco.** Médico especialista en Medicina Interna. Hospital San Pedro. CIBIR Logroño.

**Carlos Verdejo.** Médico especialista en Geriatria. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

## REDACTOR GENERAL

**Enric Pedrol.** Médico especialista en Medicina Interna. Hospital de Figueras. Gerona.

## REDACTORES

<b>Vicente Abril.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Consorcio Hospital General Universitario . Valencia	<b>Piedad Arazo.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
<b>Jordi Blanch.</b> Médico especialista en Psiquiatría. Hospital Clinic. Barcelona.	<b>Fátima Brañas Baztan.</b> Médico especialista en Geriatria. Hospital Infanta Leonor. Madrid.
<b>Aurelio Duque.</b> Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Benimaclet. Valencia.	<b>Carmina Fumaz.</b> Psicóloga clínica. Hospital de Día de VIH. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona.
<b>Pepa Galindo.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia	<b>Alberto Martín Pérez.</b> Sexólogo. Asociación Alaira. Madrid.
<b>Ana Mariño.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. La Coruña.	<b>Eloy Muñoz.</b> Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
<b>Ramón Morillo.</b> Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Valme. Sevilla	<b>Carmen Ricart.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia
<b>Julian Olalla .</b> Médico especialista en Medicina Interna. Unidad de Infección VIH. Hospital Costa del Sol. Marbella.	<b>Sergio Serrano.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. Madrid
<b>Talía Sainz.</b> Médico especialista en Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid	<b>José Verdejo.</b> Médico especialista en Medicina Interna. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid.
<b>Montse Tuset.</b> Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Clinic. Barcelona	

## REVISORES

**Jose Antonio López Trigo.** Médico especialista en Geriatria. Área de accesibilidad universal. Ayuntamiento de Málaga.

**Celia Miralles.** Médico especialista en Medicina Interna. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro. Vigo.

**Santiago Moreno.** Médico especialista en Microbiología Clínica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

La Secretaría del Plan Nacional sobre el sida y la Junta Directiva de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología agradecen las aportaciones y opiniones de Belen Boix, Isabel Luque, Emely García, Aurora Limia y Eva M<sup>a</sup> González Domínguez.

## INDICE

1. Introducción.
2. Definición de edad avanzada en la infección por el VIH. Fragilidad.
3. Epidemiología. Detección y cribaje. Retraso diagnóstico.
4. Inmunidad y envejecimiento. Inicio del TAR.
5. Tratamiento antirretroviral. Respuesta al tratamiento.
6. Diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades (cardiovasculares, renales, óseas, neurocognitivas).
7. Polifarmacia, toxicidad por el TAR e interacciones farmacológicas.
8. Inmunización (vacunas).
9. Salud sexual. Menopausia.
10. Calidad de vida.

## ABREVIATURAS

ABC: abacavir

Ac: anticuerpos

ATV/r: atazanavir potenciado con ritonavir

AUC: exposición a un fármaco (área de concentraciones plasmáticas frente al tiempo)

AZT: zidovudina

CDC: *Center Diseases Control*

CYP: citocromo P-450

dT/dTpa: tétanos-difteria-tos ferina

CVP: carga viral plasmática

DMO: densidad mineral ósea

DEXA: radioabsorciometría de doble energía

DRV: darunavir

DT: diagnóstico tardío

DTG: dolutegravir

EFV: efavirenz

EKG: electrocardiograma

ETV: etravirina

ERC: enfermedad renal crónica

EVTG-cb: Elvitegravir – cobicitat

FRAX, test online para la Evaluación de riesgo de fractura de la OMS.

FG: filtrado glomerular

FDE-5: fosfodiesterasa tipo 5

HIDES: *HIV Indicator Disease Across Europe Study*

HSH: hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IBP inhibidores de la bomba de protones

IMC: índice de masa corporal

IP: inhibidores de la proteasa del VIH

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos nucleósidos

ITIANN: inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos no nucleósidos

ITS: infección de transmisión sexual

LPV: lopinavir

LCR: Líquido céfalo raquídeo

MATE: *Multidrug And Toxic Compound Extrusion*

MVC: maraviroc

NVP: nevirapina

OAT: transportador de aniones orgánicos

OATP: polipéptido transportador de aniones orgánicos

OCT: transportador de cationes orgánicos

PEA: presentación con enfermedad avanzada

P-gp: glicoproteína-P

RAL: raltegravir

RCV: riesgo cardiovascular

RD: retraso diagnóstico

RIC: rango intercuartílico

RPV: rilpivirina

RTV ritonavir

SQV saquinavir

TAR: tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia

TDF: tenofovir

UDI: usuarios de drogas inyectables

UGT UDP-glucuroniltransferasa

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VPC-13: vacuna antineumocócica conjugada-13V

VPP-23: vacuna antineumocócica polisacárida-23V

VVZ: virus varicela zoster

## **1. INTRODUCCION**

### **1.1. Objetivos y alcance del documento**

La importancia del envejecimiento y su repercusión en los pacientes con infección por el VIH requiere de un estudio particularizado y de una colaboración muy estrecha entre diferentes especialistas debido a la aparición de múltiples comorbilidades que aumentan la complejidad de los pacientes y obligan a una actualización continuada.

El objetivo del presente documento es aportar información práctica desde el punto de vista asistencial, relativo a los principales cuadros y síndromes clínicos que se producen en los pacientes con infección por el VIH y con edad igual o mayor de los 50 años, con el fin de proporcionar estrategias de tratamiento adecuadas a cada paciente y servir de herramienta de consulta para todos los profesionales que atienden a pacientes con infección por el VIH y que pueden presentar o presentan alguna de las alteraciones recogidas en este documento.

El documento va dirigido a todos aquellos profesionales que trabajan en la práctica clínica en el ámbito del VIH.

Con el fin de evitar y/o minimizar los posibles conflictos de intereses, las personas que forman el panel de expertos han realizado una declaración formal de intereses.

### **1.2. Metodología**

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos compuesto por especialistas en medicina interna-enfermedades infecciosas, geriatría, psicología con experiencia en el ámbito del VIH, actuando tres miembros del panel como coordinadores. Cada miembro del panel ha aceptado participar de forma voluntaria y altruista.

Cada redactor realiza una revisión de la evidencia científica (última revisión noviembre de 2015) disponible de cada uno de los aspectos que se incluyen en el documento y, con ella, escribe su capítulo que es discutido y revisado por el revisor asignado. Una vez compilado el documento se remite a todos los miembros del panel para su discusión. Posteriormente, se realiza una reunión de consenso de todo el panel y se somete a la revisión externa exponiéndose durante un periodo de tiempo en la Web de las entidades promotoras para que los y las profesionales a los que va dirigido y cualquier persona interesada pueda sugerir matices o cambios decidiendo el panel "a posteriori" su inclusión o no.

Para la valoración de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se ha utilizado el sistema *GRADE (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations)* (Tabla 1)<sup>1-5</sup>.

Para la elaboración de los capítulos se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos y bibliotecas: *Pubmed, UpToDate, Web of Science, Cochrane, Medline mediante OVID y Embase* introduciendo los términos de búsqueda *HIV,AIDS, aging, HAART, elderly, older adults earlier diagnosis, delayed diagnosis, Late presenters, Late presentation, HIV testing, polypharmacy, quality of life, emotional status, psychological impact, CD4/CD8 ratio, senescencia, edad, retraso diagnóstico, TAR, VIH* incluyendo artículos hasta septiembre de 2015 y revisando comunicaciones presentadas en la *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)* entre los años 2013 y 2015.

Está prevista la actualización del presente documento con carácter bienal siendo cada uno de los autores responsable de realizar su capítulo.

**Tabla 1. Fuerza de las recomendaciones y calidad de evidencias según el sistema GRADE**

<b>Fuerza de recomendación y calidad de evidencia</b>	<b>Claridad de balance entre efectos deseables e indeseables</b>	<b>Calidad Metodológica de Apoyo a la Evidencia (ejemplos)</b>	<b>Implicaciones</b>
Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia	Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa	Evidencia consistente, procedente de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) bien realizados, o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Es improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en la estimación del efecto
Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia	Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa	Evidencia procedente de ECAs con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, problemas metodológicos, indirectos o imprecisos), o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.	La recomendación puede aplicarse a la mayoría de los pacientes en la mayoría de las circunstancias. Nuevas investigaciones (si se realizan) podrían modificar de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y podrían cambiar la estimación.

Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia	Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa	Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de estudios observacionales, ECAs con problemas serios o evidencia indirecta.	La recomendación podría cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que cambien la estimación.
Recomendación fuerte, Muy baja calidad de evidencia (aplicable muy raramente)	Los efectos deseables superan claramente a los indeseables, o viceversa	Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de observaciones clínicas no sistematizadas o evidencia muy indirecta	La recomendación podría cambiar cuando se disponga de evidencia de mayor calidad; cualquier estimación del efecto sobre, al menos, un evento crítico es incierta.
Recomendación débil, alta calidad de evidencia	Los efectos deseables son similares a los indeseables	Evidencia consistente, procedente de ECAs bien realizados, o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.	La mejor actitud puede variar dependiendo de las circunstancias del paciente o los valores sociales. Es improbable que nueva investigación cambie nuestra confianza en el efecto estimado.
Recomendación débil, moderada calidad de evidencia	Los efectos deseables son similares a los indeseables	Evidencia procedente de ECAs con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, problemas metodológicos, indirectos o imprecisos), o evidencia excepcionalmente fuerte de estudios observacionales sin sesgos.	Es probable que abordajes alternativos puedan ser mejores para determinados pacientes en algunas circunstancias. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y que cambien la estimación.
Recomendación débil, baja calidad de evidencia	Incertidumbre en la estimación de los efectos deseables, daños y consecuencias negativas; Los efectos deseables, daños y consecuencias negativas pueden estar equilibrados.	Evidencia para, al menos, un evento crítico, procedente de estudios observacionales, ECAs con problemas serios o evidencia indirecta.	Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. Es probable que nuevas investigaciones (si se realizan) modifiquen de forma importante nuestra confianza en la estimación del efecto, y es probable que



			cambien la estimación.
Recomendación débil, Muy baja calidad de evidencia	Mayor incertidumbre en la estimación de los efectos deseables, daños y consecuencias negativas; Los efectos deseables, daños y consecuencias negativas pueden o no estar equilibrados	Evidencia para al menos un evento crítico, procedente de observaciones clínicas no sistematizadas o evidencia muy indirecta	Otras alternativas podrían ser igualmente razonables. Cualquier estimación del efecto, al menos para un evento crítico, es muy incierta.

## Referencias

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049-51.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
3. Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; 337:744.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008; 336:1170-3.
5. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:383-94.

## 2. DEFINICIÓN DE EDAD AVANZADA EN LA INFECCIÓN POR VIH. FRAGILIDAD

En la población general se define persona mayor a aquella con 65 años o más, ya que esta edad cronológica estaba asociada hasta ahora con cambios laborales y sociales que marcaban una nueva etapa de la vida adulta. No se puede plantear la edad cronológica como un marcador absoluto de envejecimiento ya que el envejecimiento no es un hecho homogéneo<sup>1</sup>. Algunos individuos llegan a edades avanzadas de la vida en plenas facultades. Otros en cambio, padecen enfermedades y déficits que erosionan gravemente su funcionalidad y su calidad de vida o lo que es lo mismo, sujetos de la misma edad cronológica pueden diferir en el grado de preservación de sus funciones biológicas. Estas diferencias inter-individuales cuestionan la edad cronológica como índice fiable de vitalidad, rendimiento y longevidad.

Sin embargo, desde el punto de vista científico-práctico es necesario establecer puntos de corte que nos permitan estudiar distintos grupos poblacionales con

características similares entre sí y distintas a las de otros grupos como puede ser el de los pacientes mayores o de edad avanzada con infección por el VIH.

En los primeros años de la pandemia del VIH la tasa de mortalidad era tan devastadora que definir edad avanzada en este grupo no era relevante. Es en 1998, cuando los CDC publican por primera vez una revisión de los casos de infección por el VIH declarados en 1996 en pacientes con edad igual o superior a 50 años distinguiéndolos como grupo “especial”<sup>2</sup>. La elección de los 50 años o más como corte para definir edad avanzada en ese momento es arbitraria. A partir de entonces comienza la etapa de la supervivencia y la población con infección por el VIH empieza a envejecer, la edad de 50 años se adopta como punto de corte para definir los pacientes de edad avanzada en la mayoría de los estudios referidos a la infección por el VIH aunque no había suficiente evidencia científica que justificara ese punto de corte si bien estaba ampliamente demostrada una menor respuesta inmunológica con similar respuesta virológica en los pacientes con edad mayor o igual a 50 años comparándolos con grupos más jóvenes en la mayoría de los estudios, aunque no en todos.

En 2012 un grupo español Blanco JR y colaboradores<sup>3</sup>, realizó un estudio con el objetivo de establecer el punto de corte definitorio de edad avanzada en la población con infección por el VIH basándose en la respuesta inmunoviológica al tratamiento. En este estudio, los pacientes se estratificaron en grupos de edad y se observó que la edad de 50 años o más en los pacientes con infección por el VIH era una variable determinante en la respuesta inmunológica al tratamiento y en la supervivencia, por lo que sugieren esta edad como definitoria de edad avanzada en la población con infección por el VIH. Cada vez existen mayores evidencias en la literatura científica que sugieren que la población con infección por el VIH experimenta cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento en la población anciana sin infección. Se explica detalladamente en un capítulo posterior, pero estos cambios inmunológicos se producen fundamentalmente como consecuencia de un estado basal de activación inmune e inflamación persistente que de forma gradual llevan al envejecimiento del sistema inmune de forma precoz, lo que se llama “inmunosenescencia”<sup>4</sup>. Este envejecimiento se manifiesta en los distintos órganos y sistemas de la población con infección por el VIH con 10 años de antelación con respecto a como ocurre en la población sin infección<sup>5</sup>.

La evidencia del envejecimiento precoz del sistema inmune asociado a la infección por el VIH avala el aceptar – hoy por hoy - como edad de corte para definir edad avanzada en este grupo poblacional la edad de 50 años que marca el comienzo del declinar en la respuesta inmunológica al tratamiento. La población con infección por el VIH con edad  $\geq$  65 años es población muy envejecida<sup>6</sup>.

No obstante, parece lógico pensar que en los próximos años, el punto de corte establecido actualmente en los 50 años, se podría aumentar en base a las características de la población con infección por el VIH que está recibiendo tratamiento y a la respuesta terapéutica.

Como conclusión hablaremos de “edad avanzada” cuando nos refiramos a pacientes con el VIH con edad igual o mayor a 50 años. Hablaremos de “paciente mayor”, cuando nos refiramos a pacientes con el VIH con edad igual o mayor a 65 años.

### **Fragilidad**

Todos envejecemos pero no lo hacemos de la misma manera. Esta es la razón por la que cada vez adquiere más relevancia medir la carga de enfermedad con una medida no sólo de cantidad sino de calidad de años de vida, los *QALYs* (*quality-adjusted life year*). Interesa vivir muchos años pero años libres de discapacidad. La fragilidad puede preceder en años al desarrollo de discapacidad y es el principal factor de riesgo de discapacidad no catastrófica en personas mayores. Ahí radica su importancia: antecede a la discapacidad y es un estado que se puede revertir<sup>7</sup>.

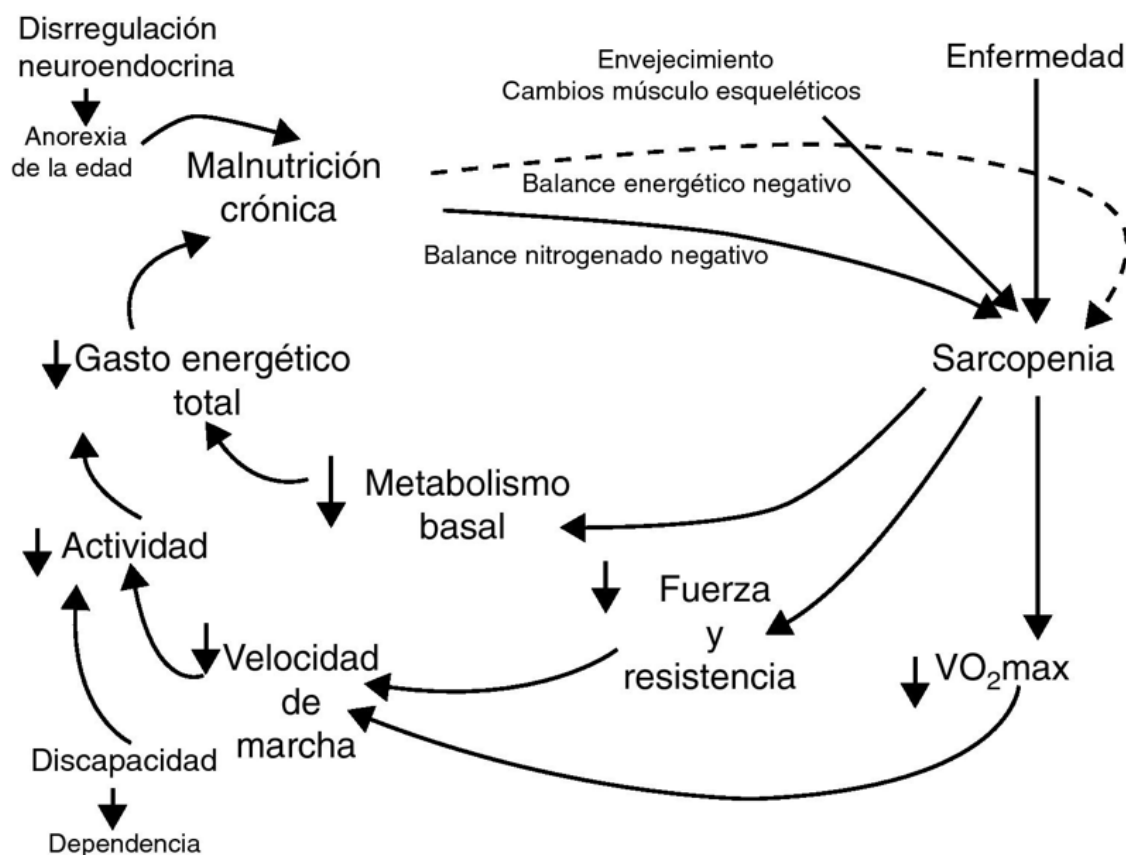
En la actualidad existe un acuerdo científico al afirmar que el núcleo de la fragilidad es un incremento de la vulnerabilidad al estrés producido por una alteración en múltiples e interrelacionados sistemas, que conduce a una disminución en la reserva homeostática y de la capacidad de adaptación del organismo, lo que predispone a eventos adversos de salud<sup>7-8</sup>. Dicho de otro modo, el riesgo variable de tener un “peor estado de salud” a la misma edad se conoce como fragilidad<sup>9</sup>.

Inicialmente la fragilidad ha sido descrita y validada en estudios epidemiológicos<sup>10,11</sup>. El marco fisiopatológico más aceptado actualmente que explica la fragilidad y sus consecuencias es el propuesto por Linda Fried y su equipo<sup>10</sup>. Se trata de un ciclo clínico “vicioso” de desregulación de energía del que se desprende un fenotipo de fragilidad y que se describe en la Figura 1.

El fenotipo de fragilidad identifica cinco dimensiones: debilidad, baja resistencia al esfuerzo, lentitud, baja actividad física, y pérdida de peso, y las hace operativas en cinco criterios. Los sujetos frágiles son aquellos que cumplen tres o más criterios, los prefrágiles los que cumplen uno o dos criterios y los sujetos no frágiles o robustos los que no cumplen ninguno. El síndrome tiene un alto impacto en la población, con una prevalencia de sujetos frágiles del 7% entre los mayores de 65 años y de prefrágiles del 47%. También ponen de manifiesto una clara relación de la fragilidad con la edad y además muestran que ser frágil es un buen predictor de eventos adversos en salud:

hospitalización, caídas, discapacidad, disminución de la movilidad, y mortalidad a corto y medio plazo<sup>9</sup>.

**Figura 1. Ciclo de la Fragilidad**



Desde hace unos años se ha hecho necesario expandir el concepto de fragilidad a la práctica clínica por sus relevantes implicaciones: detectar fragilidad supone detectar pacientes “aparentemente sanos” pero en riesgo de eventos adversos de salud sobre los que se debería intervenir precozmente adelantándose en ocasiones a la enfermedad y sin duda siempre a la discapacidad.

Este interés también se ha trasladado a la población con infección por el VIH. Es un hecho que este grupo poblacional envejece y además lo hace anticipadamente. La fragilidad se asocia positivamente con los marcadores de enfermedad y vulnerabilidad en la infección por el VIH incluyendo el nadir de CD4, la situación inmunológica actual, la presencia de CVP detectable y la duración de la infección por el VIH<sup>12</sup>. En los últimos años han ido emergiendo datos relacionados con la fragilidad en distintas cohortes o

estudios clínicos, la mayoría de ellos basados en el fenotipo de fragilidad. No hay hasta el momento estudios publicados que hayan evaluado el índice de fragilidad de acumulación de déficits en la población con infección por el VIH.

Gran parte de lo publicado hasta el momento se ha obtenido a partir de estudios de cohortes ya en seguimiento como el *Multicenter AIDS Cohort Study (MACS)*<sup>13-15</sup>. Esta cohorte incluye desde 1994, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, mayores de 18 años, VIH negativos y VIH positivos incluidos en la cohorte de seguimiento desde 1994. Incluyen 1046 pacientes. Para definir fragilidad hacen una aproximación de 4 de los 5 criterios de Fried y lo denominan fenotipo-like ya que en su día no se midieron esos criterios y el análisis es retrospectivo<sup>10</sup>. La prevalencia del fenotipo-like de fragilidad fue mayor en los pacientes con infección por el VIH que en la población con el VIH negativo tras ajustar por edad, educación y raza. La prevalencia del fenotipo-like de fragilidad en esta cohorte aumentó de modo no lineal con la edad y la duración de la infección por el VIH siendo en pacientes con infección por el VIH con una duración del tratamiento menor a 4 años similar a la de la población no VIH con edad mayor a 65 años demostrando así la asociación entre infección por el VIH y desarrollo precoz del fenotipo-like de fragilidad.

Otra cohorte de pacientes con infección por el VIH en la que se está estudiado la fragilidad es la *Veterans Ageing Cohort Study (VACS)*<sup>16</sup>. Este grupo propone el índice de VACS como un índice de riesgo de fragilidad. Este índice fue originalmente desarrollado para valorar el estado de salud y predecir mortalidad en pacientes con infección por el VIH e incluye la edad y la raza. Se asocia con múltiples problemas de salud frecuentes en el envejecimiento y comunes con la fragilidad: inflamación (IL-6, D-dímero, sCD14), debilidad muscular distal, fracturas por fragilidad, deterioro cognitivo, mortalidad por enfermedad coronaria y otras causas de muerte si bien, el hecho de que incluya la edad no es concordante con la propia esencia de la fragilidad que es un estado inherentemente asociado al envejecimiento.

La variabilidad en la metodología utilizada, el uso de diferentes escalas con fenotipos de fragilidad adaptados, el estudio en subgrupos poblacionales muy específicos limita la posibilidad de comparar datos entre estudios y de sacar conclusiones<sup>17</sup>.

No hay consenso en el modo de identificar la fragilidad de manera sistemática en la población con infección por el VIH, lo cual no es de extrañar pues no lo hay tampoco en la población general. Lo importante es que sea una herramienta que sirva para detectar de forma precoz aquellos pacientes que precisan un seguimiento más estrecho o

intervenciones específicas como una valoración geriátrica global exhaustiva por estar en riesgo de presentar eventos adversos de salud.

Es preciso buscar el fenotipo de fragilidad específico para los pacientes con infección por el VIH pues es probable que se componga de algunos elementos clínicos o de biomarcadores diferentes a los que componen el fenotipo de fragilidad para la población general sin infección por el VIH, todavía también incompleto. Sólo entonces, estaremos en condiciones de diseñar herramientas de detección de fragilidad que nos permitan estratificar riesgos y diseñar intervenciones que puedan ser eficaces para revertir la fragilidad evitando así la discapacidad con las consecuencias que esto implica en términos de salud, costes y calidad de vida, no sólo para el paciente sino para todo el Sistema de Salud.

### **Recomendaciones**

1. *Actualmente, se recomienda considerar 50 años o más, la edad de corte aceptada para definir edad avanzada en la población con infección por el VIH. Por encima de 65 años de edad se considerará el término “paciente mayor”. **Recomendación fuerte baja calidad de evidencia.***
2. *Se recomienda detectar la condición de fragilidad en la población con infección por el VIH pues precede en años al desarrollo de discapacidad y es su principal factor de riesgo de discapacidad en personas mayores. **Recomendación fuerte baja calidad de evidencia.***

### **Referencias**

1. 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:e12.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). AIDS among persons aged > or = 50 years United States, 1991-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998; 47:21-7.
3. 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 Research and Human Retroviruses* 2012; 28:800-6.
4. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010; 7:4-10.
5. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6.
6. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, López-B. 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: 820-4.
7. Rodríguez-Mañas L, Fried L. Frailty in the clinical scenario. *Lancet* 2015; 385:e7-9.
8. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age and ageing* 1997; 26:315-8.

9. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381:752–62.
10. Fried L, Tangen C, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:146–56.
11. Mitnitski A, Song X, Rockwood K. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation. *Biogerontology* 2013; 14:709–717
12. Brothers TD, Kirkland S, Guaraldi G, Falutz J, Theou O, Johnston BL, et al. Frailty in people aging with human immunodeficiency virus (HIV) infection. *J Infect Dis* 2014; 210:1170-9.
13. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. *Multicenter AIDS Cohort Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:1279-86.
14. 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. *Multicenter AIDS Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50:299-306.
15. 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; 66:1030-8.
16. Womack JA, Goulet JL, Gibert C, Brandt CA, Skanderson M, Gulanski B, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1498–1504.
17. Brothers T, Rockwood K. Biologic aging, frailty, and age-related disease in chronic HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2014, 9:412–8.

### **3. EPIDEMIOLOGÍA. DETECCIÓN Y CRIBAJE. RETRASO DIAGNÓSTICO.**

#### **3.1. SITUACION ACTUAL DE LA EPIDEMIA EN POBLACION CON EL VIH Y CON EDAD ≥50 AÑOS**

El envejecimiento de la población con infección por el VIH a nivel mundial es una de las características demográficas más significativas de esta época. Hay un número creciente de personas mayores de 50 años con el VIH en el mundo actual<sup>1</sup> sobre todo en los países de ingresos bajos y medianos donde hay pocas estrategias que estén atendiendo esta faceta de la epidemia.

Este crecimiento demográfico va a implicar la intervención de otros servicios de salud que cubran las necesidades de este grupo de población que a menudo son infravaloradas.

Según datos de ONUSIDA, se estima que en todo el mundo 3,6 [3,2-3,9] millones de personas de ≥50 años de edad con infección por el VIH, constituyendo un grupo de población que ha aumentado en todas las regiones, aunque a ritmos diferentes<sup>1</sup>.

Desde el inicio de la epidemia hay que destacar este aumento de la población mayor de 50 años en países con ingresos bajos y medianos que actualmente supone el 10% de la población adulta con infección por el VIH.



En los países de ingresos altos, se estima que el 30% de todos los adultos con el VIH tiene  $\geq 50$  años<sup>1</sup>.

En los Estados Unidos de Norteamérica, en el período 2000-2010, la proporción de pacientes con el VIH que tenían  $\geq 50$  años aumentó del 19% al 35%<sup>2</sup> y es probable que en el año 2020 más del 50% de las personas con el VIH sean mayores de 50 años<sup>3</sup>. Por otro lado, ha habido un discreto aumento de los nuevos diagnósticos en este colectivo siendo en el año 2013 de un 27%<sup>4</sup>.

En Europa las cohortes también van envejeciendo. Datos de la cohorte Suiza muestran que en el año 2012 aproximadamente un 25% de la población con el VIH tenía  $\geq 50$  años<sup>5</sup>. La incidencia en este grupo de población se mantiene estable si bien con un ligero descenso en Europa occidental (del 18% en el año 2006 al 16% de los nuevos diagnósticos en 2010)<sup>6</sup>. La misma tendencia se observa en España, con un 13% en el año 2006 y un 11'6% de los nuevos diagnósticos en pacientes mayores realizados en el periodo 2008-2013<sup>7</sup>. El porcentaje de casos de SIDA notificados al Registro Nacional de sida cuya edad al diagnóstico era de 50 años o más, aumentó desde el 3,2% en 1986 hasta el 28,1% en 2013. En el periodo 2008-2013, el porcentaje de personas fallecidas por VIH con 50 años o más ascendió del 12,8% al 44%<sup>7</sup>.

### **Causas del “envejecimiento” de la epidemia del VIH**

El aumento del número de personas de 50 años o mayores se debe en gran medida a estos factores:

- 1- Al éxito del TAR, que prolonga la vida de quienes presentan infección por el VIH. Con estos tratamientos la esperanza de vida de una persona con el VIH que alcanza y mantiene la supresión viral es ahora similar, que no igual, a la de una persona que no ha adquirido la infección por el VIH<sup>8</sup>.
- 2- La disminución de la incidencia del VIH entre los adultos más jóvenes, con lo que la carga de morbilidad se desplaza a edades más avanzadas.
- 3- La baja percepción de riesgo y el menor nivel de conocimiento sobre la infección por el VIH. Así, las personas de  $\geq 50$  años practican muchas de las conductas de riesgo que también se observan en personas más jóvenes<sup>9</sup>, un hecho que a menudo no se evalúa debidamente, y que por lo tanto se pasa por alto. Los datos de distintos países muestran que la mayoría de las personas de



50 años o más con múltiples parejas no usan preservativos por considerarlo un método anticonceptivo más que de prevención.

- 4- Los cambios biológicos se encuentran entre los factores que también pueden poner a las mujeres sexualmente activas de  $\geq 50$  años en un mayor riesgo de contraer el VIH. Por ejemplo, después de la menopausia la pared vaginal se vuelve más delgada, lo que incrementa las posibilidades de sufrir lesiones y desgarros, y con ello el riesgo de transmisión del VIH durante las relaciones sexuales<sup>10</sup>.

### **¿Qué supone el diagnóstico de Infección por el VIH en una persona con edad igual o mayor a 50 años?**

- 1- Mayor mortalidad a corto-medio plazo. Los análisis de la historia natural de la enfermedad previo a la era TAR en la cohorte CASCADE con más de 13.000 pacientes y con fechas conocidas de seroconversión del VIH demostraron que por cada 10 años de aumento de la edad, hubo un 32% más de riesgo de desarrollar el sida y un 47% más de riesgo de muerte. Estos aumentos fueron independientes del recuento de células CD4+ y de la CVP del VIH<sup>11</sup>.
- 2- Presentación en el momento del diagnóstico con cifras de CD4+ más bajas<sup>12</sup>, mayor CVP del VIH<sup>13</sup> y peor recuperación inmunológica como consecuencia del importante retraso diagnóstico que sufre este grupo poblacional.

### **Implicaciones clínicas de este aumento de población con el VIH de mayor edad**

- Mayor prevalencia de comorbilidades y por tanto de consumo de fármacos<sup>14</sup>.
- Aumento de la frecuencia de síndromes geriátricos, En un estudio transversal en personas con infección por el VIH de la cohorte SCOPE (EEUU) de  $\geq 50$  años se objetivó que una amplia mayoría (86%) tenían como mínimo 1 síndrome geriátrico mientras que un 54% tenía  $\geq 2$ . Los participantes del estudio tenían la carga viral indetectable como mínimo durante los últimos tres años.

#### **En definitiva:**

- Las personas de  $\geq 50$  años constituyen una parte cada vez más importante de la epidemia del VIH.
- Son muchas las implicaciones que el diagnóstico de la infección tiene en este grupo de población: el estigma relacionado tanto con el VIH como con la edad, la

asociación entre la infección por el VIH y las enfermedades asociadas al envejecimiento, y el retraso en el diagnóstico.

- Se necesita nuevas respuestas en la atención integral de estos pacientes con programas de educación sexual específicos dirigidos a personas mayores, medidas dirigidas a evitar el retraso diagnóstico, favorecer los programas de cribado del cáncer y otras comorbilidades, y adecuar el tratamiento antirretroviral a la polifarmacia.

### **3.2. DETECCIÓN Y CRIBAJE. RETRASO DIAGNÓSTICO.**

El retraso diagnóstico (RD) de la infección por el VIH no solo tiene importantes repercusiones sobre el individuo con el VIH, sino que además implica graves consecuencias en salud pública. Sin embargo, y 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 en un número importante de casos, especialmente en pacientes con edad avanzada

Se ha propuesto el límite de 350 linfocitos CD4+/ $\mu$ l para definir 'diagnóstico tardío' (DT) y el de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l para definir 'presentación con enfermedad avanzada' (PEA)<sup>15</sup>.

Tal y como se ha mencionado previamente el RD continúa detectándose con elevada frecuencia. En los países de la Unión Europea<sup>16</sup>, el DT (CD4+<350/ $\mu$ l) y la PEA (CD4+<200/ $\mu$ l) alcanzaron cifras del 47% y 27,1%, respectivamente, en 2013. En España<sup>7</sup>, en el mismo año, el DT estuvo presente en el 46,6% de los pacientes y la PEA en el 27,3% con una mediana de linfocitos CD4+ al diagnóstico de 378/ $\mu$ l (RIC 181-571). Por tanto, en España presentamos valores de RD muy similares a los observados en los países europeos de nuestro entorno

El RD tiene consecuencias negativas individuales sobre el propio paciente, consecuencias a nivel colectivo como problema de salud pública, y consecuencias a nivel económico<sup>17</sup>. Estas consecuencias son especialmente más evidentes en los pacientes de edad avanzada, tal y como se hace referencia en otros puntos del documento. Como problema de salud pública, se sabe que las personas con el VIH que desconocen su estado de infección transmiten el virus con una tasa 3,5 veces mayor en relación con los pacientes

que sí conocen su estado de infección<sup>18</sup>. Por último, el RD genera un coste económico adicional. En la tabla 2 se exponen las consecuencias del RD.

**Tabla 2. Consecuencias del retraso diagnóstico**

<p>A nivel individual</p> <p>Consecuencias negativas sobre el propio paciente</p>	<p>Incremento de morbimortalidad</p> <p>Peor tolerancia a algunos fármacos antirretrovirales</p> <p>Peor respuesta inmunológica al tratamiento antirretroviral</p>
<p>A nivel colectivo</p> <p>Consecuencia negativas sobre la expansión de la epidemia</p>	<p>Los pacientes con el VIH que desconocen su estatus transmiten la infección más fácilmente en comparación con aquellos que conocen su estatus de infección.</p>
<p>A nivel económico</p>	<p>Incremento del coste en el manejo de los pacientes.</p> <p>Incremento del coste debido al aumento en la prevalencia de pacientes (como consecuencia negativa en la expansión de la epidemia)</p>

El RD se relaciona con diversas variables epidemiológicas tales como el comportamiento de riesgo, el país de procedencia, el nivel cultural y la edad. Con relación al sexo se han comunicado datos contradictorios<sup>19,20-22</sup>. La relación entre el RD y la edad es incuestionable y en todos los estudios publicados se pone de relieve que a mayor edad, mayor porcentaje tanto de DT como de PEA. En España, en 2013<sup>7</sup>, el DT fue de un 30% en pacientes de 20 a 24 años, aumentando hasta un 66,2% en los mayores de 49 años. Este fenómeno se debe a una menor percepción de posible infección en los propios pacientes y en el personal sanitario que los atiende.

### **Recomendaciones para evitar el retraso diagnóstico**

Recientemente el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) ha editado una de 'Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario'<sup>23</sup> dirigida al personal sanitario con el fin de facilitar información y apoyo para la realización de la prueba serológica frente al VIH. En este documento ('VIH y edad avanzada') se mantienen las recomendaciones citadas<sup>23</sup> con algunas modificaciones consensuadas por los panelistas participantes en estas directrices. En las recomendaciones del MSSSI se consideran tres escenarios en los que la prueba frente al VIH debe indicarse:

- Indicación por la presencia de criterios clínicos

- Indicación rutinaria
- Indicación dirigida

En el caso de pacientes que presenten patologías o síntomas/signos clínicos compatibles con la presencia de infección por el VIH o con exposiciones de riesgo existe la indicación médica de realizar una serología frente al VIH. Estas situaciones se recogen en las tablas 3 a 6. Estas tablas se han tomado del proyecto *HIV Indicator Disease across Europe Study (HIDES)* (resultado de la iniciativa '*HIV in Europe*')<sup>24</sup> que incluyen enfermedades asociadas a una mayor probabilidad de padecer infección por el VIH y enfermedades en las que resulta necesario conocer la presencia o no de infección por el VIH para realizar un correcto manejo de las mismas. Así mismo, debe realizarse una serología en los casos de sospecha de infección aguda por el VIH. A todos los cuadros clínicos recogidos en las tablas 3 a 6 cabría sumar cualquier patología que a criterio médico requiera la realización de una serología frente al VIH: aftosis severa y recurrente, onicomycosis, *molluscum contagiosum*, hipertransaminemia, etc.

**Tabla 3. Enfermedades asociadas a una prevalencia de infección por VIH no diagnosticada >0,1%**

- Infección de transmisión sexual
- Linfoma
- Cáncer/displasia anal
- Displasia cervical
- Herpes zóster
- Hepatitis B o C (aguda o crónica)
- Síndrome mononucleósico
- Trombocitopenia o leucocitopenia idiopática que dure más de 4 semanas
- Dermatitis seborreica / exantema
- Enfermedad neumocócica invasiva
- Fiebre sin causa aparente
- Candidemia
- Leishmaniasis visceral

Adaptado de *HIV in Europe, Grupo HIDES*. Enfermedades indicadoras de infección por VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios. 2013<sup>24</sup>

**Tabla 4. Enfermedades posiblemente asociadas a una prevalencia de infección por VIH no diagnosticada >0,1%**

- Cáncer de pulmón

- Meningitis linfocítica
- Leucoplasia vellosa oral
- Psoriasis grave o atípica
- Síndrome de Guillain-Barré
- Mononeuritis
- Demencia subcortical
- Enfermedad del tipo esclerosis múltiple
- Neuropatía periférica
- Pérdida de peso injustificada
- Linfadenopatía idiopática
- Candidiasis bucal idiopática
- Diarrea crónica idiopática
- Insuficiencia renal crónica idiopática
- Hepatitis A
- Neumonía de adquisición comunitaria
- Candidiasis

Adaptado de *HIV in Europe, Grupo HIDES*. Enfermedades indicadoras de infección por VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios. 2013<sup>24</sup>

**Tabla 5. Condiciones en las que es necesario conocer la presencia de infección por VIH con independencia de la prevalencia de la misma**

- Enfermedades que requieren tratamiento inmunosupresor agresivo
  - Cáncer
  - Trasplante
  - Enfermedad autoinmune tratada con terapia inmunosupresora
- Lesión cerebral primaria ocupante de espacio
- Púrpura trombocitopénica idiopática

Adaptado de *HIV in Europe, Grupo HIDES*. Enfermedades indicadoras de infección por VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios. 2013<sup>24</sup>

**Tabla 6. Enfermedades definatorias de sida**

- Candidiasis esofágica
- Candidiasis bronquial, traqueal y/o pulmonar
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Criptococosis extrapulmonar
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

- Criptosporidiosis intestinal (>1 mes de duración)
- Isosporiasis intestinal (>1 mes de duración)
- Toxoplasmosis cerebral
- Enfermedad por citomegalovirus (excluyendo afectación de hígado, bazo o ganglios)
- Retinitis por citomegalovirus
- Enfermedad por virus herpes simple: úlceras mucocutáneas (>1 mes de duración); afectación bronquial, neumonitis, esofagitis
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Septicemia recurrente por *Salmonella*
- *Mycobacterium avium complex* o *Mycobacterium kansasii* (diseminada o extrapulmonar)
- *Mycobacterium*, otras especies o especies sin identificar (diseminado o extrapulmonar)
- *Mycobacterium tuberculosis* (extrapulmonar o pulmonar)
- Neumonía recurrente
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma inmunoblástico o equivalentes
- Linfoma de Burkitt o equivalentes
- Linfoma cerebral primario
- Cáncer cervical invasivo

Adaptado de *HIV in Europe, Grupo HIDES*. Enfermedades indicadoras de infección por VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios. 2013<sup>24</sup>

En el caso de atender a población sin síntomas/signos se considerarán la recomendación/indicación rutinaria y dirigida.

En lo relativo a la recomendación/indicación rutinaria la 'Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario'<sup>23</sup> establece los ámbitos en los que la prueba debe ser realizada y que se exponen a continuación con modificaciones adaptadas a estas directrices<sup>25,26</sup>:

- Población general. En personas que cumplan los tres siguientes criterios:
  - Ser sexualmente activas y estar entre los 20-65 años.
  - Que tengan indicación de una extracción de sangre por cualquier motivo.
  - Que residan en provincias con tasas de prevalencia de infección por el VIH no diagnosticada  $\geq 0,1\%$ .

- Internos en instituciones penitenciarias.
- Individuos institucionalizados a tiempo completo o parcial en centros con alta prevalencia de infección por el VIH.

En lo relativo a la recomendación/indicación dirigida la serología frente al VIH debe realizarse a todos los individuos que tengan exposiciones de riesgo (sexuales [homo o heterosexuales], ocupacionales, accidentales, uso de drogas por vía parenteral) y a sus parejas, parejas de pacientes con el VIH y personas que ejercen la prostitución. La edad no debe constituir un límite para excluir a ningún individuo de estas indicaciones de serología dirigida. Las personas que mantengan riesgo continuado, así como sus parejas, deberían repetirse la prueba anualmente. Por otra parte, las personas procedentes de países de alta prevalencia (>1%) (Consultar Guía MSSSI<sup>22</sup>) y sus parejas sexuales deben ser incluidos en este grupo de recomendación/indicación dirigida.

En general, la aplicación de las directrices de la ‘Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario’<sup>22</sup> serán similares a las que deben aplicarse a la población de  $\geq 50$  años de edad, con las puntualizaciones que ya se han hecho en el texto.

La publicación de esta ‘Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario’<sup>23</sup> no anula la realización de todas las acciones necesarias fuera del ámbito sanitario para conseguir un diagnóstico más precoz en la población general, y de forma particular en la de  $\geq 50$  años.

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda la realización de una serología frente al VIH a todo adulto de hasta 65 años de edad sexualmente activo, al que se vaya a realizar una extracción sanguínea por cualquier motivo y que resida en provincias con elevada prevalencia de infección por el VIH (tasa de prevalencia de infección por el VIH no diagnosticada  $\geq 0,1\%$ ). **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia***
2. *Se realizará una serología frente al VIH a todos los pacientes procedentes de países con elevada prevalencia de infección por el VIH con independencia de la edad. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia***

3. Se realizará una serología frente al VIH a todos los pacientes con exposiciones de riesgo, repitiéndose anualmente mientras se mantengan las prácticas de riesgo con independencia de la edad. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**
4. Se recomienda la realización de una serología frente al VIH a todo adulto con síntomas compatibles con infección por el VIH con independencia de la edad. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**

## Referencias

1. HIV and aging. A special supplement to the UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 2013. Disponible en: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/20131101\\_JC2563\\_hiv-and-aging\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2013/20131101_JC2563_hiv-and-aging_en.pdf) (Acceso el 3 de Julio de 2014).
2. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2011; 23. February 2013. Disponible en: [http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics\\_2011\\_HIV\\_Surveillance\\_Report\\_vol\\_23.pdf#Page=84](http://www.cdc.gov/hiv/pdf/statistics_2011_HIV_Surveillance_Report_vol_23.pdf#Page=84). (Acceso el 20 de Febrero de 2014).
3. Brooks JT, Buchacz K, Gebo KA, Mermin J. HIV infection and older Americans: the public health perspective. *Am J Public Health*. 2012; 102:1516-26.
4. Diagnoses of HIV Infection in the United States and Dependent Areas, 2013. *HIV Surveillance Report, 2013; vol. 25*. Disponible en: [http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/2013/surveillance\\_report\\_vol\\_25.html](http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/2013/surveillance_report_vol_25.html)
5. Swiss HIV Cohort 2014. Disponible en: <http://www.shcs.ch/33-graph-shcs> (Acceso el 25 de Septiembre de 2014)
6. Lazarus JV, Nielsen KK. HIV and people over 50 years old in Europe. *HIV Med*. 2010; 11:479-81.
7. Vigilancia epidemiológica del Sida en España. Registro Nacional de casos de Sida. Actualización 30 de Junio de 2014. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Informe\\_VIH\\_SIDA\\_2014.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Informe_VIH_SIDA_2014.pdf) (Acceso el 14 de diciembre de 2014).
8. Nakagawa F, May M, Phillips A. Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26:17–25.
9. Poynten IM, Templeton DJ, Grulich AE. Sexually transmissible infections in aging HIV populations. *Sex Health*. 2011; 8:508–11.
10. Drew O, Sherrard J. Sexually transmitted infections in the older woman. *Menopause Int*. 2008; 14:134–5.
11. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000; 355:1131-7.
12. CASCADE Collaboration. Differences in CD4 cell counts at seroconversion and decline among 5739 HIV-1-infected individuals with well-estimated dates of seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 34:76-83.
13. Touloumi G, Pantazis N, Babiker AG, Walker SA, Katsarou O, Karafoulidou A, et al. Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates. *AIDS*. 2004; 18:1697-705.
14. Miller CJ, Baker JV, Bormann AM, Erlandson KM, Huppler Hullsiek K, et al. Adjudicated morbidity and Mortality Outcomes by Age among Individuals with HIV Infection on Suppressive Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2014; 9:e95061.



15. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011; 12:61-4.
16. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2013. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/hiv-aids-surveillance-report-Europe-2013.pdf>
17. Moreno S, Mocroft A, d'Arminio Monforte A. Medical and Societal consequences of late presentation. *Antiviral Therapy* 2010; 15 (Suppl 1): 9-15
18. 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; 20:1447-50
19. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, Miró JM, Viciano P, Tural C, Saumoy M, et al. CoRIS. Delayed diagnosis of HIV infection in a Multicenter Cohort: Prevalence, risk, factors, response to HAART and impact on mortality. *Curr HIV Res.* 2009; 7:224-230
20. Vives V, Carnicer-Pont D, García de Olalla P, Camps N, Esteve A, Casabona J and the HIV and STI Surveillance Group. Factors associated with late presentation of HIV infection in Catalonia, Spain. *Int J STD AIDS.* 2012; 23: 475-80.
21. Oliva J, Galindo S, Vives N, Arrillaga A, Izquierdo A, Nicolau A, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:583-9.
22. Cevallos C, Verdejo J, Martínez S, Izarra C. Retraso diagnóstico y enfermedad avanzada en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Madrid (2007-2011). *Rev Esp de Salud Pública* 2012; 85:37-47.
23. Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA\\_DX\\_VIH.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GUIA_DX_VIH.pdf) (Acceso el 9 de Agosto de 2014).
24. HIV in Europe. Grupo HIDES. Enfermedades indicadoras de infección por VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios. 2013. Disponible en: [http://www.retic-ris.net/Portals/0/Noticias%20raiz/130626\\_Guia\\_enfermedades\\_Indicadoras.pdf](http://www.retic-ris.net/Portals/0/Noticias%20raiz/130626_Guia_enfermedades_Indicadoras.pdf) (Acceso el 9 de Agosto de 2014).
25. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: US Preventive Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2013; 159:51-60.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Recommendations for HIV testing in adults, adolescents, and pregnant woman in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-17

#### 4. INMUNIDAD Y ENVEJECIMIENTO

El TAR ha alcanzado un éxito incuestionable en su objetivo de suprimir el control de la replicación virológica y restaurar la función inmune en pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, pese a alcanzar una correcta respuesta inmunoviroológica, de acuerdo a la mayor parte de los estudios, estos pacientes presentan un exceso de mortalidad<sup>1,2</sup>. La disminución de la esperanza de vida se debe en gran medida a un aumento en la incidencia de las denominadas complicaciones “no-SIDA”, entre las que se incluyen la enfermedad cardiovascular, renal, hepática, neoplasias y osteoporosis; todas ellas patologías asociadas al envejecimiento. Por este motivo, hoy por hoy se entiende que la infección por el VIH se relaciona con una alteración del proceso fisiológico del envejecimiento. Las causas de este exceso de

patologías son múltiples y no del todo conocidas. Probablemente, la mayor prevalencia de factores de riesgo (como el abuso de sustancias tóxicas), la toxicidad del TAR y la disfunción inmunológica crónica juegan un importante papel. En los últimos años, el envejecimiento del sistema inmunológico (o inmunosenescencia) ha atraído poderosamente la atención en el campo del VIH como un potencial factor que contribuye al exceso de complicaciones no-SIDA observado en los pacientes con el VIH. Sin embargo, a pesar de numerosas evidencias que correlacionan las alteraciones fenotípicas características de la inmunosenescencia con el exceso de complicaciones no-SIDA, todavía no se ha demostrado de forma definitiva que exista una relación causal.

#### **4.1. Bases inmunológicas de la inmunosenescencia en la población general**

Si bien es posible medir con relativa facilidad el grado de envejecimiento de los órganos sólidos a través de su remodelado, a nivel inmunológico la estimación del envejecimiento celular reviste mayor complejidad. El proceso natural de envejecimiento produce cambios en la estructura y función del sistema inmune que afectan tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa<sup>3,4</sup>. Las implicaciones de esta inmunosenescencia se reflejan en mayor susceptibilidad a infecciones, pérdida del efecto protector alcanzado con inmunizaciones previas, menor respuesta a nuevas inmunizaciones, deterioro de la vigilancia inmunológica frente al cáncer y aumento de fenómenos autoinmunes<sup>5</sup>.

Entre otros mecanismos, se ha propuesto que el timo puede estar jugando un papel determinante en el desarrollo de inmunosenescencia asociada a la infección por el VIH. Entre otras funciones, en el timo maduran los linfocitos T encargados de reponer el acervo periférico. Hacia el final de la pubertad, el timo involuciona morfológicamente, aunque es capaz de mantener su función hasta edades avanzadas de la vida. Llegados a un determinado punto, para compensar la disminución en la producción de linfocitos T, estas células sufren cambios sobre su capacidad proliferativa y su diferenciación. Como consecuencia, en los ancianos existe un predominio de linfocitos T de memoria terminalmente diferenciados (en lugar de linfocitos *naïve*) y una disminución de la diversidad del repertorio de sus receptores. Esta población de linfocitos T posee mayor vida media y se caracterizan por pérdida de potencial proliferativo, menor capacidad para responder a estímulos, y mayor producción de citocinas pro-inflamatorias<sup>6</sup>, lo que se conoce como “senescencia replicativa”. Esta situación de senescencia replicativa se ha descrito también en otras poblaciones celulares de estirpe no inmunológica tras mitosis repetidas, así como en

células cancerosas, y parece que constituye una situación final de proliferación y diferenciación celular que probablemente ofrece un mecanismo de protección frente a células disfuncionales. Tras alcanzarse cierto número de ciclos replicativos, la reducción de la actividad de la telomerasa y el acortamiento telomérico activarían el fenotipo celular de senescencia. Con los años, estas células se acumularían en órganos y tejidos, y contribuirían a su envejecimiento al favorecer la fibrosis, pérdida de arquitectura celular y disrupción del nicho de células madre, efectos mediados en gran medida por la mayor producción de mediadores inflamatorios por estas células senescentes. Cada vez más, las investigaciones sugieren que la inmunosenescencia contribuye al envejecimiento en la medida en que se asocia a un aumento en la liberación de mediadores inflamatorios. De hecho, el aumento de marcadores inflamatorios observado con la edad ha generado un modelo conceptual de envejecimiento según el cual nuestros mecanismos de defensa, necesarios durante la infancia y la vida adulta, se tornan deletéreos en los ancianos (*inflamm-aging*)<sup>7</sup>.

Otros rasgos característicos de la inmunosenescencia se describen en la tabla 7. La expansión de la población de linfocitos CD8<sup>+</sup> específicos frente a citomegalovirus (CMV) y la inversión del cociente CD4/CD8 (en general >1 a uno en sujetos jóvenes) son marcadores clásicos de inmunosenescencia. Notablemente, la inversión del cociente CD4/CD8 es probablemente el único marcador subrogado de inmunosenescencia accesible en la práctica clínica habitual y ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en los ancianos<sup>8</sup>.

**Tabla 7. Cambios inmunológicos asociados al envejecimiento, la infección por el VIH y efecto del TAR**

	Edad >70 años VIH negativo	Infección por VIH sin TAR	Infección por VIH en TAR prolongado (5-10 años)
Bajo cociente CD4/CD8 bajo	Sí	Sí	Sí (2/3 pacientes)
Bajo cociente linfocitos T naive/memoria	Sí	Sí	Sí (bajo nadir CD4)
Bajo potencial proliferativo de linfocitos T	Sí	Sí	Sí (bajo nadir CD4)
Expansión de linfocitos CD8 CMV-específicos	Sí	Sí	Sí
Expansión de linfocitos T CD8+CD28-	Sí	Sí	Sí
Expansión de linfocitos T CD57+	Sí	Sí	Controvertido
Aumento de IL-6	Sí	Sí	Probable
Aumento de linfocitos T activados	Incierto	Sí	Probable

<b>Función tímica reducida</b>	Sí	Sí	Controvertido
<b>Menor respuesta a vacunas</b>	Sí	Sí	Sí (bajo nadir CD4)
<b>Acortamiento de telómeros</b>	Sí	Sí (CD8)	Controvertido
<i>Adaptado de Deeks S. Annu Rev Med 2011; 62:141-55.</i>			

## 4.2. Efectos del VIH sobre la inmunosenescencia

La inmunosenescencia fisiológica parece acelerarse en presencia del VIH y aunque probablemente afecta a numerosos componentes del sistema inmune, su impacto parece ser mayor, o al menos ha sido más estudiado, sobre los linfocitos T. La carga antigénica que supone la replicación del VIH desencadena la activación del sistema inmune, que conduce a una cadena de diseminación viral (el VIH infecta a los linfocitos activados) y muerte celular. Paralelamente, el timo y otros componentes del sistema linfoide como la médula ósea se deterioran, con lo que se pierde la capacidad de reponer esas células maduras que han sido destruidas. Estos fenómenos ocurren independientemente de la edad del sujeto que se infecta por el VIH, e incluso en pacientes jóvenes, el sistema inmune tras la infección por el VIH se asemeja en muchos aspectos al de personas más de 40 años mayores<sup>9</sup>. Durante esta pérdida inexorable de función inmunológica, la replicación del VIH, junto a la de otras coinfecciones frecuentes como el VHC o el CMV, estimula la diferenciación y proliferación de las subpoblaciones linfocitarias, lo que conduce, en último lugar, a senescencia replicativa. Al igual de lo observado en sujetos ancianos, las células senescentes asociadas a la infección por el VIH muestran una pérdida de la expresión de CD28, una menor capacidad para proliferar, acortamiento de los telómeros, y una mayor producción de citocinas pro-inflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  (ver tabla 8). La presencia de estas células senescentes pro-inflamatorias acelera el estado de inmunosupresión, ya que además de implicar una mayor susceptibilidad frente a infecciones, promueve la diseminación del VIH.

Generalmente, el TAR condiciona una mejoría de todos los aspectos de la inmunidad, incluyendo aquéllos relacionados con la inmunosenescencia. Sin embargo, incluso tras TAR prolongado persiste aumento de linfocitos T CD28<sup>+</sup>, predominio de linfocitos T de memoria frente a *naïve* y disminución del cociente CD4/CD8, alteraciones que se exacerban con la edad y en presencia de coinfección por CMV. En la actualidad, se cree que la persistencia de estas secuelas inmunológicas a pesar del

TAR favorece, a través de la inflamación crónica, el desarrollo de complicaciones no-SIDA.

**Tabla 8. Significado de un bajo cociente CD4/CD8 en sujetos con VIH**

Población VIH+ estudiada	Asociación descrita
20 sujetos en TAR [17]	CD4/CD8 <0.8 predictor independiente del % de linfocitos T activados (CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> )
37 niños y adolescentes en TAR con transmisión por vía vertical [18]	Correlación negativa con el % de linfocitos activados y “exhaustos” (CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> CD38 <sup>+</sup> y CD8 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> PD-1 <sup>+</sup> )
47 sujetos naïve [19]	Correlación negativa con el % de linfocitos (CD38 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) y “exhaustos” (PD-1 <sup>+</sup> ) y con la recuperación de CD4 a los dos años de TAR
42 sujetos sin TAR y 53 en TAR [14]	Correlación negativa con el % de linfocitos T de memoria terminalmente diferenciados, senescentes (CD28 <sup>-</sup> ) y con respuestas específicas frente a CMV.
95 sujetos en TAR [14]	Correlación negativa con el % de linfocitos T activados (CD38 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ), senescentes (CD28 <sup>-</sup> ) y exhaustos (PD-1 <sup>+</sup> )
132 sujetos en TAR con >350 CD4/mm <sup>3</sup> [20]	CD4/CD8<1 predictor independiente de mayor aterosclerosis carotídea, rigidez arterial y función renal.
407 sujetos en TAR [21]	Predictor independiente de complicaciones no-SIDA graves y mortalidad.
192 sujetos en TAR [14]	Predictor independiente de complicaciones no-SIDA graves y mortalidad.
3.236 sujetos en TAR (Cohorte ICONA) [16]	CD4/CD8 <0.3 predictor independiente de complicaciones no-SIDA o mortalidad
20.464 sujetos en TAR (Cohorte ART-CC) [13]	CD4/CD8<0.5 predictor independiente de mortalidad por todas las causas

#### 4.3. La inmunosenescencia asociada al VIH y el riesgo de complicaciones clínicas

Las implicaciones clínicas de la inmunosenescencia fueron inicialmente descritas en Suecia a finales de la década de los 90, observándose en ancianos que un cociente CD4/CD8 bajo, un cociente de linfocitos *naïve*/memoria bajo, un acúmulo de linfocitos T CD28<sup>-</sup> y/o una reducción de la capacidad replicativa de los linfocitos T se asociaban a mayor mortalidad [8]. El número de estudios que sugieren que la inmunosenescencia en el VIH se asocia a complicaciones clínicas es cada vez mayor. Por ejemplo, el número de linfocitos T senescentes (CD28<sup>-</sup>) es predictor de pobre recuperación de linfocitos CD4<sup>10</sup>, mayor grado de aterosclerosis carotídea<sup>11</sup> y peor respuesta a inmunizaciones<sup>12</sup>.

Recientemente, se ha propuesto que la determinación del cociente CD4/CD8 puede permitir estimar de manera indirecta el grado de inmunosenescencia de los pacientes en TAR, lo que es de interés al tratarse de un marcador disponible en la práctica clínica habitual. En sujetos en TAR, se ha observado que los pacientes que normalizan el cociente CD4/CD8 (esto es, que alcanzan valores  $>1$ ) presentan un fenotipo de células T muy parecido al de sujetos sin infección por el VIH. Por el contrario, aquellos con cociente CD4/CD8 persistentemente bajo ( $<0,4-0,5$ ) muestran una inmunosenescencia muy marcada, así como mayor activación de la inmunidad innata. Se ha comprobado en al menos cuatro cohortes, incluyendo la cohorte multicéntrica ART-CC en Estados Unidos y Norteamérica, que este cociente predice, independientemente de los linfocitos CD4<sup>13</sup>, e incluso en pacientes con cifras de CD4 superiores a 500 CD4/mm<sup>3</sup>, la mortalidad por complicaciones no-SIDA<sup>14</sup>. Su poder predictivo viene determinado probablemente porque este cociente reúne información pronóstica tanto de los CD4, un marcador establecido de progresión clínica, como de los CD8, con un papel menos estudiado pero cuyo valor predictivo es mayor en sujetos con recuperación de CD4<sup>15</sup>.

Desde el punto de vista práctico, la única intervención que hasta el momento ha demostrado atenuar el grado de inmunosenescencia, reflejado por un cociente CD4/CD8 alterado, es el inicio precoz del TAR<sup>14,16</sup>. En la actualidad, se encuentran en marcha diversos estudios orientados a evaluar el efecto de diferentes terapias en la normalización de este cociente (incluyendo distintas pautas de TAR). Debido al riesgo aumentado de complicaciones clínicas que presentan los pacientes con un cociente CD4/CD8 bajo, éstos podrían beneficiarse de programas de seguimiento más estrecho, cribado de complicaciones no-SIDA más exhaustivo, así como de un control más agresivo de los factores de riesgo más prevalentes, como tabaquismo, hipertensión y diabetes.

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda la monitorización del cociente CD4/CD8. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
2. *Los pacientes con cociente CD4/CD8 ( $<0,3-0,5$ ) presentan mayor riesgo de complicaciones no-SIDA, SIDA y muerte, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, por lo que podrían beneficiarse de programas de seguimiento estrecho, despistaje precoz de complicaciones no-SIDA, así como de un control más agresivo de los factores de riesgo más prevalentes, como*



*tabaquismo, hipertensión y diabetes. Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

## Referencias

- 1 Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384:241–248.
- 2 Hernando V, Alejos B, Monge S, Berenguer J, Anta L, Vinuesa D, et al. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997--2010. *BMC Infect Dis* 2013; 13:382.
- 3 Liu WM, Nahar TER, Jacobi RHJ, Gijzen K, van Beek J, Hak E, et al. Impaired production of TNF- $\alpha$  by dendritic cells of older adults leads to a lower CD8+ T cell response against influenza. *Vaccine* 2012; 30:1659–66.
- 4 Herndler-Brandstetter D, Landgraf K, Tzankov A, Jenewein B, Brunauer R, Laschober GT, et al. The impact of aging on memory T cell phenotype and function in the human bone marrow. *J Leukoc Biol* 2012; 91:197–205.
- 5 Deeks SG, Verdin E, McCune JM. Immunosenescence and HIV. *Curr Opin Immunol* 2012; 24:501–6.
- 6 Akbar AN, Henson SM. Are senescence and exhaustion intertwined or unrelated processes that compromise immunity? *Nat Rev Immunol* 2011; 11:289–95.
- 7 Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 908:244–254.
- 8 Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, Johansson B, Pawelec G, Straten P, et al. Longitudinal Studies of Clonally Expanded CD8 T Cells Reveal a Repertoire Shrinkage Predicting Mortality and an Increased Number of Dysfunctional Cytomegalovirus-Specific T Cells in the Very Elderly. *J Immunol* 2006; 176:2645–53.
- 9 Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9:398–404.
- 10 Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, Hultin PM, Effros RB, Detels R. Premature aging of T cells is associated with faster HIV-1 disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:137–47.
- 11 Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, Lurain N, Sharrett a R, Gange SJ, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2011; 203:452–63.
- 12 Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+ CD4+ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS* 2003; 17:2015–23.
- 13 May M. Association of CD4:CD8 with Cause-specific Mortality in Patients on Long Term ART. Abstract #579. In: Conference of Retrovirus and Opportunistic Infections, Seattle, WA. February 23-26; 2015.
- 14 Serrano-Villar S, Sainz T, Lee S a., Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-Infected Individuals with Low CD4/CD8 Ratio despite Effective Antiretroviral Therapy Exhibit Altered T Cell Subsets, Heightened CD8+ T Cell Activation, and Increased Risk of Non-AIDS Morbidity and Mortality. *PLoS Pathog* 2014; 10:e1004078.
- 15 Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, Ryder LP, Obel N, Gerstoft J. Course and Clinical Significance of CD8 Counts in a Large HIV Cohort. *J Infect Dis* Published Online First: 8 December 2014. doi:10.1093/infdis/jiu669
- 16 Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Iepri A, Lapadula G, Marchetti G, Nicastri E, et al. Articles CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2015; 3018:1–9.
- 17 Serrano-Villar S, Gutiérrez C, Vallejo A, Hernández-Novoa B, Díaz L, Abad-Fernández M, et al. The CD4/CD8 ratio in HIV-infected subjects is independently associated with T-cell activation despite long-term viral suppression. *J Infect* 2013; 66:57–66.
- 18 Sainz T, Serrano-Villar S, Díaz L, González-Tomé MI, Gurbindo MD, José MI De, et al. The CD4/CD8 Ratio as a Marker T-cell Activation, Senescence and

- Activation/Exhaustion in Treated HIV-Infected Children and Young Adults. AIDS 2013; 27:4–8.
- 19 Buggert M, Frederiksen J, Noyan K, Barqasho B, Sönerborg A, Lund O, et al. Multiparametric Bioinformatics Distinguish the CD4/CD8 Ratio as a Suitable Laboratory Predictor of Combined T Cell Pathogenesis in HIV Infection. J Immunol 2014; 192:2099–108.
- 20 Serrano-Villar S, Moreno S, Fuentes-Ferrer M, Sánchez-Marcos C, Ávila M, Sainz T, et al. The CD4: CD8 ratio is associated with markers of age-associated disease in virally suppressed HIV-infected patients with immunological recovery. HIV Med 2014; 15:40–49.
- 21 Serrano-Villar S, Pérez-Elías MJ, Drona F, Casado JL, Moreno A, Royuela A, et al. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio. PLoS One 2014; 9:e85798.

## 5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL Y RESPUESTA AL TAR

Tal y como se ha comentado, la mayor edad en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH condiciona factores de mal pronóstico como son el aumento de la incidencia de presentaciones tardías y eventos sida, viremias más elevadas y una peor respuesta inmunológica al TAR. Todos estos factores determinan un peor pronóstico a corto y medio plazo <sup>1,2</sup>. Así, en el registro de la evolución de los nuevos diagnósticos del VIH de EEUU entre el 2003 y 2007 se observa que en los pacientes >65 años la mortalidad a los doce meses tras el diagnóstico del VIH era del 27% y los eventos sida del 34%; mientras que, en el intervalo de edad entre los 20 y 24 años fue del 1% y 5%, respectivamente <sup>3</sup>.

El inicio del TAR logra una disminución drástica de la mortalidad gracias al control virológico e incremento de los linfocitos CD4, con descenso claro de la mortalidad por evento sida o no-sida. Este beneficio del TAR es general para todos los pacientes, incluso en los mayores de 50 años<sup>4</sup>. El estudio START ha establecido el beneficio del inicio precoz del TAR, con una disminución del objetivo compuesto de muerte, evento Sida y evento grave no Sida, sin que los pacientes más mayores dejaran de beneficiarse de ese inicio precoz.

Por todo lo referido está plenamente justificada la instauración temprana del TAR en los pacientes ≥50 años independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

### **Respuesta al TAR**

La respuesta inmunológica al TAR es inferior en individuos mayores. Así, en la cohorte CoRIS se observa cómo, a partir de los 50 años de edad, la probabilidad de lograr un aumento de al menos 100 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> tras el inicio de TAR, es en torno a un 30% menor en los individuos de >50 años que en los <25 años, con tendencia a una peor respuesta inmunológica a mayor edad <sup>6</sup>. Sin embargo, la



probabilidad de respuesta virológica es mayor a medida que aumenta la edad, probablemente mediado por una mayor adherencia al TAR <sup>7</sup>. Los resultados de otras cohortes como la NA-ACCORD son superponibles a los expuestos <sup>2</sup>. Existen muy pocos datos sobre las diferencias de género y respuesta al TAR, en un meta-análisis de los estudios de registro de los años 2000-2008 se demuestra que no existen diferencias significativas en la respuesta a las 48 semanas entre hombres y mujeres, sin embargo no se valora la respuesta en relación con la edad<sup>8</sup>, en este sentido se ha realizado un subanálisis de las mujeres VIH incluidas en los ACTG 5095 y 5142 demostrándose que la respuesta inmunoviológica es superponible en mujeres pre y postmenopáusicas<sup>9</sup>.

### **TAR de inicio: Limitaciones**

#### **Presencia de comorbilidades**

A medida que los pacientes con infección por el VIH envejecen, determinadas comorbilidades como la diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, eventos vasculares, osteoporosis y disfunción renal son más prevalentes. Sabemos que diversos síndromes geriátricos como la fragilidad o el deterioro cognitivo son más prevalentes a partir de la séptima década de la vida. A medida que las cohortes sigan envejeciendo, se deberá afrontar esta realidad.

Junto a la presencia de comorbilidades específicas, debemos tener en cuenta que el envejecimiento fisiológico también conlleva una disminución de la función renal y hepática, lo que puede acarrear un incremento de la toxicidad de determinados antirretrovirales.

#### **Escasez de evidencias científicas**

Una limitación importante para establecer recomendaciones de inicio de TAR es la escasa proporción de individuos de >50 años incluidos en los estudios pivótales de las diversas opciones preferentes. Además, no se han realizado subestudios en esta población añosa, y no existen consensos que nos guíen sobre cómo optimizar el manejo de los pacientes mayores con infección por el VIH.

A la espera de este tipo de estudios, la actitud a la hora de elegir el TAR en un paciente de edad avanzada y mayor debe ser individualizada al máximo, las visitas se programarán según el grado de comorbilidad y siempre debemos recomendar un TAR que evite la aparición de otras comorbilidades o bien el agravamiento de las ya existentes.

## **Visita inicial**

Por todo lo expuesto anteriormente, para una correcta elección del TAR en estos pacientes, es clave que en la visita inicial se realice una valoración multidimensional de forma exhaustiva. Disponemos de guías de consenso que recomiendan realizar una historia clínica completa pero en los pacientes mayores nunca debemos olvidar la evaluación del riesgo cardiovascular, renal, cognitivo, nutricional, óseo, la detección de neoplasias, así como una revisión farmacológica completa para prevenir o detectar posibles interacciones entre los fármacos utilizados en el tratamiento de las comorbilidades y el TAR.

## **ELECCIÓN DEL TAR EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA Y MAYORES**

El tratamiento de elección debe ser una combinación de tres fármacos que incluyan dos inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos de nucleósidos (ITIAN) asociado a un inhibidor de la transcriptasa inversa de análogos no nucleósidos (ITINN), un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir (IP/r) o inhibidor de la integrasa.

Con los datos disponibles, más que una orientación específica sobre qué TAR elegir en el paciente de edad avanzada, se debe considerar qué antirretroviral no utilizar según las condiciones particulares de cada paciente, motivo por el que se revisa la idoneidad de uso de los antirretrovirales incluidos en pautas de inicio de las recomendaciones de tratamiento de GeSIDA<sup>10</sup>.

### **Análogos de Nucleós(t)ido**

**Tenofovir disproxil fumarato (TDF):** a favor del uso de TDF en pacientes de >50 años abogan su pequeño efecto hipolipemiante y el hecho de que, al menos en estudios retrospectivos, ha mostrado mayor durabilidad que sus comparadores en pacientes de >50 años<sup>11</sup>. Sin embargo, son diversas las cohortes que han relacionado el uso acumulado de TDF con una caída del filtrado glomerular (FG) a lo largo del tiempo y con la evolución a enfermedad renal crónica (FG estimado  $\leq 60$  mL/min). La cohorte EuroSIDA asoció la evolución a enfermedad renal crónica (ERC) a la presencia de eventos sida durante el seguimiento, la carga viral del VIH, el FG basal, la hipertensión arterial (HTA), la diabetes, el sexo femenino, la presencia de cánceres no definitorios de sida, y el uso acumulado de TDF (razón de riesgo [HR]: 1,16, IC95%: 1,06 a 1,25), lopinavir (LPV), atazanavir (ATV) e indinavir. También se asoció como

factor de riesgo la edad en el momento de inclusión en el estudio (HR: 1,54, IC95%: 1,31 a 1,8, por cada década mayor) <sup>12</sup>.

Un reciente análisis de la cohorte de veteranos de EEUU estableció también una asociación entre el uso acumulado de TDF y la probabilidad de ERC <sup>13</sup>. En esta cohorte se analizaron 21.590 individuos con infección por el VIH, con un total de 2.059 ERC recogidas. Desarrollaron un sistema de puntuación para predecir la probabilidad de ERC según el paciente hubiera sido expuesto o no a TDF a lo largo del tiempo. En este sistema, el principal determinante volvió a ser la edad, de forma que en >60 años, la probabilidad de ERC a 5 años fue algo más de siete veces respecto a los individuos entre 19 y 39 años. Además de la edad se incluyó también la glucemia (>140 mg/dL), la cifra de triglicéridos en plasma (>200 mg/dL), la tensión arterial sistólica (>140 mmHg), la presencia de HTA, proteinuria y la cifra de linfocitos CD4 <200 células/μL.

Otro condicionante del uso de TDF en pacientes mayores puede ser su efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO). Parece claro que la incidencia de fracturas por fragilidad está aumentada en la población con infección por el VIH, y que éstas son más frecuentes a mayor edad<sup>14</sup>. Cualquier TAR induce pérdida de la DMO, y ésta es más notable en el primer año. El estudio SMART demostró que los pacientes en el brazo de mantenimiento del TAR presentaban una DMO comparable a la de las mujeres postmenopáusicas sin infección. Este impacto en la alteración ósea del TAR, y de forma especial de TDF, debe contemplarse en pacientes mayores y en mujeres postmenopáusicas.

Se han comunicado los resultados del uso de tenofovir alafenamida (TAF) en individuos sin TAR previo, junto a FTC y elvitegravir-cobicistat (EVG-cb), evidenciándose un menor descenso del FG y de la DMO tras 48 semanas de tratamiento. La reducción de la DMO mejoró en >50% en columna lumbar y en >75% en cadera <sup>15</sup>. Recientemente se han presentado los resultados a la 96 semana manteniéndose el mejor perfil óseo y renal del TAF<sup>15a</sup>. En cuanto al uso de TAF en simplificación, se ha demostrado que, en la combinación TAF-FTC-EVG-cb presenta superioridad estadística en eficacia en simplificación de regímenes basados en TDF independientemente de la edad de los pacientes, con mejoría significativa a 48 semanas de la DMO y del T-score respecto a los pacientes no simplificados<sup>16</sup>.

**Abacavir (ABC):** un metanálisis de la FDA estableció la ausencia de relación entre el uso reciente de ABC y la presencia de eventos vasculares en ensayos clínicos <sup>17</sup>. Sin embargo, diversos estudios de cohortes, en los que la edad de los pacientes es mayor, así como la duración del TAR y la prevalencia de factores de riesgo

cardiovascular (RCV) clásicos, sí muestran esta asociación <sup>18</sup>. Este efecto sería independiente de los factores de riesgo vascular clásicos, aunque el mecanismo biológico no ha sido aclarado. A medida que los individuos envejecen, la incidencia de este tipo de eventos es mayor, por lo que parece prudente intentar evitar su uso en pacientes de riesgo vascular elevado (riesgo de evento vascular por la ecuación de Framingham modificada >20%) o que hayan sufrido eventos vasculares.

### ***Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido***

**Efavirenz (EFV):** permanece como categoría de referencia en cuanto a la incidencia de eventos vasculares en la cohorte D:A:D. La dislipemia es un efecto secundario reconocido como frecuente con el uso de EFV, por lo que debería evitarse su uso en presencia de esta condición. También se ha asociado a una mayor prevalencia de depresión en pacientes mayores en comparación con rilpivirina (RPV) como tercer fármaco y a una disminución de los niveles de vitamina D, sobre todo en pacientes >50 años <sup>19</sup>. Al igual que otros fármacos antirretrovirales, las interacciones farmacológicas pueden suponer un problema en el manejo de pacientes mayores que reciban EFV.

**Rilpivirina (RPV):** en combinación con TDF y emtricitabina (FTC) presenta un perfil lipídico casi neutro en pacientes sin TAR previo como se desprende del análisis de los estudios ECHO y THRIVE. Presenta además un buen perfil de interacciones, salvedad hecha de los inhibidores de la bomba de protones.

### ***Inhibidores de la proteasa.***

**Atazanavir (ATV):** este antirretroviral permanece neutro en cuanto a la incidencia de eventos vasculares en la cohorte D:A:D, tal y como sucede con EFV. Se ha implicado el uso de ATV con una mayor prevalencia de ERC <sup>12</sup> en combinación con TDF y en una menor posibilidad de recuperación del FG si se mantiene como tercer fármaco. En el estudio ACTG 5257 <sup>20</sup> y en el GS-103 <sup>21</sup> se observó que la tasa de interrupciones de TAR en pacientes sin tratamiento previo resultó mayor en los pacientes que iniciaron TDF+ emtricitabina+ ATV/ritonavir (ATV/r) que en las pautas que incluyeron como tercer fármaco raltegravir (RAL), darunavir/ritonavir (DRV/r) o elvitegravir-cobicistat (EVTG-cb). Debemos tener en cuenta la presencia de interacciones farmacológicas en pacientes mayores que reciban ATV, incluyendo el uso de inhibidores de la bomba de protones.

**Darunavir (DRV):** no hay datos de DRV en cuanto a la incidencia de eventos vasculares en grandes cohortes. No se ha implicado a DRV en una mayor incidencia de ERC. La evolución del perfil lipídico en pacientes sin TAR previo es similar a la de ATV/r. Debemos tener en cuenta la presencia de interacciones farmacológicas en pacientes mayores que reciban DRV/r.

### ***Inhibidores de la integrasa.***

**Raltegravir (RAL):** presenta un perfil lipídico ventajoso en comparación tanto con EFV como con DRV y ATV tal y como se evidenció en los estudios STARTMRK y ACTG 5257. Además su perfil de interacciones puede facilitar su uso en pacientes polimedicados. En el subestudio metabólico del ACTG 5257<sup>22</sup>, su uso en combinación con TDF-FTC demostró, de forma significativa, una menor pérdida de la DMO que los regímenes de TDF-FTC con ATV/r o DRV/r. Un reciente estudio de tamaño muy reducido mostró una mejoría de la DMO cuando TDF era sustituido por RAL en pacientes con osteopenia que recibían además regímenes basados en inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir<sup>23</sup>. En el estudio STARTMRK existía además una tendencia a una mayor recuperación inmunológica a 48 semanas en el brazo aleatorizado a RAL que en el aleatorizado a EFV en este grupo de población<sup>24</sup>.

**Elvitegravir-cobicistat (EVTG-cb):** en combinación con TDF-FTC se asocia a un mayor descenso del FG estimado que sus comparadores (entre 12 y 14 mL/min a las 48 semanas) como se demostró en los estudios GS-102<sup>25</sup> y GS 103<sup>21</sup>. También se observó que la pérdida de DMO en columna lumbar a 144 semanas fue menor en el grupo de pacientes aleatorizados a recibir TDF-FTC+EVG-cb en comparación con lo que recibieron TDF-FTC-ATV/r. Debemos tener en cuenta la presencia de interacciones farmacológicas en pacientes mayores que reciban EVTG-cb.

**Dolutegravir (DTG):** ha demostrado la no inferioridad respecto a RTG con similar perfil lipídico en el estudio SPRING 2<sup>26</sup> y la superioridad (en combinación con ABC-3TC) respecto a TDF-FTC-EFV en el estudio SINGLE<sup>27</sup>, así como (en combinación con TDF-FTC) a DRV/r en el estudio FLAMINGO<sup>28</sup>. En el estudio SINGLE se ofrecen datos según edad, y no existe diferencia entre TDF-FTC-EFV y ABC-3TC-DTG en los >50 años. DTG se asocia también a un descenso del FG a 48 semanas (de en torno a 16 mL/min en el estudio SPRING 2, donde se combinaba con ABC-3TC).

## Recomendaciones

- 1- Se deben contemplar las diferentes comorbilidades asociadas a la edad antes de decidir con qué TAR empezar. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.**
- 2- La mayor edad se relaciona con una prevalencia más alta de ERC, por lo que el uso de TDF y/o ATV/r debe ser objeto de una vigilancia estrecha de los parámetros de función renal en pacientes mayores. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.**
- 3- La mayor edad se relaciona con una prevalencia más alta de fracturas por fragilidad, por lo que se debe sopesar el uso de TDF en pacientes mayores y en mujeres postmenopáusicas. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia.**
- 4- Es recomendable evitar el uso de ABC en pacientes con eventos vasculares o riesgo vascular elevado (riesgo de evento vascular a 10 años por la ecuación de Framingham modificada >20%). **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.**
- 5- El EFV se asocia a mayor prevalencia dislipemia y depresión, y puede alterar el metabolismo de la vitamina D, por lo que se debe sopesar su uso en pacientes mayores. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**
- 6- Antes del inicio del TAR se deben explorar las posibilidades de interacción con los fármacos que el paciente esté recibiendo por otras patologías, sobre todo en el caso de EFV o de combinaciones con ritonavir o cobicistat. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.**

## Referencias

1. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet* 2000; 355:1131-7.
2. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS* 2010; 24:2469-79.
3. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2011, vol 23. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/> (Acceso 20.10.2014)

4. Monforte A, 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; 22:2143-53.
5. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373:795-807.
6. Blanco JR, Jarrin 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; 28:1000-6.
7. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP, Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007; 167:684-91.
8. Soon GG, Min M, Struble KA, Chan-Tack KM, Hammerstrom T, Qi K, et al. Meta-analysis of gender differences in efficacy outcomes for HIV-positive subjects in randomized controlled clinical trials of antiretroviral therapy (2000-2008). *AIDS Patient Care STDS*. 2012, 26:444-53.
9. Patterson KB, Cohn SE, Uyanik J, Hughes M, Smurzynski M, Eron JJ. Treatment responses in antiretroviral treatment-naïve premenopausal and postmenopausal HIV-1-infected women: an analysis from AIDS Clinical Trials Group Studies. *Clin Infect Dis*. 2009;49:473-6.
10. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Documento de Consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2015). Disponible en: [www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf) (Acceso 01.07.2015).
11. Blanco JR, Caro-Murillo AM, Castano MA, Olalla J, Domingo P, Arazo P, et al. Safety, efficacy, and persistence of emtricitabine/tenofovir versus other nucleoside analogues in naïve subjects aged 50 years or older in Spain: the TRIP study. *HIV Clin Trials* 2013; 14:204-15.
12. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; 24:1667-78.
13. Scherzer R, Gandhi M, Estrella MM, Tien PC, Deeks SG, Grunfeld C, et al. A chronic kidney disease risk score to determine tenofovir safety in a prospective cohort of HIV-positive male veterans. *AIDS* 2014; 28:1289-95.
14. Shiao S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013; 27:1949-57.
15. [Sax PE](#), [Zolopa A](#), [Brar I](#), [Elion R](#), [Ortiz R](#), [Post F](#), et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- 15a. David Wohl,<sup>1</sup> Shinichi Oka,<sup>2</sup> Nathan Clumeck, Amanda Clarke,<sup>4</sup> Cynthia Brinson,<sup>5</sup> Jeffrey Stephens et al. A Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide vs Tenofovir Disoproxil Fumarate, Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, for Initial HIV-1 Treatment: Week 96 Results. 15th European AIDS Conference, October 21–24, 2015, Barcelona, Spain. Abstract LBBPD1/1.
16. Mills A, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R et al. Switching From a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)-Based Regimen to a Tenofovir Alafenamide (TAF)-Based Regimen: Data in Virologically Suppressed Adults Through 48 Weeks of Treatment . 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention 2015, Vancouver. Abstract TUAB0102 .
17. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:441-7.
18. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med* 2012; 13:453-68.
19. Ryan R, Dayaram YK, Schaible D, Coate B, Anderson D. Outcomes in older versus younger patients over 96 weeks in HIV-1- infected patients treated with rilpivirine or efavirenz in ECHO and THRIVE. *Curr HIV Res* 2013; 11:570-5.



20. Landovitz RJ, Ofotokun I, Wang H, Baugh BP, Leavitt RY, Rooney JF, Seekins D, Currier JS, Lennox JL. Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir With FTC/Tenofovir: ACTG 5257. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2014. Boston. 2014*, Póster 85.
21. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 2429–38.
22. Brown TT, Currier JS, Ribaudo H, Rothenberg J, Dubé MP, Murphy R, et al. Bone Density Changes after Antiretroviral Initiation with Protease Inhibitors or Raltegravir. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) 2014. Boston. 2014*, Póster 779 LB.
23. Bloch M, Tong WW, Hoy J, Baker D, Lee FJ, Richardson R, et al. Switch from tenofovir to raltegravir increases low bone mineral density and decreases markers of bone turnover over 48 weeks. *HIV Med* 2014; 15:373-80.
24. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. Safety and efficacy of raltegravir based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:796–806.
25. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012,379:2439-2448.
26. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013,381:735-743.
27. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013,369:1807-1818.
28. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014,383:2222-2231.

## 6. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

Los pacientes mayores de 50 años con el VIH tienen más probabilidades de desarrollar comorbilidades con mayor frecuencia que las personas coetáneas sin el VIH lo que les confiere una mayor mortalidad<sup>1-6</sup>. Las comorbilidades más frecuentes son: neoplasias no SIDA, Diabetes Mellitus (DM), HTA y patología renal, hepática, pulmonar y vascular.

### 6.1.- Comorbilidad cardiovascular

En general las tasas de enfermedad vascular son más altas en los pacientes con el VIH mayores de 50 años que en la población de la misma edad sin el VIH.

La tasa de infarto agudo de miocardio (IAM) es mayor y se ha calculado que aumenta un 32% por cada 5 años de mayor edad. Disponemos de gran cantidad de



datos procedentes de estudios de cohortes. En las cohortes *Kaiser Permanente* y de Veteranos, se observa un incremento de 1.4 a 1.8 veces el riesgo ajustado de IAM en comparación con los pacientes sin el VIH. Se han objetivado además como factores independientes de IAM en población con el VIH, la HTA en el estudio *Veterans Aging Cohort* y la coinfección VHC<sup>7-9</sup>.

Las tasas de enfermedad cerebrovascular son también mayores, sobre todo en los mayores de 50 años<sup>7-9</sup>.

El papel del VIH es fundamental en este riesgo incrementado de ECV, lo que ya se demostró en el estudio SMART en el que se observaba una mayor tasa de eventos en la rama de suspensión del TAR. En otro, la cohorte de veteranos, las tasas de enfermedad cardiovascular fueron menores en la era postTARGA. En cuanto al TAR, tradicionalmente se ha correlacionado a los IPs con mayor riesgo, sobre todo los de primera generación, y de entre los NRTIs el papel del abacavir (ABC) está muy discutido<sup>1-10</sup>.

La prevalencia de HTA en pacientes con el VIH es del 15-25%. Los factores asociados con HTA en pacientes con el VIH son: cifra de linfocitos CD4 baja, mayor edad, género masculino, mayor índice de masa corporal (IMC), lipodistrofia, síndrome metabólico, índice cintura-cadera aumentado, diabetes, obesidad central o colesterol total elevado. No hay evidencia de que el tratamiento antirretroviral influya sobre el riesgo de HTA<sup>1-10</sup>.

En cuanto a la DM, también el riesgo de aparición aumenta con la edad. En los estudios de cohortes (MACS y D:A:D) su prevalencia se incrementa un 30% de incremento por cada 5 años de mayor edad. Se ha relacionado este hecho con la toxicidad mitocondrial de los NRTIs en la lipoatrofia y con la toma de IPs y las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que pueden producir. No está claro si el VIH per se lo favorece, los datos son contradictorios, probablemente se produzca más en el contexto de tratamiento antirretroviral y la toxicidad producida por algunos fármacos en pacientes con predisposición genética<sup>11-12</sup>.

La prevalencia de síndrome metabólico es variable, entre un 17 y un 24% según las distintas cohortes. El riesgo está independientemente asociado con la edad, aumentando desde un 5.1% en los menores de 30 años a un 27% a los de entre 50 y 59 años (incremento de un 41% por 10 años más de edad) y se asocia con la toma de NRTIs y de IPs (sobre todo LPV/r, estavudina y didanosina). No está claro si su prevalencia es mayor que en la población no VIH<sup>2-4, 7-11</sup>.

### 6.1.1.- Diagnóstico

Es difícil valorar correctamente el RCV, ya que en los pacientes con el VIH a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos se añade el VIH y el tratamiento antirretroviral. No disponemos de ecuaciones de riesgo adecuadas, y aunque a la de Framingham o a la del Score se añaden otras más específicas como la del D:A:D, en general se infraestima el riesgo. Pese a todo, y dada la mayor prevalencia de RCV en los pacientes mayores de 50 años, es fundamental valorar el RCV una vez al año, y valorar los factores de riesgo individuales en cada visita o al menos cada 6 meses. Es especialmente importante realizarlo antes de empezar el TAR y cada vez que se tiene que cambiar el mismo, para buscar la mejor opción, aunque también hay que tener en cuenta que los fármacos actuales tienen un mejor perfil metabólico<sup>9,12</sup>.

Los factores de riesgo clásicos aparecen definidos en la tabla 9. A estos factores clásicos hay que añadir los factores emergentes como la cifra de triglicéridos, la existencia de partículas de LDL colesterol pequeñas y densas, marcadores inflamatorios alterados o una glucemia basal elevada (110-125 mg/dl)<sup>12</sup>.

**Tabla 9. Factores de Riesgo cardiovascular clásicos**

<b>No modificables:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad (varón <math>\geq 45</math> años, mujer <math>\geq 55</math> años o menopausia precoz sin tratamiento hormonal sustitutivo)</li><li>• Sexo masculino</li><li>• Historia familiar de cardiopatía isquémica precoz (en parientes de primer grado, antes de los 55 años si es varón o antes de los 65 si es mujer)</li><li>• Antecedentes personales de isquemia</li></ul>
<b>Modificables</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tabaquismo</li><li>• Hipertensión arterial (<math>\geq 140/90</math> mm Hg o en tratamiento)</li><li>• Diabetes (considerada ya como factor de riesgo equivalente a la cardiopatía isquémica) o intolerancia a la glucosa.</li><li>• Colesterol LDL-c elevado (límite alto 13-159 mg/dl; alto 160-189 mg/dl y muy alto <math>&gt;190</math> mg/dl)</li><li>• Colesterol HDL bajo (<math>&lt;40</math> mg/dl en hombres y <math>&lt;50</math> mg/dl en mujeres; siendo considerado como protector si es <math>&gt;60</math> mg/dl)</li><li>• Obesidad</li><li>• Inactividad física</li><li>• Dieta aterogénica</li></ul>

### 6.1.2.- Tratamiento

Una vez evaluado el riesgo e identificados los factores de riesgo individuales, hay que actuar inicialmente insistiendo en la dieta y el estilo de vida, interviniendo sobre todo en los factores de riesgo modificables, sobre todo en el tabaco<sup>12</sup>.

Es fundamental elegir el TAR más adecuado teniendo en cuenta el RCV de cada paciente, para buscar el que menos alteraciones metabólicas produzca, tanto en los pacientes naïves como pretratados. Otra estrategia puede ser cambiar el TAR si es posible, siempre que no se comprometa la eficacia inmunoviológica<sup>10,12</sup>.

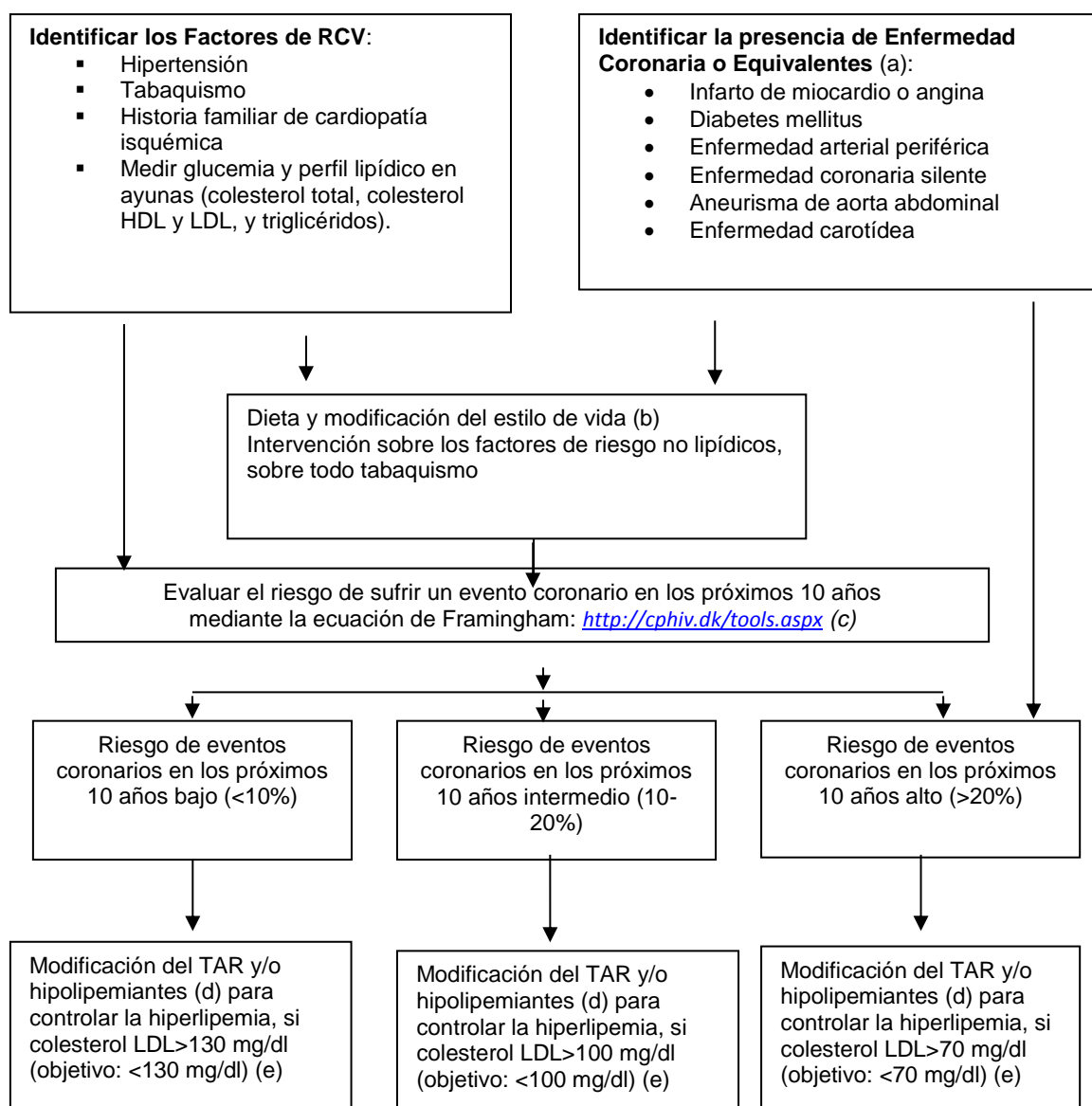
Si se decide pautar fármacos para tratar los distintos factores de riesgo hay que tener en cuenta las potenciales interacciones, y la posible suma de efectos adversos. La actuación a seguir queda resumida en la figura 2<sup>12</sup>

Las interacciones farmacológicas aparecen reflejadas en el capítulo 8. En general, los fármacos con menos interacciones son los inhibidores de la integrasa.

#### **Recomendaciones**

1. *Los pacientes con el VIH mayores de 50 años tienen mayor RCV que los pacientes coetáneos sin el VIH. Se recomienda estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.***
2. *Se debe modificar la dieta y el estilo de vida e intervenir sobre todos los factores modificables, muy especialmente sobre el tabaquismo y el sedentarismo, con mayor o menor intensidad según el riesgo estimado. **Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.***
3. *Hay que tener en cuenta el RCV en el momento de inicio y en cada cambio de tratamiento antirretroviral para elegir la combinación de fármacos con mejor perfil metabólico. **Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.***
4. *Las interacciones farmacológicas son un factor a tener en cuenta en la elección de las opciones terapéuticas más adecuadas, tanto desde el punto de vista de tratamiento antirretroviral como de las comorbilidades metabólicas. **Recomendación fuerte, elevada calidad de la evidencia.***

**Figura 2. Evaluación y actuación de factores de riesgo cardiovascular**



- b) Para identificar la presencia de arteriosclerosis asintomática en otras localizaciones puede ser necesario realizar técnicas específicas (p.ej. ITB y GIM carotídeo).
- c) Recomendar actividad física regular y medidas específicas para abandonar el tabaco. Control de la tensión arterial.
- d) El RCV puede también estimarse según el N° de factores de riesgo mayores o independientes distintos del colesterol LDL (historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, edad  $\geq 45$  años en varones y  $\geq 55$  años, tabaquismo, hipertensión arterial y colesterol HDL bajo). Un colesterol  $\geq 60$  mg/dL es protector y resta un factor. Cuando están presentes múltiples factores ( $\geq 3$ ), se considera que el riesgo es elevado (<20%) o intermedio (10-20%), cuando están presentes 2 o más, se estima que el riesgo es intermedio (10-20%) o bajo (<10%), y cuando existe uno o ningún factor, se considera bajo (<10%).
- e) El tratamiento hipolipemiante puede ser más eficaz para conseguir los objetivos lipídicos. La modificación del TAR es una buena opción cuando se considere que puede estar contribuyendo a la dislipemia y exista una pauta alternativa que produzca menos alteraciones metabólicas sin comprometer la eficacia virológica (p.ej. sustitución de un IP/r por un NN, -e por un IP/r con menos efectos sobre los lípidos, o por un inhibidor d ela integrasa como raltegravir o elvitegravir; sustitución de d4T o AZT por tenofovir). La modificación del TAR debe considerarse especialmente en pacientes con un riesgo cardiovascular elevado.

## 6.2.- Alteraciones renales

Con el aumento de la edad, el riñón presenta una nefropatía que se caracteriza por una glomeruloesclerosis y una fibrosis tubulointersticial progresivas incluso en ausencia de otras formas específicas de enfermedad renal. En personas que presentan esta nefropatía, con un filtrado glomerular conservado (eGFR>60 ml/min) hay un riesgo aumentado de que se produzca una fibrosis rápida y enfermedad renal terminal cuando se añade otro tipo de problema renal: nefropatía por el VIH o VHC... La presencia de proteinuria y/o filtrado glomerular reducido aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, la fragilidad y la morbi-mortalidad cuando los pacientes ingresan por otro motivo. Los pacientes con el VIH presentan otras coinfecciones que pueden producir o agravar la patología renal <sup>13-15</sup>.

Al igual que sucede con otras comorbilidades, los pacientes con el VIH mayores presentan una mayor probabilidad de patología renal que los pacientes no VIH. Es importante evaluarlos bien, ya que la interpretación de los resultados de las pruebas puede ser errónea: cambios en el filtrado glomerular o proteinuria se pueden atribuir a patologías preexistentes en lugar de problemas nuevos. En ocasiones puede ser necesaria la realización de una biopsia renal. Los pacientes mayores presentan un mayor riesgo de desarrollar alteraciones renales, y más específicamente si tienen el VIH y toman tenofovir, atazanavir e indinavir. <sup>16-18</sup>.

Los factores de riesgo independientes de desarrollo de insuficiencia renal son: cifra de CD4 baja, supresión viral incompleta, toma de un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir, edad avanzada, diabetes, dislipemia, HTA, coinfección con VHC, niveles basales elevados de creatinina, hábito tabáquico, toma de medicaciones nefrotóxicas, y bajo peso<sup>16</sup>. El uso acumulativo de TDF se asocia de un modo independiente con tasas más altas de insuficiencia renal <sup>17-18</sup>. Los otros factores que se asocian con la toxicidad por TDF son mayor edad, HTA, hepatitis C, filtrado glomerular inicial bajo, CD4 bajos y toma concomitante de un IP/r. <sup>17-18</sup>

Aunque el seguimiento es limitado, el deterioro de la función renal asociado con TDF, ATV/r y LPV/r parece reversible, aunque se puede observar cierto grado de alteración renal un año después de la suspensión de TDF por este motivo. <sup>16, 17</sup>

El deterioro de la función renal altera el aclaramiento de los fármacos y afecta a las interacciones farmacológicas. Todo ello puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad. Es importante tener en cuenta que en las personas mayores la función

renal puede estar disminuida, y que este deterioro puede verse agravado por el uso de fármacos concomitantes. Por este motivo, cuando se añade un nuevo fármaco con potencial impacto en la función renal, se debe estar atento a las potenciales interacciones farmacológicas, por lo que puede ser preciso un ajuste de dosis <sup>(18-20)</sup>.

Si el deterioro de la función renal está relacionado con alguno de los fármacos (se comenta con detalle en el capítulo 7), es fundamental el diagnóstico precoz con el fin de suspenderlo lo antes posible y así evitar agravar el daño renal.

Además, la presencia de patología renal empeora el pronóstico y aumenta la mortalidad de los pacientes con el VIH, sobre todo tras hospitalización por otras causas, ya que aumenta la fragilidad <sup>1,18-19</sup>

### **6.2.1.- Diagnóstico y tratamiento**

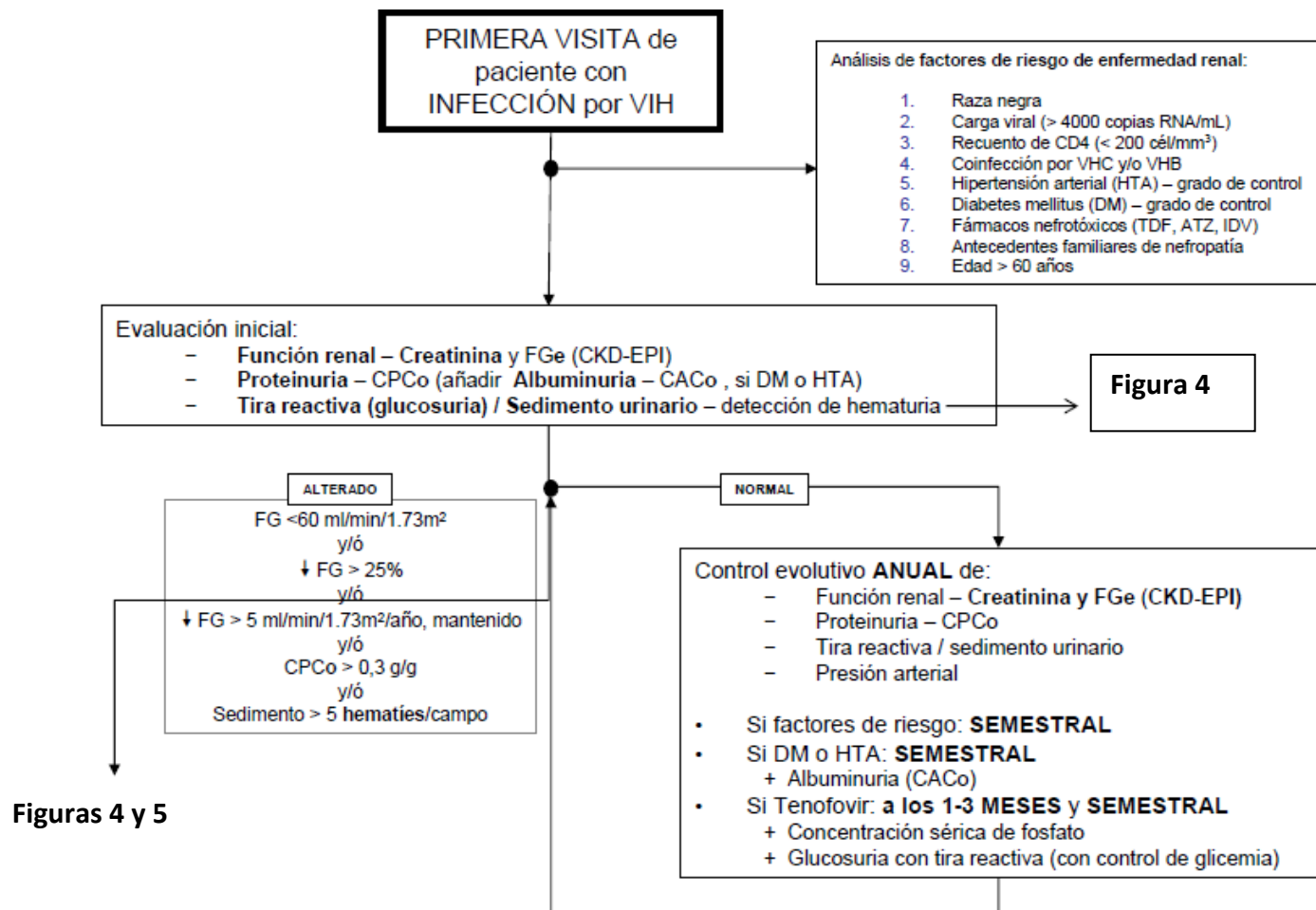
Se debe realizar una valoración de la función renal en la visita basal y según los resultados y las características del paciente un seguimiento específico. Está reflejado en las figuras 3 a 5. Si hay alteración de la función renal, la actitud a seguir es la reflejada en la figura 6. Si el cociente albúmina-creatinina o albúmina-proteínas en orina son anormales, la actitud a seguir se refleja en la figura 7<sup>18-19</sup>.

La insuficiencia renal incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo de IAM, por lo que los objetivos terapéuticos de los pacientes que la presentan deben ser muy agresivos

La HTA es la principal causa de patología renal en población de edad, de ahí la importancia de su manejo adecuado sobre todo en pacientes en los que se produce un deterioro progresivo del filtrado glomerular.

Los pacientes con el VIH pueden precisar diálisis y/ o trasplante renal

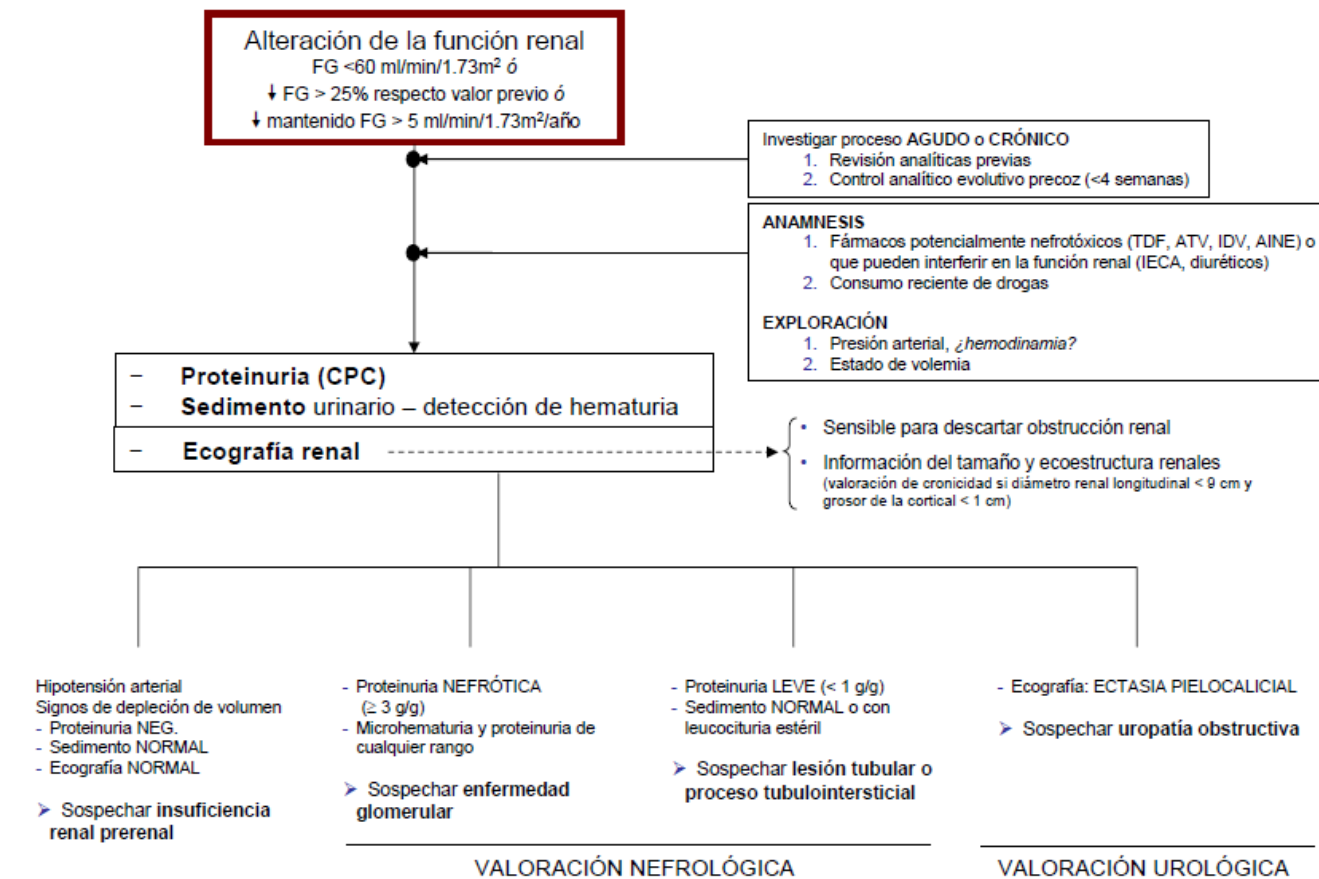
Figura 3. Valoración de la función renal



TDF = Tenofovir; ATV = Atazanavir; IDV = Indinavir; FGe = filtrado glomerular estimado; CPCo = cociente proteína/creatinina en orina; CACo = cociente albúmina/creatinina en orina; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial



Figura 4: Actuación frente a una alteración de la función renal.



TDF = Tenofovir, ATV = Atazanavir, IDV = Indinavir, AINE = antiinflamatorios no esteroideos; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de angotensina

Figura 5: Estudio básico de hematuria

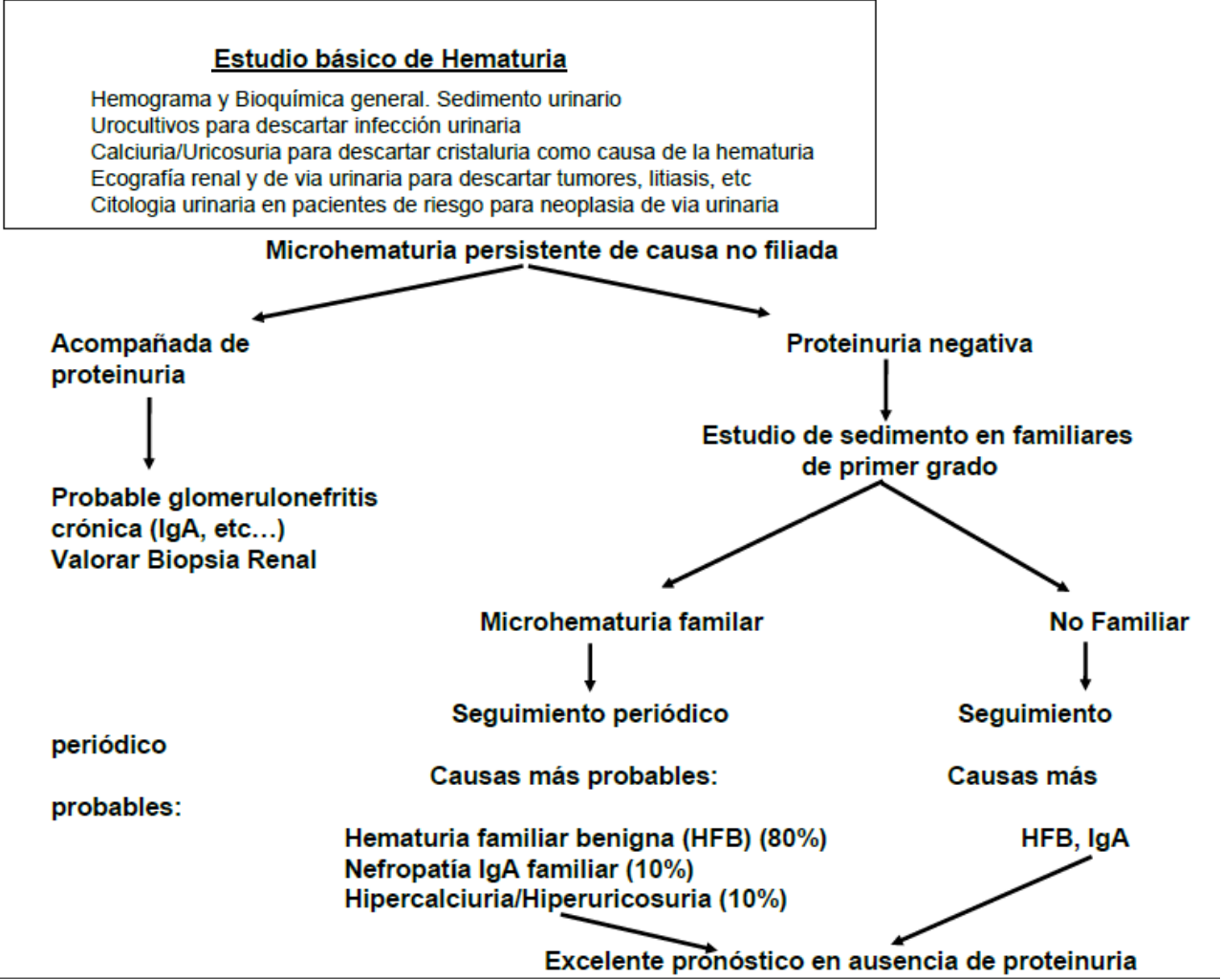
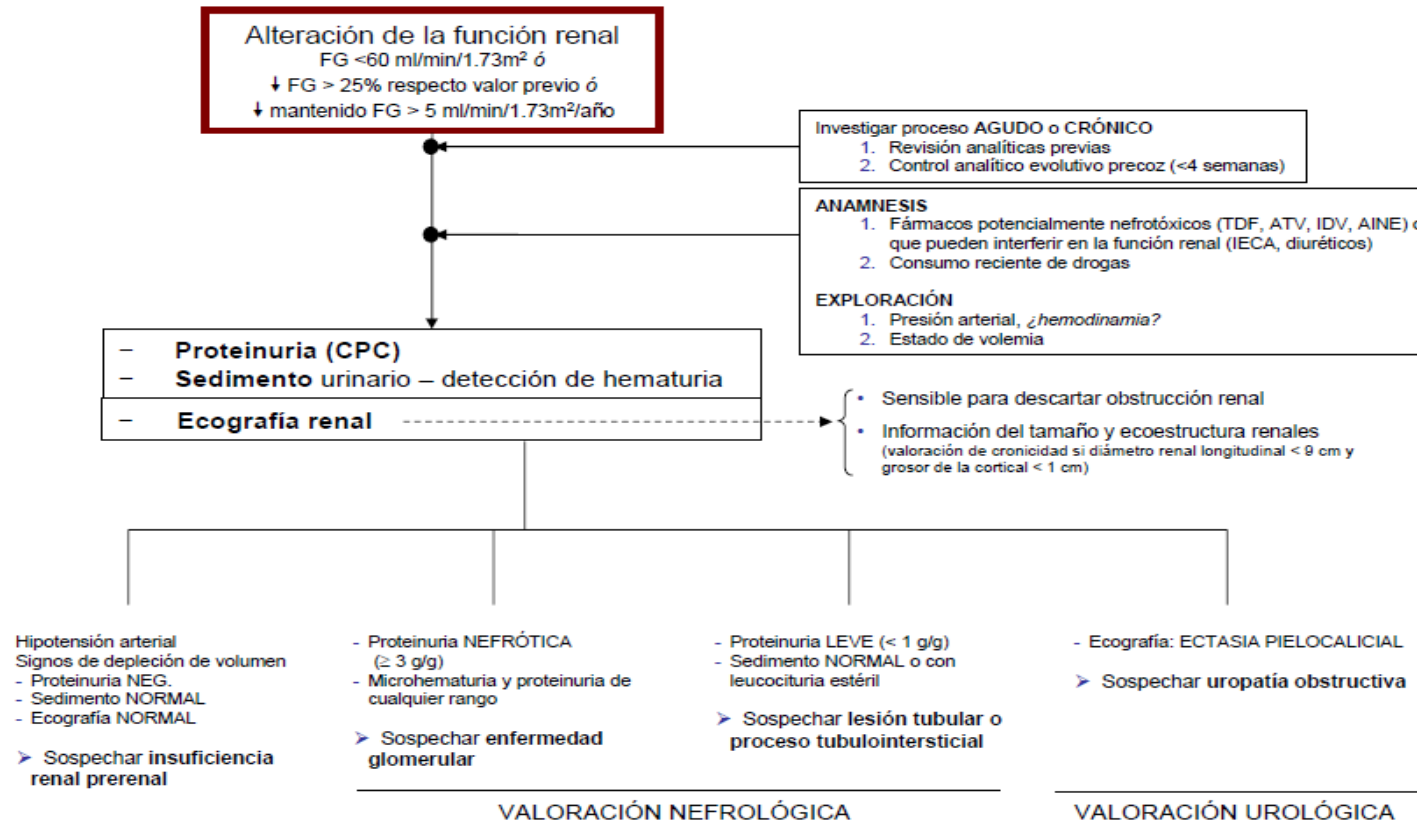
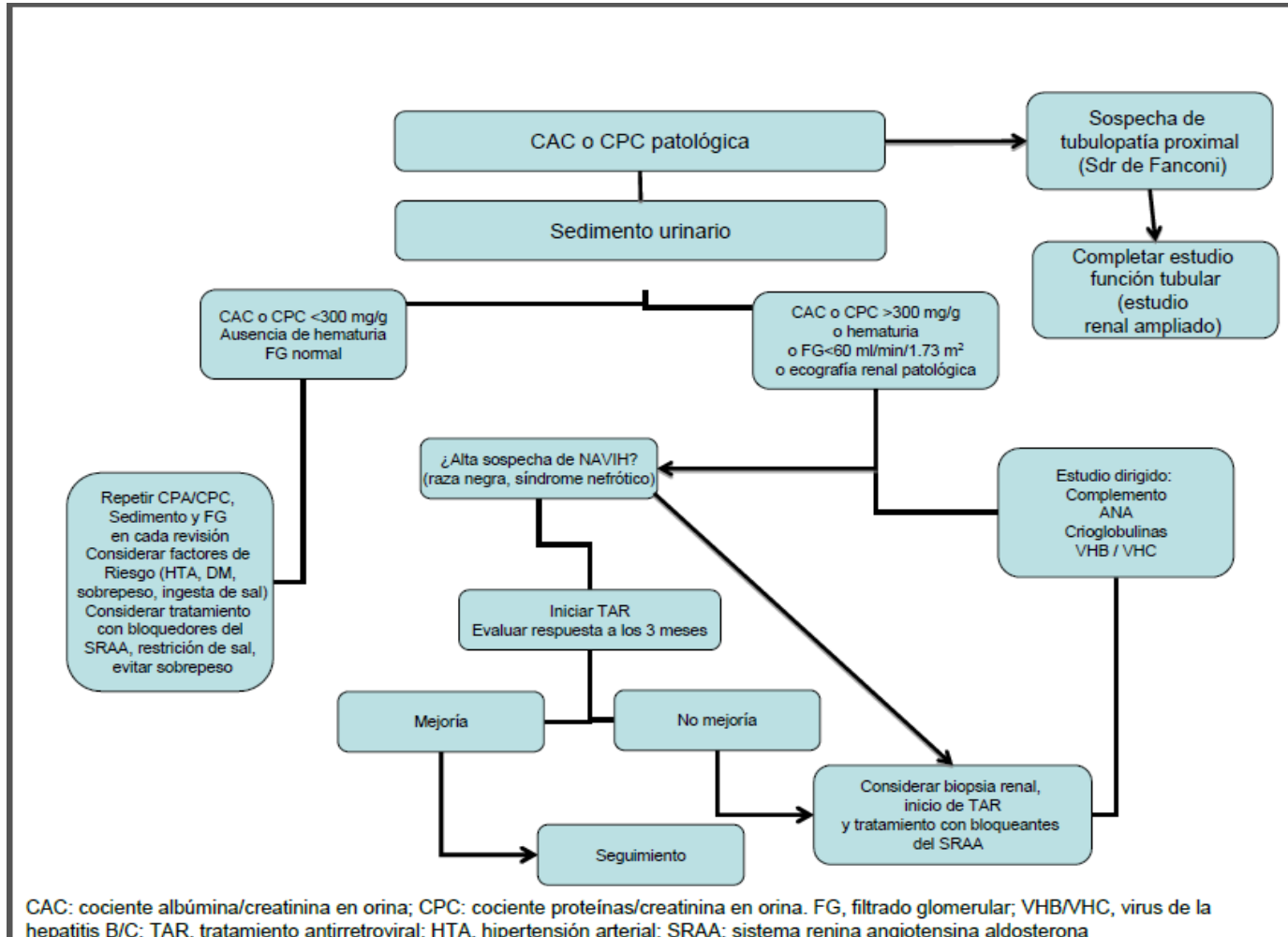


Figura 6. Actuación frente a una alteración de la función renal



TDF = Tenofovir, ATV = Atazanavir, IDV = Indinavir, AINE = antiinflamatorios no esteroideos; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de angotensina

Figura 7. Actitud a seguir en caso de cociente albumina/ creatinina o albúmina/proteínas en orina anormales.



## **Recomendaciones**

1. *Los pacientes mayores con el VIH deberían tener controles al menos anuales de las cifras de creatinina sérica, del filtrado glomerular y de la proteinuria. **Recomendación fuerte, calidad de la evidencia moderada.***
2. *A todos los pacientes con proteinuria y antecedente de consumo de drogas se les debería realizar un despistaje de infección por el VIH y otras como VHB y VHC. **Recomendación fuerte, calidad de evidencia fuerte.***
3. *Los pacientes con un cambio agudo en la función renal deberían ser evaluados de todas las causas de enfermedad renal. En ocasiones es necesaria la consulta al nefrólogo. **Recomendación fuerte, calidad de evidencia fuerte.***
4. *Es fundamental ajustar la dosis de fármacos a la función renal (incluidos los antirretrovirales) y tener en cuenta las interacciones farmacológicas. **Recomendación fuerte, calidad de evidencia fuerte.***

### **6.3.-Alteraciones óseas.**

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis es mayor en los pacientes con el VIH que en la población sin el VIH (6,4 y 3,7 veces respectivamente), lo que se traduce en un mayor riesgo de fracturas. Estos problemas, que están relacionados con la edad, se ven agravados por la infección por el VIH <sup>21-24</sup>.

Los factores de riesgo de progresión son básicamente: la edad, la inactividad física, la baja ingesta de calcio y déficit de vitamina D, además del consumo de tabaco, alcohol y/o de opiáceos, el bajo IMC, el descenso en los niveles de testosterona, o presentar enfermedades sistémicas graves, entre otros <sup>21-25</sup>.

Un problema creciente es el déficit de vitamina D, que aparece en un 42%-72% de las personas con el VIH según las distintas series estudiadas (CITA). El riesgo aumenta con la edad, el mayor tiempo en TAR, y la toma de tenofovir o de efavirenz <sup>24</sup>,  
<sup>25</sup> El impacto de los distintos fármacos sigue estando en revisión.<sup>26</sup>

El TAR se ha relacionado con una menor DMO, algo que se confirma en el estudio SMART, al objetivarse una mejora de la misma en los pacientes cuando suspenden el TAR <sup>27</sup>.

La prevalencia de fracturas también es mayor. En un metaanálisis se estableció en un 58% de incremento de riesgo de fractura <sup>27</sup>. Los factores de riesgo son: raza blanca, nadir de CD4 <200 cel/mL, TAR prolongado con LPV o TDF<sup>28</sup>, edad avanzada, y el abuso de alcohol o distintas sustancias tóxicas. En los análisis ajustados por esas variables, la infección por el VIH se asoció, de un modo significativo, con un mayor

riesgo de fracturas por fragilidad en hombres >50 años, pero no en mujeres premenopáusicas o en hombres <50 años<sup>24-28</sup>.

### **6.3.1.- Diagnóstico y tratamiento:**

Las pautas a seguir aparecen reflejadas en las distintas guías terapéuticas.<sup>29-31</sup> Hay que realizar un despistaje adecuado tanto de las causas de alteraciones del metabolismo óseo, como de su existencia de forma proactiva, ya que su incidencia es claramente mayor en los pacientes de edad y con la infección por el VIH.

En pacientes con alto riesgo de alteraciones de la densidad mineral ósea o en los que se objetiva deterioro de la misma, hay que replantearse el uso de TDFr, sobre todo asociado a inhibidores de proteasa potenciado, siendo necesaria la suspensión del mismo en algunos casos si es posible desde el punto de vista inmunoviológico.<sup>29-31</sup>

#### **6.3.1.1.-Cribaje:**

Está indicada la realización de densitometría ósea en pacientes con:<sup>29-31</sup>

- historia de fracturas por fragilidad
- toma de glucocorticoides ( $\geq 5$  mg/d durante más >3 meses)
- alto riesgo de caídas a cualquier edad
- todas las mujeres postmenopáusicas
- hombres mayores de 50 años

Si no se dispone de DEXA, se puede determinar el riesgo de fractura por FRAX.

#### **6.3.1.2.- Tratamiento:**

- Si no existe historia de fractura, el T score es  $> -2.5$  ó el FRAX  $< 20\%$ : se recomiendan medidas higiénico dietéticas, una ingesta adecuada de calcio y mantener unos niveles adecuados de vitamina D.<sup>25, 29-31</sup>
- Si el T score es  $< -2.5$ , o está entre  $-1$  y  $-2.5$ , y el FRAX score es  $\geq 20\%$  o  $\geq 3\%$  en la cadera, o ya existe fractura de cadera o fractura vertebral, es fundamental descartar causas de osteoporosis secundaria y plantear tratamiento. Además de las recomendaciones anteriores hay que plantearse la administración de bifosfonatos.<sup>29-31</sup>

#### **6.3.1.3.- Monitorización:**

-Si no se pautan bifosfonatos, repetir DEXA en 5 años si la osteopenia es leve-moderada (T score -1.01 a -1.99), y a los 1-2 si es avanzada (T score -2 a -2.49)<sup>29-31</sup>

-Si se pauta tratamiento con bifosfonatos, repetir el DEXA cada 2 años y revalorar el continuar con tratamiento a los 3-5 años<sup>29-31</sup>

## Recomendaciones

1. *La prevalencia de osteopenia-osteoporosis, así como el riesgo de fracturas son más elevados en pacientes con el VIH mayores de 50 años. Es fundamental identificar los factores de riesgo que se pueden modificar y las causas de osteoporosis (recomendación fuerte, calidad de evidencia alta). La densitometría ósea es fundamental para el diagnóstico y la monitorización. Está recomendada en las mujeres postmenopáusicas y en hombres mayores de 50 años. (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)*
2. *El tratamiento depende de la etiología de la osteoporosis-osteopenia. Se ha demostrado la eficacia de los bifosfonatos, aunque el seguimiento es corto. (recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)*
3. *Puede ser necesario el cambio de tratamiento antirretroviral en pacientes con osteoporosis (recomendación moderada, calidad de evidencia baja)*

## Referencias

1. Zhao H, Goetz MB. Complications of HIV infection in an ageing population: challenges in managing older patients on long-term combination antiretroviral therapy. *J antimicrob chemother* 2011; 66:1210-4.
2. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: The AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1787-97.
3. Hasse B, Lederberger B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al. Morbidity and aging in HIV infected persons: the Swiss HIV cohort Study. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1130-9.
4. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6.
5. Guaraldi G, Zona S, Brothers T, Carli F, Stentarelli C. Aging with HIV vs seroconversion at older age: a diverse population with distinct comorbidity profiles. *Plos One* 2015; 10:e0118531.
6. Deeks SG, Tracy R, Douet DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity* 2013; 39:633-45.
7. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL, et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2013; 173:614-22.
8. Silverberg MJ, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Chao CR, Towner WJ, et al. Immunodeficiency and risk of myocardial infarction among HIV-positive individuals with access to care. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2014; 65:160-6
9. Petoumenos K, Reiss P, Ryom L, Rickenbach M, Sabin CA, El Sadr W, et al. Increased risk of cardiovascular disease (CVD) with age in HIV-positive men. A comparison of the



- D:A:D CVD risk equation and general population CVD risk equations. *HIV Med* 2014; 15 (10): 595-603.
10. Monforte AD, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013; 27:407-15.
  11. De Witt S, Sabin CA, Weber R, Worm SW, Reiss P, Cazanave C, et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV infected patients: the Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D Study). *Diabetes Care* 2008; 31:1224-9.
  12. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por VIH. Grupo de expertos del Grupo de estudio sobre Alteraciones Metabólicas (GEAM), de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA). Febrero 2014.
  13. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA* 2013; 309:1397-1405.
  14. Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, Fux CA, et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons. *AIDS* 2014; 28:187-199.
  15. Schaeffer J, Fux C, Bernasconi E, Cavassini M, Weber R, Vernazza P, et al. Predictors for change in estimated glomerular filtration rate in HIV-infected individuals with or without cART: the Swiss Cohort Study. Program and abstracts on the 17<sup>th</sup> Conference on retroviruses and Opportunistic Infections. February 16-19. 2010. San Francisco, California. Abstract 740.
  16. Kalayjian RC, Lau B, Mechezano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS* 2012; 26:1907-15.
  17. Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS* 2014, 28: 621-32.
  18. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt AM, Gupta SK. 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:e96-138.
  19. Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Disponible en: [http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-Manejo\\_y\\_Evaluacion\\_Renal\\_y\\_VIH\\_versionJulio2014.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-Manejo_y_Evaluacion_Renal_y_VIH_versionJulio2014.pdf)
  20. Edelman JE, Gordon KS, Glover J, McNicholl IR, Fiellin DA, Justice AC. The next therapeutic challenge in HIV: polypharmacy. *Drugs Aging* 2013; 30:613-28.
  21. Bonjoch A, Figueras M, Puig J, Perez-Alvarez N, Rosales J, del Rio L, et al. High prevalence and progression to low bone mineral density in HIV-infected patients: a longitudinal cohort study. *AIDS* 2010; 24:2827-33.
  22. Huang JS, Hughes MD, Riddler SA, Haubrich RH. AIDS Clinical trials Group A5142 Study team. Bone mineral density effects of randomized regimen and nucleoside reverse transcriptase inhibitor selection from ACTG A5142. *HIV Clin Trials* 2013; 14:224-34.
  23. Carr A, Grund B, Neuhaus J, Schwartz A, Bernardino JI, White D, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Medicine* 2015; 16 (Suppl. 1):137-46.
  24. Walker Harris V, Brown T. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implications, and treatment strategies. *J infect Dis* 2012; 205:S391-8.
  25. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA Study. *AIDS* 2011; 25:1305-15.
  26. Tebas P, Kumar P, Hicks C et al. 48 week bone marker changes with dolutegravir plus abacavir/lamivudine vs tenofovir/emtricitabine/efavirenz: the SINGLE trial. 53<sup>rd</sup> ICAAC. September 10-13. Denver. Abstract H-1461

27. Shiau S, Broun EC, Arpadi SM, Yin MT. Incident fractures in HIV-Infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2013; 27:1949-1957.
28. Bedimo RJ, Maalouf NM, Zhang S, Dreschler H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; 26: 825-831.
29. Aberg J, Gallant JE, Ghanem KG, Emmanuel P, Zingman BS, Horberg MA. Primary care guidelines for the management of persons infected with HIV: 2013 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 58:e1-34.
30. Brown TT, Hoy J, Borderi M, Guaraldi G, Renjifo B, Vescini F, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60:1242-51.
31. Documento de consenso sobre alteraciones osteoarticulares en la infección por VIH. Grupo de expertos del Plan Nacional sobre el SIDA y de GESIDA. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoAlteracOseas.pdf>

### **Comorbilidades neuropsiquiátricas**

Las alteraciones neuropsiquiátricas son muy frecuentes en la población general de edad avanzada y, por consiguiente, también en la población de personas con el VIH de edad avanzada. Algunos estudios como el realizado entre la población veterana estadounidense han demostrado que la prevalencia de los trastornos depresivos, el abuso de alcohol o dependencia y el abuso de drogas o dependencia es más alta en los veteranos con el VIH que en el colectivo de veteranos sin infección por el VIH<sup>1</sup>. Otros estudios realizados en diferentes continentes también muestran una elevada prevalencia de trastorno depresivo mayor y, en general, de sintomatología depresiva en pacientes con el VIH de edad avanzada<sup>2,3</sup>. Por todo ello, podemos afirmar que los trastornos neuropsiquiátricos tienen una especial relevancia en esta población y, probablemente, estén sensiblemente infradiagnosticados e infratratados, como se ha observado en otros estudios sobre la depresión en la población de edad avanzada<sup>4</sup>.

En lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento general de los trastornos neuropsiquiátricos nos remitimos a las recomendaciones realizadas tanto en el “Documento de Consenso sobre las Alteraciones Psiquiátricas y Psicológicas en Adultos y Niños con Infección por el VIH y en el Documento de Consenso sobre el Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH del Plan Nacional sobre el SIDA”<sup>5,6</sup>.

En esta parte destacaremos algunas peculiaridades y características más específicas de las comorbilidades neuropsiquiátricas que se pueden observar en las personas con el VIH de edad avanzada.

## **Alteraciones neuropsicológicas**

La alteración neuropsicológica es una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes de edad avanzada. Hasta un 15 % tiene alteración neurocognitiva con afectación funcional<sup>7,8</sup> y hasta cuatro veces más que la población joven con el VIH<sup>7</sup>.

Esta prevalencia resulta mucho mayor si solo se tiene en cuenta la alteración neuropsicológica sin implicación funcional, es decir, asintomática<sup>7,8</sup>.

La población con el VIH de edad avanzada es especialmente vulnerable al deterioro cognitivo y funcional<sup>9,12</sup>. Las alteraciones funcionales asociadas al deterioro cognitivo más importantes son dificultades en la toma de la medicación<sup>13,14</sup> y dificultad para realizar las actividades de la vida diaria<sup>10,12</sup>. Por este motivo es especialmente importante detectar precozmente estas alteraciones neurocognitivas, para poder mejorar el funcionamiento diario y evitar una posible situación de invalidez.

Otros factores de riesgo que hay que tener en cuenta para valorar la presencia de un posible deterioro cognitivo en pacientes con el VIH de edad avanzada son las enfermedades cerebrales previas, un bajo nadir del recuento de células CD4, carga viral plasmática detectable y un recuento actual bajo de células CD4<sup>8,15</sup>. Otras enfermedades que pueden contribuir a un peor rendimiento cognitivo y que también son frecuentes en pacientes de edad avanzada son la diabetes mellitus, la HTA, efectos secundarios de los fármacos y el consumo de sustancias psicoactivas<sup>16</sup>. Finalmente, en los pacientes con el VIH+ de edad avanzada también conviene descartar la presencia otros trastornos neurodegenerativos, especialmente la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad cerebrovascular<sup>17,18</sup>.

Sin embargo, a pesar de que la edad avanzada es un factor asociado al deterioro cognitivo, algunos estudios muestran que existen diferencias individuales<sup>19</sup>. Factores que pueden explicar estas diferencias en un mismo colectivo de personas de edad avanzada son: la severidad de la infección<sup>2</sup>, la presencia de APOE4 o de carga viral detectable en LCR<sup>17,20</sup>, estar activos laboralmente<sup>21,22</sup> y el consumo de alcohol / sustancias de abuso<sup>23</sup>. Una de las funciones que suele aparecer como marcador de inicio de deterioro cognitivo en pacientes de edad avanzada, es la pérdida de la atención<sup>18</sup>.

## **Depresión en pacientes de edad avanzada**

La prevalencia de depresión en los pacientes con infección por el VIH puede aumentar con la edad, (datos del Veterans Aging Cohort 5-Site Study)<sup>1</sup>, aunque parece que no ocurre siempre<sup>24</sup>. El apoyo social es un factor muy importante que condiciona la presencia de sintomatología depresiva en personas con el VIH de edad avanzada<sup>25</sup>. Pacientes con edad avanzada recién diagnosticados pueden quedar al

margen de los grupos de apoyo debido al impacto de la estigmatización por el VIH y por la misma edad, y por ello tener más riesgo de sufrir sintomatología depresiva. Las fases prodrómicas del deterioro neurocognitivo asociado al VIH en personas mayores pueden aparecer en forma de apatía, letargia y aislamiento social, síntomas que pueden confundir con un episodio depresivo mayor<sup>26</sup>. Las consideraciones que tenemos en cuenta en general para pacientes con el VIH también deben aplicarse a los pacientes de edad avanzada. Sin embargo, hay que tener especial precaución con los efectos secundarios y las posibles interacciones farmacológicas. Se aconseja el uso de antidepresivos activadores, bien tolerados y con escasas interacciones farmacocinéticas.

### **Ansiedad en pacientes de edad avanzada**

En el caso del tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad en pacientes con el VIH de edad avanzada, habría que evitarlo siempre que sea posible. Es preferible aplicar estrategias cognitivas del manejo del estrés y de la ansiedad, ejercicios de visualización, entrenamiento en relajación muscular progresiva, biofeedback, y técnicas conductuales semejantes<sup>26</sup>. Sin embargo, se recomienda el uso de psicofarmacoterapia en dosis bajas y periodos breves de tiempo. Las benzodiazepinas son los fármacos ansiolíticos más utilizados, aunque como efectos secundarios suelen producir sedación, interaccionan con el alcohol, pueden crear dependencia, y se asocian a interacciones farmacocinéticas, especialmente por actuar sobre el isoenzima del citocromo P450 (CYP450) 3A4<sup>26</sup>. Si el tratamiento ansiolítico se tiene que prolongar más tiempo, se suelen utilizar los ISRS antes que las benzodiazepinas. En cualquier caso, se aconseja la utilización de cortos periodos de tiempo de benzodiazepinas de vida media corta o intermedia, que no tengan metabolitos activos<sup>26</sup>.

### **Consumo de sustancias**

Aunque existen pocos estudios sobre el consumo de sustancias de abuso en pacientes con el VIH de edad avanzada, la prevalencia se sitúa sobre un 30%, respecto a un 45% en pacientes con el VIH jóvenes<sup>27</sup>. Si excluimos el consumo de cannabis, que es muy frecuente en la población joven, prácticamente no existen diferencias en el consumo de otras sustancias no derivadas del cannabis entre jóvenes y adultos de edad avanzada

### **Recomendaciones del “HIV and Aging Consensus Project”<sup>28</sup>**

- El cribaje del deterioro cognitivo es importante. Hay que realizar una evaluación de los síntomas y repetir las exploraciones neuropsicológicas de forma periódica

- Hay que descartar la presencia de un trastorno depresivo en pacientes de edad avanzada utilizando una medida estándar adecuada (como la Escala de Depresión Geriátrica) que minimiza el efecto confusor de los síntomas depresivos somáticos.
- Muchos trastornos de ansiedad pueden ser tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina en lugar de las benzodiazepinas y evitar así algunos efectos secundarios indeseables.
- Si se requiere tratamiento psicofarmacológico para el control de una crisis de ansiedad, se recomienda la utilización de benzodiazepinas de vida media corta o mediana y que no produzcan metabolitos activos.
- Es preferible el uso de fármacos no benzodiazepínicos para el tratamiento de la ansiedad a largo plazo, cuando es necesario utilizar tratamiento farmacológico.
- Es aconsejable motivar a las personas con el VIH+ de edad avanzada para que suspendan o reduzcan al mínimo su consumo de alcohol y de sustancias. Se aconseja remitir al paciente a un centro especializado si existe la sospecha de que presenta un trastorno por abuso o dependencia.
- Hay que evaluar de forma rutinaria la existencia de un posible consumo de alcohol de riesgo o consumo compulsivo de alcohol. Hay que aconsejar la reducción o supresión del consumo en el contexto de la atención clínica dirigida a mejorar la situación médica que a menudo presentan estos pacientes y que el consumo de alcohol puede empeorar o desencadenar: reflujo gastroesofágico, alteración de la función hepática, plaquetopenia, dificultades para el manejo del tratamiento antirretroviral, dificultad para tolerar los efectos secundarios gastrointestinales de tratamiento, etc.)
- No hay ningún tipo de consumo de alcohol que pueda ser considerado seguro o beneficioso para las personas con infección por el VIH

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda realizar una evaluación de los síntomas relacionados con el deterioro neurocognitivo y repetir las exploraciones neuropsicológicas de forma periódica. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
2. *Dado que la prevalencia de depresión es mayor en pacientes con el VIH de edad avanzada, es fundamental su identificación y su tratamiento. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***

3. *En el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad se recomienda utilizar inhibidores de la recaptación de serotonina en lugar de las benzodiazepinas y evitar así algunos efectos secundarios indeseables.*  
**Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**
4. *Es fundamental identificar el consumo de alcohol y recomendar su reducción.*  
**Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

## Referencias

1. Justice A, McGinnis K, Atkinson J. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five-Site Study. *AIDS* 2004; 18:S49–S59.
2. Hinkin C, Castellon S, Atkinson J. Neuropsychiatric aspects of HIV infection among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:S44–S52.
3. Bendavid E, Ford N, Mills EJ. HIV and Africa's elderly: the problems and possibilities. *AIDS*. 2012 Jul 31;26 Suppl 1:S85-91.
4. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, Reynolds CF 3rd, Alexopoulos GS, Bruce ML, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *JAMA* 1997; 278:1186-90.
5. Grupo de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional Sobre el Sida (SPNS); Sociedad Española de Psiquiatría (SEP); Grupo de Estudio de Sida (GESIDA); Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre las alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015 sep (en prensa)
6. Grupo de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). Documento de consenso sobre el manejo clínico de los trastornos neurocognitivos asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (enero 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2014; 32(1):37-47.
7. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, et al. Comorbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27:5-16.
8. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, Woods SP, Ake C, Vaida F, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75:2087-96.
9. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, Watters M, Poff P, Selnes O, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63:822–7.
10. 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; 61:341–8.
11. Woods SP, Dawson MS, Weber E, Grant I. The semantic relatedness of cue-intention pairings influences event-based prospective memory failures in older adults with HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32:398–407.
12. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, Grant I. 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; 34:476–88.
13. 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;26:40–9.
14. 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; 33:200–9.
15. Cysique LA, Murray JM, Dunbar M, Jeyakumar V, Brew BJ. A screening algorithm for HIV-associated neurocognitive disorders. *HIV Med* 2010; 11:642-9.



16. Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, Hinkin CH, Symes S, Baldewicz TT, et al. Aging and neuro-AIDS conditions and the changing spectrum of HIV-1-associated morbidity and mortality. *J Clin Epidemiol* 2001; 54 Suppl 1:S35-43.
17. Valcour VG, Shikuma CM, Watters MR, Sacktor NC. Cognitive impairment in older HIV-1-seropositive individuals: prevalence and potential mechanisms. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1:S79-86.
18. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:263-72.
19. Nelson EA, Dannefer D. Aged heterogeneity: fact or fiction?. The fate of diversity in gerontological research. *Gerontologist* 1992; 32:17-23.
20. Cherner M, Ellis RJ, Lazzaretto D, Young C, Mindt MR, Atkinson JH, et al. Effects of HIV-1 infection and aging on neurobehavioral functioning: preliminary findings. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1:S27-34.
21. Mahncke HW, Bronstone A, Merzenich MM. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for novel intervention. *Progr Brain Res* 2006; 15:81-109.
22. Vance DE, Burrage JW. (2006). Promoting successful cognitive aging in adults with HIV: strategies for intervention. *J Gerontol Nurs* 2006; 32:34-41.
23. Schuster RM, Gonzalez R. Substance abuse, hepatitis C, and aging in HIV: Common cofactors that contribute to neurobehavioral disturbances. *Neurobehav HIV Med* 2012; 4:15-34.
24. Rabkin JG, McElhiney MC, Ferrando SJ. Mood and substance use disorders in older adults with HIV/AIDS: methodological issues and preliminary evidence. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1:S43-8.
25. Shippy RA, Karpiak SE. The aging HIV/AIDS population: fragile social networks. *Aging Mental Health* 2005; 9:246-54.
26. The HIV and Aging Consensus Project Recommended Treatment Strategies for Clinicians Managing Older Patients with HIV. Sponsored by American Academy of HIV Medicine AIDS Community Research Initiative of America. Supporting Partner: American Geriatrics Society. [http://aahivm.org/Upload\\_Module/upload/HIV%20and%20Aging/Aging%20report%20working%20document%20FINAL%2012.1.pdf](http://aahivm.org/Upload_Module/upload/HIV%20and%20Aging/Aging%20report%20working%20document%20FINAL%2012.1.pdf) (último acceso 4/10/2015)
27. Zanjani F, Saboe K, Oslin D. Age difference in rates of mental health/substance abuse and behavioral care in HIV-positive adults. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21:347-55.
28. Work Group for HIV and Aging Consensus Project. Summary report from the Human Immunodeficiency Virus and Aging Consensus Project: treatment strategies for clinicians managing older individuals with the human immunodeficiency virus. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:974-9.

## 7. POLIFARMACIA, TOXICIDAD POR TAR E INTERACCIONES

### POLIFARMACIA

La morbimortalidad asociada a la infección por el VIH ha sufrido un descenso importante en los últimos años, debido, a la ampliación del arsenal terapéutico disponible y al aumento de la potencia y seguridad de los fármacos<sup>1</sup> Este hecho ha conllevado que la expectativa de vida de la población con el VIH haya aumentado y se haya equilibrado respecto de la población general, produciéndose simultáneamente un envejecimiento paulatino de la misma. Se espera que, para el año 2020, más de la mitad de la población con el VIH a nivel mundial tenga más de 50 años<sup>2</sup>. Paralelamente, se ha incrementado de manera importante la aparición de



comorbilidades no relacionadas específicamente con la infección y si con el envejecimiento, como la hipertensión, la diabetes, la osteoporosis etc<sup>3</sup>. Analizando por estratos de edad, estudios como el de Schouten J *et al*, incluso demuestran que la aparición de comorbilidades es mayor que en cohortes similares sin infección por el VIH<sup>4</sup>. La consecuencia lógica del diagnóstico de este tipo de patologías concomitantes ha sido el incremento de la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales, generándose una situación hasta ahora minoritaria, como es la polifarmacia en pacientes con el VIH.

En términos generales la polifarmacia puede definirse como el uso concomitante de numerosos fármacos de manera simultánea. Sin embargo, existen múltiples definiciones del término, entre las que se incorporan aspectos como el uso de medicación potencialmente inapropiada, infrautilización del uso de fármacos o duplicidad farmacoterapéutica. A nivel del “umbral” numérico, se dice que un paciente está polimedicado si usa  $\geq 6$  medicamentos simultáneamente<sup>5</sup>.

Estudios llevados a cabo en población general han demostrado cómo la polifarmacia está claramente relacionada con resultados clínicos negativos, incrementándose la aparición de efectos adversos, interacciones entre fármacos, medicación inapropiada, y empeoramiento de los resultados en salud, En el paciente de mayor edad, y como consecuencia del deterioro fisiológico normal, esta problemática es aún más importante si cabe<sup>6</sup>. Algunos estudios muestran incluso cómo la probabilidad de discontinuar el TAR en pacientes *naïve* debido a toxicidad se incrementa conforme avanza la edad de los pacientes<sup>7</sup>.

En el ámbito del paciente con el VIH esta situación está generando una creciente preocupación, que irá a más sin duda, en los próximos años.

## **CRITERIOS DE CALIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN Y OPTIMIZACION DE LA POLIFARMACIA**

Es importante conocer, y tener en cuenta los cambios fisiológicos que se presentan en el paciente con el VIH durante el envejecimiento, además del estado mental, social y familiar del paciente. El cambio fisiológico producido por la edad va alterando paulatinamente los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia, que es necesario conocer para prescribir medicamentos en forma adecuada. Si no tenemos en cuenta estos aspectos, aparece el concepto de “prescripción inadecuada de fármacos” (PIF). Esta situación podría definirse como el riesgo de sufrir efectos

adversos mayores al beneficio clínico, especialmente cuando existen alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces. La PIF también incluye el uso de fármacos con una mayor frecuencia o una mayor duración que la indicada, el uso de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamentosas, y la duplicidad de fármacos de la misma clase. La PIF incluye una incorrecta selección del medicamento o su dosis y la no utilización o subutilización de fármacos beneficiosos que sí que están clínicamente indicados.

En población general, la magnitud del problema es muy elevada y no hay consenso para prevenir la PIF<sup>8-9</sup>. En las últimas dos décadas existe un creciente interés en buscar los mecanismos para definir la adecuación de los tratamientos farmacológicos en los adultos mayores. Se han desarrollado diferentes grupos de criterios para la detección de medicación inapropiada en pacientes mayores como los criterios IPET de origen canadiense, los criterios MAI, los criterios de Beers y los STOP-START<sup>10</sup>. La utilización de estos criterios para mejorar la utilización de medicamentos y evitar la PIF en población con el VIH debería ser estudiado y validados en futuros estudios diseñados al efecto.

En pacientes con el VIH mayores se recomienda la revisión de toda la medicación prescrita, al menos cada 6 meses en individuos que tengan prescrito  $\geq 4$  medicamentos, y al menos una vez al año para el resto.

Las recomendaciones para introducir estrategias de optimizaron de la prescripción y la revisión de la polifarmacia en la práctica clínica diaria se detallan en las tablas 10 y 11.

**Tabla 10. Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica y la revisión de la polifarmacia en la práctica clínica diaria.**

<b>RECOMENDACIONES</b>
1-Revisar periódicamente la prescripción en todos los pacientes. Priorizar y centrar la revisión en pacientes seleccionados con muchos problemas clínicos o con muchos fármacos porque son los que más se van a beneficiar de la intervenciones de mejora
2-Sustituir medicamentos no indicados. Establecer sistemas de comunicación interprofesional para comunicar los cambios de manera segura.
3-Prescribir fármacos solo si hay indicación clara. Evitar o eliminar los tratamientos no farmacológicos, en la medida de lo posible.
4-Establecer una estrategia mantenida en el tiempo en el cual grupos específicos de pacientes sean incluidos en diferentes fases (ej. pacientes institucionalizados).
5-Evitar fármacos potencialmente peligrosos para pacientes de mayor edad (ej. benzodiazepinas, anticolinérgicos, antidepresivos, etc).

6-Establecer estrategias conjuntas para la revisión de tratamientos que incluya reuniones multidisciplinares periódicas y la utilización de herramientas informáticas que ayuden a la toma de decisiones (pej en situaciones de insuficiencia hepática o renal).
7-Utilizar cuestionarios (ej. el de Hamdy*), para llevar a cabo la revisión de la polifarmacia. Cuestionario de Hamdy: (Cuestiones a abordar durante la revisión de la medicación) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ¿Permanece presente la indicación (problema de salud para la cual el medicamento fue originalmente prescrito)?</li> <li>2. ¿Hay duplicidades en la terapia (fármacos de la misma clase terapéutica)? ¿Es posible simplificar el régimen o la estrategia terapéutica?</li> <li>3. ¿Incluye la estrategia terapéutica medicamentos prescritos para contrarrestar una reacción adversa? Si es el caso, ¿puede retirarse el fármaco que la originó?</li> <li>4. ¿Es la dosis subterapéutica o tóxica considerando la edad del paciente, función renal?</li> <li>5. ¿Se detecta alguna interacción significativa fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad?</li> </ol>
8- Simplificar, siempre que se pueda, el régimen terapéutico y disminuir la complejidad farmacoterapéutica.
9-Limitar, en la medida de lo posible, el número de médicos prescriptores y evitar la prescripción “en cascada”.
10-La revisión de tratamientos debe repetirse periódicamente ya que, entre otras razones, el efecto de la intervención se reduce con el tiempo, pueden identificarse la necesidad o no del uso de determinados medicamentos o nuevos problemas de salud en revisiones periódicas y las guías o recomendaciones sobre el uso de fármacos en el entorno del paciente VIH están en continuo proceso de actualización lo que puede proporcionar para un paciente modificaciones en su atención o en su tratamiento.

\* Pham CB, Dickman RL. Minimizing Adverse Drug Events in Older Patients. Am Fam Physician 2007;76:1837-44.

1.- Considerar para cada fármaco si su uso es necesario y apropiado en función del
<ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 Diagnóstico</li> <li>1.2 Objetivos terapéuticos y resultados en salud</li> <li>1.3 Eficacia y efectividad</li> <li>1.4 Contraindicaciones</li> <li>1.5 Efectos adversos</li> <li>1.6 Dosis ajustada</li> <li>1.7 Coste-efectividad</li> <li>1.8 Toxicidad</li> <li>1.9 Interacciones</li> <li>1.10 Monitorización</li> </ol>
2.- Considerar las condiciones clínicas del paciente:

<ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Indicaciones sin tratamiento</li> <li>2.2 Tratamiento sin indicación</li> <li>2.3 Selección inapropiada</li> <li>2.4 Dosis subterapéutica</li> <li>2.5 No-Adherencia primaria o secundaria</li> <li>2.6 Sobredosificación</li> <li>2.7 Reacción adversa al medicamento</li> <li>2.8 Interacción medicamentosa</li> </ul>
3- Considerar los fármacos a evitar en el paciente VIH+ de mayor edad independiente de la situación clínica
4.- Considerar las características del paciente en cuanto a:
<ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Estado de salud</li> <li>4.2 Estado cognitivo</li> <li>4.3 Adherencia</li> <li>4.4 Complejidad farmacoterapéutica</li> <li>4.5 Efectos inesperados</li> </ul>

## **ADHERENCIA EN EL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR EL VIH CON POLIFARMACIA**

La problemática sobre la importancia de la adherencia al TAR en pacientes con el VIH ha sido un aspecto crítico y estudiado en profundidad desde su inicio. El análisis de los factores que determinan una correlación con un alto grado de adherencia han determinado que ésta suele ser mayor en población de edad más avanzada que en los jóvenes. Sin embargo, el deterioro cognitivo puede, a su vez, empeorar la adherencia, provocando peores resultados en salud. Además, la sobreprescripción de fármacos de manera crónica y el consiguiente incremento de la carga posológica que los pacientes con el VIH de mayor edad están experimentando en los últimos años, puede contribuir a un cansancio y la desmotivación sobre la toma correcta de la medicación <sup>(11-12)</sup>. Los profesionales de la salud deben insistir a sus pacientes sobre la importancia que tiene la adherencia a toda su medicación, no solo la antirretroviral, identificando los beneficios a corto y largo plazo. Esta actividad debe ser realizada con diferentes instrumentos validados para monitorizarlo siendo recomendable utilizarlos de manera combinada.

Actualmente, las intervenciones publicadas destinadas a mejorar la adherencia en pacientes con el VIH de mayor edad son muy escasas y no permiten determinar

unas recomendaciones de apoyo específicas. Aunque podría considerarse la idea de extrapolar las llevadas a cabo en otras patologías como la diabetes o HTA, es necesario evaluar su utilidad en poblaciones específicas como aquellos pacientes con el VIH con deterioro cognitivo o con una mayor fragilidad.

Algunas estrategias a implantar pueden ser, recordatorios electrónicos, cribaje para identificar y tratar la depresión, detectar el abuso de drogas, uso de pastilleros, involucrar a algún apoyo familiar, y simplificar en la medida de lo posible los regímenes terapéuticos.

Por tanto, es prioritario establecer estrategias para reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes con el VIH de mayor edad, evitando en la medida de lo posible, la polifarmacia. Este aspecto redundará en una mejora en la adherencia terapéutica, la prevención de efectos adversos, errores de medicación e interacciones.

### **Recomendaciones**

- 1- *En pacientes con el VIH mayores se recomienda la revisión de toda la medicación prescrita, al menos, cada 6 meses en individuos que tengan  $\geq 4$  medicamentos, y al menos una vez al año para el resto. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
- 2- *Es prioritario identificar y establecer estrategias para reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes con el VIH de mayor edad, evitando en la medida de lo posible la polifarmacia. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
- 3- *Se recomienda realizar la revisión de la farmacoterapia prescrita de forma sistematizada y mediante una metodología secuencial y estructurada. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***

### **TOXICIDAD DEL TAR EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA**

La toxicidad es la principal causa de cambio del TAR. Se ha descrito que más de dos tercios de los pacientes que inician TAR modificarán su régimen inicial a lo largo de los años, casi la mitad de ellos lo harán en el primer año<sup>13</sup>. La toxicidad precoz puede condicionar una importante morbilidad y suponer un *hándicap* para la adherencia de los pacientes al TAR.

Aunque los pacientes mayores tienden a ser más adherentes al TAR y por tanto suelen lograr un mejor control de la carga viral VIH que los más jóvenes<sup>14</sup>, la aparición de toxicidad atribuible a los ARV es más frecuente, al menos en lo referente

a las complicaciones metabólicas. No obstante, la tolerabilidad inmediata y subjetiva del TAR no parece diferir en los mayores con respecto a los jóvenes. La edad en sí misma es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Además, el componente inflamatorio asociado a la infección por VIH puede contribuir al incremento en el riesgo<sup>15</sup>.

La edad avanzada favorece una disminución de la reserva orgánica en 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<sup>14</sup>. Este incremento del riesgo de toxicidad de los fármacos en pacientes mayores ha llevado a los geriatras a la elaboración de un listado de fármacos a evitar en la población general anciana por ser “potencialmente inapropiados” por su toxicidad<sup>16</sup>, el cual incluye fármacos que tienen efectos sobre el sistema nervioso central similares por ejemplo a los de efavirenz y fármacos que prolongan el intervalo QT como algunos inhibidores de la proteasa

. En los pacientes mayores, se ha descrito asimismo un incremento de la fosforilación intracelular de los análogos de nucleósidos, lo cual podría resultar en un aumento de la toxicidad a igualdad de dosis<sup>17</sup>. Los ITIAN pueden producir disfunción mitocondrial y de esta manera contribuir a la sarcopenia. Algunos de los típicos efectos secundarios del TAR, como la lipoatrofia podrían ser más evidentes cuando se asocian con los cambios faciales naturales que ocurren con el envejecimiento y modificar negativamente la percepción de la imagen corporal y la capacidad de relación.

El síndrome clínico del anciano frágil descrito en los últimos años se asocia a una disminución de la reserva funcional orgánica que incrementa la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Se ha descrito un fenotipo característico que aparece a edades más tempranas en la población con infección por el VIH que en la población general<sup>18</sup>. Los ancianos frágiles muestran descensos significativos en el metabolismo de fármacos en comparación con individuos jóvenes sanos. El aumento en la exposición a los fármacos también se relaciona con una combinación entre una disminución en el aclaramiento renal y la regulación negativa de las enzimas metabólicas inducida por el exceso de citoquinas circulantes<sup>19</sup>.

La mayoría de los ensayos clínicos randomizados con nuevos fármacos antirretrovirales tienden a evitar el reclutamiento de pacientes con más de 50 años y comorbilidades propias de la edad. Por tanto, los pocos datos que podemos analizar de la toxicidad del TAR en pacientes mayores provienen en general de cohortes

observacionales. Así por ejemplo, un estudio de la cohorte suiza encuentra la edad avanzada como predictor independiente de modificación del tratamiento en relación con toxicidad (HR 1.21 por cada 10 años de aumento)<sup>13</sup>. En la cohorte IPEC-FIOCRUZ HIV/AIDS brasileña, las tasas de modificación del TAR durante el primer año motivadas por toxicidad aumentan progresivamente con la edad de los pacientes, oscilando entre un 13.4 por 100 pacientes-año para el grupo de 18-29 años hasta un 19.4 por 100 pacientes-año en aquellos de >50 años<sup>7</sup>. Un trabajo italiano evaluó la incidencia de eventos adversos metabólicos o nuevas comorbilidades en pacientes por encima de 50 años comparados con controles de edad entre 25 y 35 años. Los autores encontraron que el porcentaje de pacientes en los cuales aparecían alteraciones en las pruebas bioquímicas (glucosa, colesterol total, triglicéridos y creatinina) fue significativamente más alto en el grupo de pacientes más mayores. Además, la tasa de nuevas comorbilidades (neuropatía y trastornos cardiovasculares y metabólicos) fue más alta en los pacientes más mayores (24.52 por 100 pacientes-año vs 3.39 por 100 pacientes-año en el grupo control). No obstante, a pesar de la incidencia aumentada de anomalías bioquímicas y comorbilidades en el grupo de mayor edad, no se encontraron diferencias significativas en los efectos secundarios reportados ni en la tolerancia subjetiva al tratamiento<sup>20</sup>. Finalmente, una cohorte africana que incluye datos de nueve países subsaharianos sí demuestra de manera más vehemente el efecto de la edad en la peor respuesta al TAR de los pacientes más mayores al encontrar un exceso de mortalidad tras tres meses de inicio del TAR en todos los grupos de edad superiores a 40 años. Los autores atribuyen este exceso de mortalidad en los pacientes más mayores a una variedad de causas entre las cuales se encuentran la inmunosenescencia pero también la mayor toxicidad de los antirretrovirales en este segmento etario<sup>21</sup>.

A pesar de que no existen recomendaciones específicas en lo concerniente a la elección del régimen antiretroviral de inicio en pacientes mayores, ésta debe hacerse después de una revisión cuidadosa de las comorbilidades del paciente y las medicaciones concomitantes. Tampoco se han emitido recomendaciones acerca de una necesidad de monitorización de la toxicidad más frecuente en pacientes mayores, si bien, en nuestra opinión, debería considerarse al menos cuando existan factores de riesgo asociados. Un ejemplo de lo expuesto es el caso de la osteopenia/osteoporosis y los fármacos antirretrovirales potencialmente implicados en la mujer postmenopáusica. En la tabla 12 se exponen las recomendaciones generales para afrontar la aparición de toxicidad relacionada con un fármaco antirretroviral.



**Tabla 12. Manejo de la toxicidad o efecto adverso de los ARV**

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Establecer la gravedad de la toxicidad</li><li>2. Evaluar la medicación concomitante para establecer si la toxicidad puede ser atribuible al/los ARV o a otros fármacos administrados conjuntamente.</li><li>3. Considerar otras enfermedades intercurrentes (p.ej. hepatitis viral si aparece ictericia)</li><li>4. Manejar la reacción adversa de acuerdo con la severidad:<ul style="list-style-type: none"><li><b>Severas, con riesgo vital:</b> Suspender inmediatamente todos los fármacos antirretrovirales, tratar adecuadamente el trastorno (tratamiento sintomático y de soporte) y reintroducir el TAR usando un régimen modificado (sustituyendo el ARV implicado) cuando el paciente este estable.</li><li><b>Graves:</b> Sustituir el fármaco implicado sin suspender el TAR.</li><li><b>Moderadas:</b> Considerar continuar el TAR si no hay alternativa sencilla con vigilancia estrecha. Si el paciente no mejora con tratamiento sintomático, sustituir el ARV implicado.</li><li><b>Leves:</b> Explicar al paciente que el efecto no requiere cambio. Aconsejar medidas para mitigar las consecuencias adversas.</li></ul></li></ol> <p>Reforzar el mantenimiento de la adherencia a pesar de la toxicidad en las reacciones moderadas y leves</p>
---

Los médicos que atienden a pacientes mayores con VIH deberían vigilar especialmente los posibles efectos tóxicos del TAR sobre riñón, hueso y a nivel metabólico y cardiovascular.

### **Recomendaciones**

1. *La elección del TAR de inicio en pacientes mayores debe hacerse considerando las comorbilidades del paciente y las medicaciones concomitantes. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.***
2. *Se recomienda realizar una monitorización de la toxicidad más frecuentemente en pacientes mayores al menos cuando existan factores de riesgo asociados. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.***

## **INTERACCIONES DEL TAR CON LOS GRUPOS DE FÁRMACOS MÁS EMPLEADOS EN POBLACIÓN DE EDAD AVANZADA**

El riesgo potencial de interacciones en los pacientes con el VIH de edad avanzada es mayor con los fármacos empleados para tratar eventos

cardiovasculares, en especial estatinas, seguidos de los que actúan sobre el sistema nervioso central (psicofármacos o metadona).<sup>22</sup> No se incluirán en este documento las interacciones con psicofármacos dado que existe otro específico que trata de este tema (Recomendaciones de la SPNS/SEP/SENP/SEIP/GESIDA sobre aspectos psiquiátricos y psicológicos en la infección por el VIH).<sup>23</sup> Dada su complejidad, sólo pretendemos dar una visión general; para obtener más detalles se recomienda consultar las webs específicas sobre interacciones<sup>24-26</sup>, así como las fichas técnicas de los respectivos productos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <http://www.aemps.gob.es/cima/>, Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> y U.S. Food and Drug Administration <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>) y las recomendaciones de las agencias reguladoras y de las principales sociedades científicas tanto nacionales (GeSIDA <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-tar.pdf>), como internacionales (EACS <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html> y AIDSInfo <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/0>

El metabolismo de los antirretrovirales y su efecto inductor o inhibidor, así como las contraindicaciones de uso con otros fármacos pueden consultarse en detalle en Documento de consenso de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al TAR en adultos con infección por el VIH, así como en otras revisiones.<sup>27-29</sup>

Debe destacarse que las interacciones por inducción del metabolismo tienen un inicio lento (días a semanas), mientras que las que son por inhibición del metabolismo tienen un inicio rápido (horas).

En general, el mayor riesgo de interacciones lo presentan los inhibidores de la proteasa y el nuevo inhibidor de la integrasa EVTG-cb por su efecto inhibidor sobre el CYP3A4, que pueden provocar el acúmulo/toxicidad de los fármacos que emplean esta vía metabólica. Adicionalmente, ambos bloquean la glicoproteína-P (P-gp), pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que emplean este transportador. Los ITIANN EFV, NVP, y en menor grado ETV, son fundamentalmente inductores del CYP3A4, por lo que pueden reducir la eficacia de los fármacos que se metabolizan por esta vía.

En general, cuando queremos evitar interacciones, debemos saber que algunos antirretrovirales como RAL, RPV o MVC no modifican las concentraciones de otros fármacos (es decir, no actúan como “causantes” de interacciones). DTG

tiene también poco riesgo, aunque puede tener algunas interacciones que afectan a transportadores (ej, metformina) (tabla 13) <sup>24-36</sup>. RPV y MVC sí pueden ser “víctimas” de interacciones cuando otros fármacos modifican sus concentraciones, dado que son metabolizados mediante el CYP3A4 por lo que otros fármacos que induzcan o inhiban el CYP3A4 pueden modificar sus concentraciones plasmáticas. DTG tiene un metabolismo minoritario por el CYP3A4, por lo que se verá menos afectado por esto. A diferencia de los anteriores, RAL se elimina por vías independientes del citocromo P450 (por glucuronidación, mediada por UGT1A1) y por ello su riesgo de interacción es mínimo.

Fármacos como pioglitazona, repaglinida o verapamilo son metabolizados en mayor o menor medida por el CYP2C8 y pueden presentar interacciones tanto con los inhibidores de la proteasa como con los ITINN (tabla 13). EFV y los IP son inhibidores de esta enzima <sup>30</sup> aunque para RTV hay datos contradictorios. Según la ficha técnica americana de ATV, no es probable que ATV/r modifique de forma importante el CYP2C8, mientras que ATV no potenciado sí lo inhibe. Otros como clopidogrel, acenocumarol, carvelidol, losartan y las sulfonilureas, entre otros, son metabolizados principalmente mediante el CYP2C9. El comportamiento de los antirretrovirales respecto a esta enzima es distinto. Ritonavir (que básicamente es un inhibidor) puede inducirla. EVTG es un inductor débil del CYP2C9 y probablemente produzca menor interacción. A diferencia de los anteriores, EFV y ETV teóricamente podrían inhibirla. La situación es diferente cuanto se trata de profármacos como clopidogrel que es activado mediante el CYP2C9 o que tienen metabolitos activos como losartan. En el caso de clopidogrel, un inductor del CYP2C9 como RTV aumentaría la activación/eficacia, en cambio con las sulfonilureas y acenocumarol ocurriría una posible reducción de su eficacia al asociarlas con RTV (tabla 13). Cabe recordar que la mayoría de información es teórica y se desconoce el posible impacto clínico real.

El transportador glicoproteína-P, tiene por misión dificultar la penetración en el organismo de fármacos y otros productos tóxicos que la empleen (sustratos), así como eliminarlos con mayor facilidad y evitar su distribución a los distintos compartimentos (ej. dificulta el acceso al sistema nervioso central). Existen otros transportadores de interés como OATP1B1 y OATP1B3 que intervienen en la excreción biliar (ej. de las estatinas) y pueden ser bloqueado por los IP. Puede encontrarse información específica sobre transportadores en las webs <http://dbts.ucsf.edu/fdatransportal/index><sup>31</sup> <http://www.pharmacologyweekly.com/content/pages/drug-reference-table-cyp-p450-ugt-enzymes-transporters-ln>.<sup>28</sup>

Algunos antirretrovirales como saquinavir, LPV y ATV prolongan el intervalo QT del ECG. RPV, en voluntarios sanos, a dosis mayores a las terapéuticas (75 mg una vez al día y 300 mg una vez al día) prolongó el intervalo QTc en el EKG si bien a la dosis terapéutica de 25 mg/día no produce un efecto clínicamente relevante sobre el intervalo QT. Si se asocian estos TAR con otros fármacos con riesgo de prolongar el QT (betabloqueantes, antagonistas del calcio,...) debe monitorizarse el ECG. Adicionalmente a esta interacción farmacodinámica, debe considerarse el efecto inhibitor del metabolismo de los inhibidores de la proteasa que provoca un aumento de la concentración de otros fármacos, y si éstos también prolongan el QT, el impacto será mayor por sus mayores concentraciones. En la web CredibleMeds®<sup>32</sup> puede consultarse el riesgo de algunos fármacos, aunque no se trata de un listado exhaustivo. RTV produce asimismo una prolongación moderada y asintomática del intervalo PR en algunos pacientes sanos. De forma rara, se han notificado raros casos de bloqueo atrioventricular de 2º o 3º grado en pacientes con enfermedad cardíaca estructural subyacente y anomalías preexistentes en el sistema de conducción, o en pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo PR.

La tabla 13 ofrece información detallada sobre el potencial riesgo de interacción con los fármacos de uso común en las patologías crónicas más frecuentes. En los casos en los que la información es teórica, la posible importancia clínica debe intuirse basándose en la farmacocinética y, por lo tanto, los datos deben interpretarse con prudencia.

### **Recomendaciones**

1. *Se debe registrar en la historia clínica todos los medicamentos (antirretrovirales y no antirretrovirales), productos naturales y medicinas alternativas que toma el paciente para evaluar posibles interacciones entre ellos. Esta evaluación debería realizarse por lo menos una vez al año. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
2. *Se debe considerar las características específicas de la población de edad avanzada (eliminación renal y hepática disminuidas) que los hacen más susceptibles a mayor toxicidad en caso de interacción. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
3. *Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.***

4. Cuando se empleen fármacos que puedan prolongar el intervalo QT junto a ATV, SQV, LPV, RTV o RPV debería monitorizarse el ECG tras el inicio de la asociación y periódicamente durante la misma. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

**Tabla 13.- Riesgo de interacción con los fármacos de uso más frecuente en los pacientes de edad avanzada. Modificado de Gedela K et al. <sup>29</sup>**

Fármaco (FCO)	Metabolismo/excreción Efecto inductor/inhibidor	Riesgo potencial de interacción con antirretrovirales	Importancia clínica/ Recomendación
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>			
Amlodipino	Sustratos de: CYP3A4  Diltiazem es un inhibidor moderado de CYP3A4 e inhibe P-gp	IP/r: ↑ concentraciones/toxicidad FCO ITINN <sup>f</sup> : ↓ eficacia fármaco	IP/r: puede requerir ↓ dosis FCO. ITINN <sup>f</sup> puede requerir ↑ dosis FCO. Monitorizar EKG con ATV, SQV, LPV, RTV, RPV.
Diltiazem			
Nifedipino Felodipino			
Verapamilo	Sustrato de: CYP2C8, 3A4 y P-gp.  Inhibidor moderado de CYP3A4 Inhibidor P-gp	Riesgo de interacción difícil de predecir, los IP/r e ITINN <sup>f</sup> inhiben unas vías e inducen otras.	Monitorizar eficacia/toxicidad. Evitar en lo posible/mucha precaución. Monitorizar EKG con ATV, SQV, LPV, RTV, RPV.
<b>ANTIÁCIDOS, ANTIHISTAMÍNICOS H2 E INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>			
Antiácidos de Al y Mg		IInt: Los compuestos que contienen cationes polivalentes (Ca, Al, Fe, Mg) pueden reducir su absorción, por un mecanismo independiente del cambio de pH. RPV, ATV: los antiácidos reducen su absorción.	Administrar los antirretrovirales 2-4h antes de los antiácidos.
Ranitidina Famotidina		Ausencia de interacción con IInt ↓76% AUC RPV ↓41% AUC ATV	Ausencia de interacción con IInt RPV: 4h antes ó 12 h después de antiH2. ATV/r: 2h antes ó 10h después de antiH2. Ver nota #
Omeprazol		↓37% C <sub>min</sub> RPV ↓41% AUC ATV	RPV contraindicada ATV: ver nota #

<b>ANTIAGREGANTES</b>			
Ac. acetilsalicílico (aspirina; AAS)	Esterasas plasmáticas y excreción renal.	RTV: induce la glucuronidación. Posible ↓niveles/eficacia de AAS.	Poco claro. Emplear dosis habituales.
Clopidogrel	Profármaco. Activado por: CYP2C9>3A4. Inhibe: 2B6	RTV: ↑formación metabolito activo de clopidogrel. EVTG-cb: interacción poco probable. ETV y EFV: ↓formación metabolito activo de clopidogrel. ETV y EFV: posible ↓eficacia clopidogrel	Poco claro.
Prasugrel	Profármaco. Activado por: CYP3A4 y 2B6	Según la ficha técnica de prasugrel probablemente el efecto de los inductores e inhibidores potentes del CYP3A4 tienen poca repercusión.	Emplear dosis habituales.
Ticagrelor	Sustrato de: CYP3A4 y Pgp Metabolito activo.	IP/r y EVTG/cobi contraindicados (riesgo de sangrado) ITINN <sup>f</sup> : ↓ticagrelor, probablemente sin repercusión clínica	Evitar IP/r y EVTG-cb.
<b>ANTICOAGULANTES</b>			
Acenocumarol	CYP2C9 > CYP1A2 y CYP2C19.	EFV: puede ↑ó↓ eficacia anticoagulante ETV: ¿puede ↑ eficacia anticoagulante? IP/r: aunque se ha descrito ↑del efecto anticoagulante, habitualmente suele producirse el efecto contrario: se requiere ↑dosis de acenocumarol EVTG-cb: podría modificar la eficacia, aunque no hay datos	Monitorizar estrechamente INR. RTV: puede requerir ↑ dosis acenocumarol EFV: puede requerir ↑ó↓ dosis acenocumarol ETV: puede requerir ↓ dosis acenocumarol
Heparina	Eliminación hepática en la que interviene en parte el sistema retículo endotelial. No mediada por el citocromo P-450	Interacción con TAR poco probable.	Seguimiento habitual.
<b>NACA:</b>			
Apixaban	Sustrato de: CYP3A4 y P-gp	IP/r y EVTG-cb: contraindicados por aumento del riesgo de sangrado. (ambos antirretrovirales inhiben el CYP3A4 y la P-gp) ITINN <sup>f</sup> : posible ↓efecto anticoagulante.	Evitar IP/r y EVTG-cb por riesgo de sangrado. Evitar ITINN <sup>f</sup> por ↓eficacia.
Dabigatran	Eliminación renal	IP/r: según un estudio en	IP/r: dosis

	inalterado y por glucuronidación. Sustrato de P-gp.	voluntarios sanos, interacción significativa poco probable EVTG-cb: , interacción significativa poco probable espaciándolos 2h ITINN: interacción poco probable.	habituales. Precaución (datos limitados)
Rivaroxaban	Sustrato de: CYP3A4 y P-gp	IP/r y EVTG/cobi: contraindicados por aumento del riesgo de sangrado. Un caso descrito de sangrado digestivo ITINN <sup>f</sup> : posible ↓efecto anticoagulante	Evitar IP/r y EVTG-cb. Evitar ITINN <sup>f</sup> por ↓eficacia.
<b>BETABLOQUEANTES</b> Monitorizar EKG con ATV, SQV, LPV, RTV, RPV.			
Atenolol	Eliminación renal	Escaso riesgo de interacción. En general, precaución con fármacos que prolonguen intervalo QT	Seguimiento habitual
Bisoprolol	50% inalterado por orina 50% metabolismo: CYP3A4	IP/r: ↑concentraciones/toxicidad FCO ITINN <sup>f</sup> : ↓eficacia FCO	IP/r: monitorizar toxicidad FCO. ITINN <sup>f</sup> : monitorizar eficacia FCO.
Carvedilol	CYP2D6, 2C9> 3A4, 1A2 y 2E1	Riesgo de interacción difícil de predecir, los IP/r e ITINN <sup>f</sup> inhiben unas vías e inducen otras. EVTG-cb: probablemente interacción leve ↓ó↑?	Monitorizar eficacia/toxicidad.
Metoprolol	CYP2D6	IP/r: ↑concentraciones/toxicidad FCO EVTG-cb↑ leve concentraciones FCO. ITINN: interacción poco probable.	IP/r: monitorizar toxicidad FCO.
Propranolol	CYP2D6 y 1A2 mayoritarios	IP/r: con RTV posible ↑ó↓ FCO, difícil de predecir. EVTG-cb: ¿↑leve FCO? ITINN <sup>f</sup> : interacción poco probable	IP/r: monitorizar eficacia/toxicidad FCO
<b>DIURÉTICOS</b>			
Furosemida	Eliminación renal 90% Glucuronidación minoritario. Inhibe OAT1.	Interacción con TAR poco probable. Nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas.	Monitorizar función renal y electrolitos. Precaución con nefrotóxicos como TDF (↓eliminación renal de TDF por OAT1)
Hidroclorotiazid	Eliminación renal	Interacción con TAR poco	Monitorizar



a	Inhibe OAT1.	probable. Nefrotoxicidad y alteraciones electrolíticas.	función renal y electrolitos. Precaución con nefrotóxicos como TDF (↓eliminación renal de TDF por OAT1)
<b>ESTATINAS</b>			
Atorvastatina	CYP3A4 Metabolitos activos Excreción biliar (OATP1B1); renal <2%	DRV/r: ↑ 4 veces AUC atorvastatina (10 mg/día). LPV/r: ↑ 6 veces AUC atorvastatina (20 mg/día). ITINN <sup>f</sup> posible ↓ niveles de atorvastatina.	IP/r: iniciar atorvastatina a dosis bajas (10mg; no exceder 20 mg/día) <sup>35</sup> y monitorizar estrechamente. EVTG-cb: contraindicado según ficha técnica. ITINN <sup>f</sup> : puede requerirse aumento de dosis de atorvastatina.
Lovastatina	CYP 3A4 Metabolitos activos Excreción biliar 83%; renal ~ 10%	Teóricamente pueden producirse aumentos importantes en las concentraciones de lovastatina con todos los IPs. ITINN <sup>f</sup> : posible ↓efecto lovastatina.	IP/r y EVTG-cb: contraindicado ITINN <sup>f</sup> : puede requerirse aumento de dosis de lovastatina.
Pitavastatina	Glucuronidación (UGT1A3 y UGT2B7). Mínimo por CYP2C9 y CYP2B7. Metabolito inactivo. Excreción biliar (OATP1B1)	ATV: ↑ 31% AUC pitavastatina LPV/r: ausencia/mínima de interacción farmacocinética con pitavastatina. ITINN <sup>f</sup> : interacción poco probable	EVTG-cb: no recomendado según ficha técnica Resto TAR: no se requiere ajuste de dosis. Seguimiento habitual.
Pravastatina	Glucuronidación, con mínima intervención del citocromo P450. Excreción biliar 70% (OATP1B1) y renal 20%.	DRV/r: ↑ 81% AUC de pravastatina (40 mg c/24h). LPV/r: ↑ 30% AUC pravastatina (20 mg/día). ITINN <sup>f</sup> : interacción poco probable	LPV/r: no se requiere ajuste de dosis. DRV/r y otros IP/r: empezar con dosis bajas y monitorizar estrechamente. Otros TAR: dosis habituales
Rosuvastatina	Hígado (mínimo~10%): CYP2C9 y 2C19 Metabolitos: parcialmente activo e	ATV/r ↑213% AUC rosuvastatina DRV/r: ↑50% el AUC rosuvastatina	IP/r y EVTG/cobi: empezar con dosis bajas de rosuvastatina (5-

	inactivo. Excreción biliar (OATP1B1)	LPV/r ↑108% AUC rosuvastatina Interacciones causadas mayoritariamente por inhibición del transportador OATP por los IP. EVTG/cobi: ↑38% el AUC rosuvastatina	10 mg/día), aumentando la dosis progresivamente. ITINN: no hay datos
Simvastatina	CYP3A4 Metabolitos activos Excreción biliar 60% y renal 13%	IPs/r: ↑30 veces AUC simvastatina. Diversos casos descritos de rabdomiólisis. ITINN: posible ↓efecto lovastatina.	IP/r y EVTG-cb: contraindicado ITINN: puede requerirse aumento de dosis de lovastatina.
Ezetimiba	Glucuronidación. Metabolitos activos Excreción biliar Circulación enterohepática importante.	LPV/r: ausencia de interacción. IP/r: teóricamente ↓ ezetimiba.	Teóricamente, no se recomienda ajuste de dosis con ningún TAR.
<b>FIBRATOS</b>			
Bezafibrato	Hidroxilación y glucuronidación Excreción renal inalterado 50%	IP/r: ↓ niveles fibrato	IP/r: monitorizar eficacia. Otros TAR: teóricamente ausencia de interacción.
Fenofibrato	Profármaco hidrolizado por esterasas plasmáticas a fenofíbrico (activo). Glucuronidación. Excreción urinaria. El citocromo P450 no interviene de forma importante.	IP/r: ↓ niveles fibrato	IP/r: monitorizar eficacia Otros TAR: teóricamente ausencia de interacción.
Gemfibrozilo	Glucuronidación. Citocromo P450 (CYP3A4) minoritario. Metabolito poco activo.	IP/r: ↓ niveles fibrato IP/r: LPV/r: ↓41% en el AUC de gemfibrozilo (dosis única de 600 mg).	Teóricamente, no se recomienda ajuste de dosis
<b>HIPOGLUCEMIANTES ORALES e INSULINA</b>			
Insulina	Análogo de hormona natural	No se esperan interacciones	Dosificación habitual.
Agonistas de GLP-1: Exenatida Liraglutida	No presentan metabolismo mediado por el citocromo P-450	No se esperan interacciones Liraglutida puede prolongar el intervalo PR.	Dosificación habitual. Liraglutida: monitorizar EKG con ATV, SQV, LPV, RTV, RPV.

Inhibidores de alfa-glucosidasa acarbosa	Prácticamente no pasa a vía sistémica. Metabolizada en tubo digestivo.	No se esperan interacciones	Dosificación habitual.
<b>Inhibidores DPP-4</b>			
<u>linagliptina</u>	Eliminada inalterada por heces 80%. CYP3A4 minoritario. Sustrato: P-gp	IP/r y EVTG-cb: interacción poco probable. ITINN <sup>f</sup> : ¿posible ↓efecto FCO?	En general, estos fármacos presentan un amplio margen terapéutico, por lo que es más difícil que presenten interacciones de importancia clínica, especialmente linagliptina y sitagliptina.
<u>Saxagliptina</u>	CYP3A4/5	IP/r y EVTG-cb: posible ↑eficacia FCO ITINN <sup>f</sup> : posible ↓eficacia FCO	
<u>Sitagliptina</u>	Eliminada inalterada por orina (80%). CYP3A4 y 2C8 minoritarios. P-gp.	Dado el amplio margen terapéutico y la eliminación renal una interacción importante parece poco probable.	
<u>Biguanidas: metformina</u>	No se metaboliza en hígado. Excreción inalterada en orina (filtración glomerular y secreción tubular) Sustrato de OCT1 y MATE-1-2K	Riesgo de acidosis láctica con algunos ITIAN, especialmente si insuficiencia renal. EVTG-cb: posible ↑ metformina (inhibe MATE1) DTG: ↑65% AUC metformina (inhibe OCT1 y MATE2K) <sup>36</sup> .	Dosis habituales de metformina. ITIAN (en especial d4T, ddl y AZT) y TDF: Monitorizar función renal y acidosis metabólica. TDF se ha asociado a acidosis tubular renal proximal y metformina a acidosis láctica. DTG y EVTG-cb: monitorizar toxicidad metformina (ausencia de interacción con RAL)
<u>Metiglinidas: repaglinida</u>	CYP2C8>3A4 Sustrato de OATP1B1	IP/r y EVTG/cb: posible ↑ eficacia FCO. EFV: riesgo de interacción difícil de establecer (↓ó↑ eficacia FCO) NVP,ETV: posible ↓ eficacia FCO	IP/r y EVTG/cb: monitorizar hipoglucemia. Iniciar FCO a dosis bajas y aumentar progresivamente. No usar ATV no potenciado por riesgo de hipoglucemia (Ficha técnica americana de Reyataz®). EFV: monitorizar eficacia/toxicidad FCO.

			NVP, ETV: monitorizar eficacia FCO.
<u>Sulfonilureas</u> (SU): gliclazida glipizida gliburida glimepirida	CYP2C9 y 2C19	IPs/r: RTV es un inductor potente de CYP2C9: posible ↓ eficacia FCO. EVTG-cb: EVTG es inductor débil de CYP2C9: ¿↓ leve eficacia? ITINN: posible ↑ eficacia con EFV y ETV	IPs/r: monitorizar eficacia de SU. EVTG-cb: monitorizar eficacia de SU. EFV y ETV: monitorizar hipoglucemia.
<u>Tiazolidindionas</u> : pioglitazona	CYP2C8 > 3A4. Metabolitos activos	IP/r y EVTG-cb: posible ↑ eficacia FCO EFV: difícil de establecer NVP, ETV: posible ↓ eficacia FCO	IP/r y EVTG-cb: monitorizar hipoglicemia.
<b>IECAs</b>			
Captoprilo Enalaprilo Lisinopril Ramiprilo	Escaso metabolismo. Son profármacos a excepción de captoprilo y lisinopril	Escaso riesgo de interacción. Potencial nefrotoxicidad Raramente, supresión de la médula ósea.	Monitorizar electrolitos/función renal.
<b>SARTANES</b>			
Candesartan	Profármaco activado por hidrólisis. Excreción biliar y renal mayoritariamente inalterado. No es metabolizado de forma importante por el citocromo P-450	Escaso riesgo de interacción	Seguimiento clínico habitual.
Olmesartan, Telmisartan Valsartan	Excreción biliar (OATP 1B1 y 1B3)	IP/r ritonavir es inhibidor del OATP1B1 y 1B3, se desconoce hasta qué punto se podría producir una interacción importante.	IP/r: monitorizar toxicidad del sartan.
Losartan	Importante efecto de primer paso. CYP2C9 > 3A4. Metabolito activo.	IP/r e ITINN: riesgo de interacción difícil de establecer.	Monitorizar eficacia/toxicidad FCO.
Irbesartan	Glucuronidación y CYP2C9. Excreción biliar	Teóricamente ↓ eficacia con IP/r. Posible ↑ toxicidad con EFV, ETV. Sin embargo, parece poco probable que pueda tener importancia clínica.	IP/r: monitorizar eficacia FCO. EFV/ETV: monitorizar toxicidad FCO. Probablemente poco relevante.

\*Inhibidores de la proteasa del VIH: atazanavir (Reyataz®), darunavir (Prezista®), fosamprenavir (Telzir®), lopinavir/ritonavir (Kaletra®), ritonavir (Norvir®), saquinavir (Invirase®) Nelfinavir (Viracept®) ha sido retirado del mercado e indinavir (Crixivan®) y tipranavir (Aptivus®) prácticamente no se emplea. Las interacciones con tipranavir pueden variar debido a sus características particulares más complejas.

†Excepto rilpivirina, que no modifica las concentraciones de otros fármacos.

# ATV/r con inhibidores de la bomba de protones -IBP-: contraindicado. Si IBP inevitable, ATV/r 400/100 mg/24h y estrecha monitorización. La dosis diaria del IBP no debe exceder 20 mg de omeprazol o su equivalente y debe administrarse 12 horas antes de ATV/r. (Nota: en pacientes que no estén tomando tenofovir, pueden administrarse antihistamínicos H2 sin superar una dosis equivalente a 20 mg de famotidina dos veces al día. Si fuese necesaria una dosis mayor, equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día como máximo, considerar ATV/r 400/100 mg/24h. En pacientes que estén tomando tenofovir, si se administra un antihistamínico H2 dosificar ATV/r 400/100 mg/24h y no superar 40 mg/12h de famotidina o equivalente. Es preferible administrar ATV/r 10 horas después ó 2 horas antes de los antihistamínicos H2.

**Abreviaturas:** ATV: atazanavir; AUC o exposición al fármaco: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente al tiempo; DRV: darunavir; RAL: raltegravir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; EKG: electrocardiograma; ETV: etravirina; EVTG-cb: elvitegravir/cobicistat; IDV: indinavir; Ilnh: Inhibidores de la integrasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP/r: inhibidores de la proteasa del VIH potenciados con ritonavir; LPV: lopinavir; NVP: nevirapina; P-gp: glicoproteína-P; RPV: rilpivirina; RTV ó r: ritonavir; SQV: saquinavir; TAR: tratamiento antirretroviral; TDF: tenofovir

## Referencias

1. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour V. Management of Human Immunodeficiency Virus Infection in Advanced Age. *JAMA* 2013; 309:1397-1405.
2. Centers for Disease Control – CDC (USA). Persons aged 50 and older. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/over50/index.htm> [consultado 07.11.14].
3. HIV and Aging: State of Knowledge and Areas of Critical Need for Research: A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60(Suppl 1):S1–18.
4. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1787-97.
5. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging* 2013; 8:749-63.
6. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of Age With Polypharmacy and Risk of Drug Interactions With Antiretroviral Medications in HIV-Positive Patients. *Ann Pharmacother* 2013; 47:1429-39.
7. Torres TS, Cardoso SW, Velasque LS, Veloso VG, Grinsztejn B. Incidence rate of modifying or discontinuing first combined antiretroviral therapy regimen due to toxicity during the first year of treatment stratified by age. *Braz J Infect Dis* 2014; 18:34-41
8. What is polypharmacy?. National Prescribing Service Newsletter. Diciembre, 2000. Disponible en: [http://www.nps.org.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0003/15780/news13\\_polypharmacy\\_1200.pdf](http://www.nps.org.au/_data/assets/pdf_file/0003/15780/news13_polypharmacy_1200.pdf) [consultado 18.11.14].
9. Prescribing for the older people. *MeReC Bulletin*. National Prescribing Centre 2001; 11:37-40.
10. Programa de Atención al Prescribing Centre. 2001; 11: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DPrograma+Polimedico.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1311007411683&ssbinary=true> [consultado 18.11.14].
11. Nachega JB, Hsud AJ, Uthmane AO, Spinewine A, Phamg PA. Antiretroviral therapy adherence and drug on treatment-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3D:S39n%2F
12. Zhou S, Martin K, Corbett A, Napravnik S, Eron J, Zhu Y, et al. Total Daily Pill Burden in HIV-Infected Patients in the Southern United States. *AIDS Patient Care STDS* 2014; 28:311-7.
13. 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; 170:57-65.

14. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, DeLorenze GN, Klein D, Quesenberry CP, Jr. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007; 167:684-91.
15. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, Wit SD, Drummond F. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008; 5:e203.
16. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:616-31.
17. Anderson PL, Kakuda TN, Lichtenstein KA. The cellular pharmacology of nucleoside- and nucleotide-analogue reverse-transcriptase inhibitors and its relationship to clinical toxicities. *Clin Infect Dis* 2004; 38:743-53.
18. argolick J, Li X, Detels R, Phair J, Rinaldo C, Jacobson L and Multictr AIDS Cohort Study . Earlier occurrence of the frailty phenotype in HIV+ men than in HIV- men: the MACS cohort. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 2011 [Abstract #794]
19. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Curr Drug Metab* 2004; 5:235-243.
20. Orlando G, Meraviglia P, Cordelier L, Meroni L, Landonio S, Giorgi R, et al. Antiretroviral treatment and age related co-morbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med* 2006; 7: 549-557.
21. Greig J, Casas E, O'Brien DP, Mills EJ, Ford N. Association between older age and adverse outcomes on antiretroviral therapy: a cohort analysis of programme data from nine countries. *AIDS* 2012, 26 (Suppl 1) (S31-S37)
22. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2107–2111.
23. Documento de consenso sobre alteraciones psiquiátricas y psicológicas en adultos y niños con infección por el VIH (Actualización Febrero 2015). Grupo de expertos de la secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Sociedad Española de Psiquiatría (SEP), Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) y Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2015/gesida-guiasclinicas-2015-AlteracionesPsiquiatricasPsicologicasAdultosNinosVIH.pdf> [Consultado: 21 de septiembre 2015].
24. Tuset M, Miró JM, Molas G, Codina C, Gatell JM, editores. Hospital Clinic de Barcelona. Guía de interacciones farmacológicas en VIH. Disponible en: <http://www.interaccionesvih.com/> [Consultado: 21 de septiembre 2015].
25. Back D., Koo S., Gibbons S., Wilkins E., Burger D., Shapiro J., Marzolini C., editores. University of Liverpool. HIV Drug Interactions Website. HIV Drug Interactions. Disponible en: <http://www.hiv-druginteractions.org/> [Consultado: 21 de septiembre 2015].
26. Immunodeficiency Clinic. Toronto General Hospital. Drug Interaction Tables. Disponible en: [http://www.hivclinic.ca/main/drugs\\_interact.html](http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html) [Consultado: 21 de septiembre 2015].
27. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL., and American Pharmaceutical Association, Editores. Drug Information Handbook: A Comprehensive Resource for All Clinicians and Healthcare Professionals: 2011-2012. 20th. ed. Hudson (Ohio): Lexi-Comp, 2011.
28. Busti AJ (Editor in chief) Gregory C. McKeever GC (Medical director) and Editorial Board. *Pharmacologyweekly*. Disponible en: <http://www.pharmacologyweekly.com/> [Consultado: 21 de septiembre 2015].
29. Gedela K, Vibhuti M, Pozniak A, Ward B, Boffito M. Pharmacological management of cardiovascular conditions and diabetes in older adults with HIV infection. *HIV Med* 2014; 15:257-68.
30. Parikh S, Ouedraogo JB, Goldstein JA, Rosenthal PJ, Kroetz DL. Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8: implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:197-203.
31. Morrissey KM, Wen CC, Johns SJ, Zhang L, Huang SM, Giacomini KM. The UCSF-FDA TransPortal: a public drug transporter database. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92:545-6.



32. CredibleMeds® Combined list of drugs that prolong QT and/or cause torsade de pointes (TDP). Disponible en: <https://www.crediblemeds.org/healthcare-providers/drug-list/> [Consultado: 21 de septiembre de 2015].
33. Gordon LA, Hadigan C, McManus M, Nghiem K, Kumar P, Alfaro RM, et al. Influence of separated and concomitant administration of ritonavir on the anticoagulant effect of dabigatran etexilate in healthy volunteers [Abstract P\_14]. 15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy, 19 - 21 May 2014, Washington, DC, USA.
34. Lakatos B, Stoeckle M, Elzi L, Battegay M, Marzolini C. Gastrointestinal bleeding associated with rivaroxaban administration in a treated patient infected with human immunodeficiency virus. *Swiss Med Wkly* 2014; 144:w13906.
35. FDA Drug Safety Communication: Interactions between certain HIV or hepatitis C drugs and cholesterol-lowering statin drugs can increase the risk of muscle injury. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293877.htm#dose> [Consultado: 21 de septiembre de 2015].
36. Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, Choukour M, Song I. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Int. AIDS Soc* 2014; 17(Suppl 3):19584.

## 8. INMUNIZACION (vacunas)

Con el envejecimiento se incrementa la susceptibilidad a las infecciones, estando bien documentado que la principal causa de la mayor tasa de infección en el anciano se debe a la inmunosenescencia<sup>1</sup>. En los pacientes con el VIH de edad avanzada, las alteraciones de la inmunidad asociadas con el envejecimiento se suman con las asociadas a la propia infección. El riesgo y la severidad de las infecciones que se pueden prevenir con vacunas es mayor y éstas son elementos fundamentales en su manejo<sup>2-6</sup>.

En las guías de vacunación nacionales e internacionales se recogen las recomendaciones de inmunización activa en adultos, incluyendo a los pacientes con infección por el VIH<sup>5, 7-10</sup>. En general, se recomienda el mismo esquema que en la población general sana, teniendo en cuenta que<sup>2, 3, 11-13</sup>:

- La respuesta es menor con respecto a la población sin infección por el VIH y a los pacientes con el VIH más jóvenes.
- La duración de la sero-protección, evaluada por la determinación de anticuerpos (Ac), es más corta.
- La posibilidad de respuesta a cualquier vacuna es mayor en pacientes con linfocitos CD4 más elevados y TAR eficaz.
- La reconstitución inmune mejora la respuesta. En algunos casos, si la respuesta no es adecuada, se puede considerar la revacunación después del inicio de un TAR eficaz.
- Los pacientes sin TAR pueden experimentar elevaciones leves transitorias de la carga viral plasmática y una disminución leve de la cifra de linfocitos CD4, que se normalizan 2-6 semanas después. En los pacientes con TAR no existe



riesgo de que desencadenen repuntes de la carga viral plasmática o de progresión.

- Las vacunas inactivadas tienen un perfil de seguridad similar al de las personas seronegativas.
- Las vacunas vivas en general están contraindicadas, en especial en los pacientes con una cifra de linfocitos CD4 <200 cel/mL.

En las tablas 14 y 15 se resumen las vacunas recomendadas en los pacientes con el VIH de edad avanzada.

### **Recomendación**

1. *Se recomienda la vacunación en todos los pacientes con el VIH de edad avanzada, según el esquema descrito, lo antes posible, independientemente de la cifra de linfocitos CD4, aunque la posibilidad de respuesta es mayor en pacientes con unos linfocitos CD4 más elevados y un TAR eficaz.*

**Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.**

<b>Tabla 14. VACUNAS RECOMENDADAS EN PACIENTES VIH+ DE EDAD AVANZADA</b>		
Idealmente las vacunas deben administrarse lo más cerca posible del diagnóstico, en las fases más precoces de la infección y con un menor estado de inmunosupresión, pero incluso en los estadios más avanzados de la infección por VIH los beneficios de vacunarse siguen siendo superiores frente a no hacerlo <sup>1, 5-11, 13-15</sup>		
<b>VACUNA</b>	<b>RECOMENDACIÓN</b>	<b>DOSIS</b>
Influenza	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Todos los pacientes</li> <li>– Vacuna viva-atenuada contraindicada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Una dosis anual de vacuna inactivada</li> </ul>
Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Todos los pacientes sin evidencia de inmunización (antiHBs &lt;10 UI/mL)</li> <li>– En pacientes con anti-HBc positivo aislado y DNA-VHB negativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cuatro dosis de 40 µg (meses 0, 1, 2 y 6)</li> <li>– Confirmar la seroconversión 6 meses después de la última dosis</li> <li>– Revacunar con una segunda serie en no respondedores (antiHBs &lt;10 UI/mL)</li> <li>– En pacientes con linfocitos CD4+ bajos en la primera serie de vacunas, considerar retrasar la revacunación hasta su aumento con TAR</li> </ul>
Hepatitis A	<ul style="list-style-type: none"> <li>– En pacientes de riesgo (viajeros a áreas endémicas, HSH, UDI, co-infección VHB o VHC)</li> <li>– Se puede considerar en todos los pacientes no inmunizados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Dos dosis con un intervalo de 6-18 meses</li> <li>– Medir los títulos de Ac al mes de la última dosis</li> <li>– Administrar una tercera dosis si no hay producción de Ac</li> <li>– En no respondedores considerar re-vacunación con linfocitos CD4+ &gt;200 cel/mL</li> </ul>

dT/dTpa	– Si han transcurrido >10 años desde la última dosis, o en pacientes en contacto cercano con niños, o trabajadores sanitarios	– Una dosis de recuerdo a los 60 años, si previamente han recibido 5 dosis documentadas
Varicela	– Considerar en no inmunes (sin historia de varicela o herpes zoster o seronegativos) con linfocitos CD4 $\geq$ 200 cel/mL – Contraindicada si linfocitos CD4 <200 cel/mL	– Dos dosis espaciadas 4-8 semanas
Zoster	– Considerar en $\geq$ 60 años, seronegativos, en situación clínica estable, con linfocitos CD4+ >200 cel/mL – Contraindicada si linfocitos CD4+ <200 cel/mL	– Dosis única
Meningococo	– La infección por VIH no es una indicación para la vacunación rutinaria – Como en población general, en función de factores de riesgo	– Dos dosis con un intervalo de $\geq$ 8 semanas
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	– No indicada, excepto en pacientes con asplenia anatómica o funcional	
Neumococo	– En todos los pacientes – Independientemente de la cifra de linfocitos CD4+	– Ver tabla 15

<b>Tabla 15. VACUNA NEUMOCÓCICA<sup>9</sup></b>				
<b>ADULTOS VIH+ 19-64 AÑOS</b>				
<b>No vacunados previamente o vacunación desconocida</b>				
VPC-13	$\geq$ 8 semanas <sup>(*)</sup>	VPP-23	$\geq$ 5 años	VPP-23
<b>Vacunados con 1 dosis VPP-23, no con VPC-13</b>				
$\geq$ 1 año	VPC-13	$\geq$ 5 años de VPP-23 y $\geq$ 8 semanas de VPC-13		VPP-23
<b>Vacunados con <math>\geq</math>2 dosis de VPP-23, no con VPC-13</b>				
$\geq$ 1 año	VPC-13			
<b>Vacunados con PVC-13, no con VPP-23</b>				
$\geq$ 8 semanas <sup>(*)</sup>	VPP-23	$\geq$ 5 años	VPP-23	
<b>Vacunados con VPC-13 y 1 dosis de VPP-23</b>				
$\geq$ 5 años de VPP-23 y $\geq$ 8 <sup>(*)</sup> semanas de VPC-13			VPP-23	
<sup>(*)</sup> en los pacientes con linfocitos CD4+ <200 cel/mL puede aplazarse la dosis de VPP-23 hasta iniciar TAR y alcanzar cifras >200 cel/mL				
<b>ADULTOS VIH+ <math>\geq</math>65 AÑOS</b>				
<b>No vacunados previamente o vacunación desconocida</b>				
VPC-13	$\geq$ 6-12 meses		VPP-23	
<b>Vacunados con VPP-23 con <math>\geq</math>65 años, no con VPC-13</b>				
$\geq$ 1 año	VPC-13			
<b>Vacunados con <math>\geq</math>1 dosis de VPP-23, entre 19-64 años, no con VPC-13</b>				
$\geq$ 1 año	VPC-13	$\geq$ 6-12 meses de VPC-13 y $\geq$ 5 años de VPP-23		VPP-23
<b>Vacunados con VPC-13 y no con VPP-23, entre 19-64 años</b>				
$\geq$ 6-12 meses	VPP-23			

## Vacunados con VPC-13 y $\geq 1$ dosis de VPP-23, entre 19-64 años

$\geq 6$ -12 meses de VPC-13 y  $\geq 5$  años de VPP-233

VPP-23

### Referencias:

1. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. 2013-2014. Disponible en: <http://www.segg.es> (consultada 28-02-2015).
2. [Parmigiani A](#), [Alcaide ML](#), [Freguja R](#), [Pallikkuth S](#), [Frasca D](#), [Fischl MA](#), et al. Impaired antibody response to influenza vaccine in HIV-infected and uninfected aging women is associated with immune activation and inflammation. *PLoS One* 2013; 8:e79816.
3. [George VK](#), [Pallikkuth S](#), [Parmigiani A](#), [Alcaide M](#), [Fischl M](#), [Arheart KL](#), et al. HIV infection Worsens Age-Associated Defects in Antibody Responses to Influenza Vaccine. *J Infect Dis* 2015; 211:1959-68.
4. [Yin Z](#), [Rice BD](#), [Waight P](#), [Miller E](#), [George R](#), [Brown AE](#), et al. Invasive pneumococcal disease among HIV-positive individuals, 2000-2009. *AIDS* 2012; 26:87-94.
5. [Crum-Cianflone NF](#), [Wallace MR](#). Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS* 2014; 28:397-410.
6. [Remschmidt C](#), [Wichmann O](#), [Harder T](#). Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine* 2014; 32:5585-92.
7. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf) (consultada el 28-2-2015).
8. Documento de Prevención y Tratamiento de Infecciones Oportunistas y otras Coinfecciones en Pacientes con Infección por VIH. Febrero 2015. Disponible en <http://www.gesida-seimc.org/guias>. (consultada 05-02-2015).
9. [Kim DK](#), [Bridges CB](#), [Harriman KH](#); [Advisory Committee on Immunization Practices](#). Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2015. *Ann Intern Med* 2015; 162:214-23.
10. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, Pérez-Trallero A, Gil Gregorio P, De la Cámara R, et al. Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26:81-91.
11. [Rodríguez-Barradas MC](#), [Serpa JA](#), [Munjal I](#), [Mendoza D](#), [Rueda AM](#), [Mushtaq M](#), et al. Quantitative and qualitative antibody responses to immunization with the pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral treatment: results from a randomized clinical trial. *J Infect Dis* 2015; 211:1703-11.
12. [Kernéis S](#), [Launay O](#), [Turbelin C](#), [Batteux F](#), [Hanslik T](#), [Boëlle PY](#). Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1130-9.
13. [Glesby MJ](#), [Watson W](#), [Brinson C](#), [Greenberg RN](#), [Lalezari JP](#), [Skiest D](#), et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults previously vaccinated with pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 2015; 212:18-27.
14. [Launay O](#), [van der Vliet D](#), [Rosenberg AR](#), [Michel ML](#), [Piroth L](#), [Rey D](#), et al. [ANRS HB03 VIH-VAC-B Trial](#). Safety and immunogenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs standard hepatitis B vaccine regimen in adults with HIV-1: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305:1432-40.
15. [Phung BC](#), [Launay O](#). Vaccination against viral hepatitis of HIV-1 infected patients. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8:554-9.

## 9. SALUD SEXUAL. MENOPAUSIA

### **9.1. Salud sexual y sexualidad en personas mayores con el VIH.**

Si bien la actividad sexual disminuye con la edad, un estudio ha encontrado que hasta el 26% de personas entre 75 y 85 años siguen siendo sexualmente activas<sup>1</sup>. Los problemas sexuales más prevalentes entre las mujeres fueron la falta de deseo sexual (43%), dificultades para la lubricación vaginal (39%) e imposibilidad de alcanzar el orgasmo (34%). Entre los hombres, la disfunción eréctil (37%). Una menor actividad sexual se asoció con percibir un mal estado de salud física. Una adecuada atención a la salud sexual puede reducir la morbilidad y mortalidad y mejorar el bienestar y longevidad de las y los pacientes con el VIH de edad avanzada. Otro estudio con unas 1.000 personas con el VIH mayores de 50 años mostró que la mitad habían tenido actividad sexual en los tres meses previos<sup>2</sup>.

Es probable que las personas mayores se sientan incómodas hablando de su sexualidad con el personal sanitario. Según uno de los estudios indicados sólo el 38% de los hombres y el 22% de las mujeres mayores de 50 años lo había hecho<sup>1</sup>. Para una evaluación de los problemas relacionados con la sexualidad, es esencial mantener una actitud abierta y no enjuiciadora.

La frecuencia de relaciones sexuales desprotegidas entre las personas de edad avanzada con el VIH parece ser alta. En algunos estudios el índice de penetración anal o vaginal sin preservativo en los últimos 3 meses llega hasta el 41%<sup>3,4</sup> encontrándose diferencias en función de sexo y orientación sexual. Los hombres con el VIH de edad avanzada, independientemente de su orientación sexual, mostraron más actividad sexual que las mujeres, mientras que la frecuencia de uso del preservativo era menor entre los que se identificaron como gays o bisexuales<sup>4,5</sup>. Entre los hombres, el uso de fármacos para la disfunción eréctil no ha mostrado un aumento de la incidencia de prácticas de riesgo<sup>6</sup>.

Se ha mostrado la asociación entre el sexo desprotegido y la depresión o la ansiedad. La investigación también muestra niveles altos de depresión, soledad, ansiedad y estrés crónico relacionados con el género, origen étnico y orientación sexual entre personas de edad avanzada con el VIH.

### **9.2. Disfunción sexual e infección por el VIH. Evaluación y manejo.**

La disfunción sexual, además de la edad, puede relacionarse con factores psicosociales, ya sea ligados al VIH (afrentamiento del diagnóstico, miedo a la transmisión, estigma interiorizado, obligatoriedad de uso del preservativo), o no (mitos y roles asociados a la sexualidad y la vejez, historia pasada de abuso sexual, etc.). Además en el origen de la disfunción sexual puede haber factores hormonales,

farmacológicos, fisiológicos, quirúrgicos u otras comorbilidades. Por ejemplo, las mujeres de edad avanzada con diabetes mostraron menor actividad sexual mientras que en los hombres la diabetes se asoció a más problemas de erección. En ambos sexos se relacionó con una menor actividad masturbatoria<sup>1</sup>. Así mismo, el alcohol, el tabaco y otras drogas pueden interferir en el funcionamiento sexual.

El manejo clínico de la disfunción sexual en las personas de edad avanzada con el VIH debe implicar la exploración clínica, farmacoterapia, psicoterapia y la educación preventiva.

La exploración debería incluir una historia sexual para detectar posibles conflictos con la sexualidad, con la orientación sexual o la identidad de género presentes o pasados que interfieran en el disfrute sexual, así como situaciones de violencia de género o abusos sexuales<sup>7</sup>.

Conviene determinar si la disfunción tiene una etiología orgánica o psicogénica (tabla 16). Ante un buen estado de salud, la disfunción sexual sugiere con mayor probabilidad una etiología psicogénica, mientras que en peor situación inmunológica o con diagnóstico de sida será más probable que se deba a factores orgánicos<sup>80</sup>.

TABLA 16. Diferencias clínicas entre disfunción sexual de origen psicogénico u orgánico <sup>8</sup>		
Características	Orgánico	Psicogénico
Edad de inicio	Más avanzada	Menos avanzada
Inicio	Insidioso	Rápido
Patrón	Constante	Variable
Masturbación	Si	No
Sucesos vitales adversos y/o problemas al inicio de la vida sexual	No	Si
Hombres: erección nocturna del pene	No	Si

El grupo de consenso sobre envejecimiento y el VIH de Estados Unidos recoge una serie de preguntas para establecer la relación de confianza que permita una evaluación psicosocial de la salud sexual de pacientes<sup>9</sup>. Las herramientas estandarizadas como el cuestionario IIEF (índice internacional de función eréctil) para hombres o el FSFI (índice de función sexual femenina) para mujeres también pueden ser útiles en la exploración<sup>1</sup>.

No se debe descartar la realización de analíticas para determinar el nivel de testosterona, estrógenos, estradiol, prolactina y gonadotropina. Es importante comprobar el nivel de testosterona libre y de globulina fijadora de hormonas sexuales

<sup>1</sup> El IIEF está disponible en <http://surgery.arizona.edu/sites/surgery.arizona.edu/files/pdf/SHIM%20score.pdf>. El FSFI está disponible en <http://www.fsfiquestionnaire.com/>

(SHBG), ya que pueden ser superiores en los pacientes con el VIH<sup>10</sup>. En el caso de los hombres, se debería evaluar la presencia de hipogonadismo.

En caso de sospecha de etiología orgánica, se pueden realizar evaluaciones más completas para descartar obstrucción arterial o neuropatías.

### 9.2.1. Farmacoterapia

- a. Antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa se han asociado con distintos grados de disfunción sexual. Si el TAR es el principal factor asociado a la disfunción se puede valorar cambiar a otros fármacos que tengan menos impacto en la respuesta sexual<sup>11,12</sup>.
- b. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5). La administración de sildenafil, vardenafil o dalafilo debe hacerse con precaución ya que el tratamiento antirretroviral puede interactuar con ellos, en particular con los inhibidores de la proteasa (Ver tema interacciones)<sup>13</sup> (Tabla 17).

TABLA 17. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES Y FDE-5 (Andreu y Bonafont, 2006)		
FDE-5	ANTIRRETROVIRALES	INDICACIONES Y ALTERNATIVAS (A)
Sildenafil	(F) APV, NFV, SQV	Monitorizar toxicidad de sildenafil. Iniciar con 25 mg/24 h
Sildenafil	RTV, LPV/r, ATV, TPV	Monitorizar toxicidad de sildenafil. Máx. 25 mg/48 h
Tadalafil	IP's	Monitorizar toxicidad de tadalafil. Máx 10 mg/72 h. A: Sildenafil 25 mg / 48 h
Vardenafil	(F) APV, ATV, NFV, SQV, TPV	No exceder dosis de 2,5 mg/24 h. A: Sildenafil
Vardenafil	RTV, LPV/r	Monitorizar toxicidad de vardenafil. Dosis inicial 2,5 mg. No exceder 2,5 mg/72 horas. A: sildenafil

El uso de nitrato de amilo (poppers) debe ser desaconsejado a los pacientes en tratamiento con inhibidores de FDE-5, ya que disminuyen la presión sanguínea, en especial cuando se emplean de manera conjunta.

- c. Gel vaginal y productos de uso tópico de estradiol. El empleo de preservativos puede ser problemático en mujeres postmenopáusicas por la irritación vaginal y la sequedad secundaria a la vaginitis atrófica que se produce con la bajada de los niveles hormonales. Los lubricantes hidrosolubles y el tratamiento con estrógenos vaginales, son recomendables para evitar estas molestias y favorecer el uso del preservativo.
- d. Terapias de reemplazo con testosterona. El descenso del deseo sexual es un problema común en mujeres de edad avanzada con el VIH. No hay evidencia sobre la eficacia del uso de testosterona para el manejo de la disfunción sexual

o de la disminución del deseo en mujeres asociado con la menopausia o el el VIH. Puesto que se desconocen los efectos secundarios, la seguridad y eficacia del uso de testosterona a largo plazo, los suplementos de testosterona no deberían emplearse para tratar la disfunción sexual en mujeres<sup>9</sup>.

En hombres, si el paciente padece hipogonadismo, se debe valorar la terapia con reemplazo de testosterona. No se prescribe si no se observa un descenso en los niveles de testosterona libre ya que no se ha mostrado mejora de la disfunción sexual y los riesgos asociados al tratamiento no compensan los beneficios<sup>13</sup>. El tratamiento con testosterona puede ser problemático incluso para los pacientes con hipogonadismo aunque tiene un buen efecto en la mejora de la respuesta sexual de los pacientes con el VIH<sup>14</sup>.

- e. Letrozol. Un estudio ha mostrado una mejora del deseo sexual y de la frecuencia de relaciones sexuales en un grupo de pacientes HSH con el empleo de Letrozol, un medicamento que pertenece al grupo de los inhibidores de la aromatasa que convierte los andrógenos en estrógenos<sup>15</sup>.

### **9.2.2. Terapia psicológica.**

Aunque no existe suficiente evidencia sobre el efecto terapéutico de las intervenciones psicológicas en el tratamiento de la disfunción sexual en personas con el VIH<sup>8</sup>, la terapia de apoyo y sexológica pueden ser un complemento a otros abordajes clínicos. En cualquier caso, la pérdida del deseo sexual causada por la depresión o por otros estresores psicosociales debería considerarse y valorar su tratamiento<sup>9</sup>.

La terapia de apoyo debe centrarse en reducir las ideas negativas asociadas al VIH y ayudar al afrontamiento de la infección y la discriminación. Se deben considerar terapia sexológica si persiste la disfunción sexual a pesar de haber una aceptación psicológica de la infección. El enfoque de la terapia sexológica debería ser idéntico al que se haría con personas sin el VIH ofreciendo apoyo para una vida sexual satisfactoria y si es posible, sin limitarse sólo a mejorar el deseo sexual y al tratamiento de la disfunción sexual.

### **9.3 Educación preventiva. Consejo asistido para la evaluación de riesgos y prevención con pacientes con el VIH.**

Incluso aunque las relaciones desprotegidas tengan lugar entre personas con el VIH, se mantiene el riesgo de transmisión de otras infecciones de transmisión sexual (ITS), de superinfección y transmisión del VIH resistente a tratamientos. Los hombres



mayores podrían mostrar un menor uso de preservativos por problemas para mantener la erección, lo que a su vez, hace que su utilización sea menos eficaz. El TAR es una buena medida complementaria de prevención.

Se debería ofrecer educación preventiva relacionada con el sexo más seguro, la prevención y tratamiento de ITS, uso de preservativos, profilaxis post-exposición y efecto de la adherencia al tratamiento en la prevención de nuevas infecciones entre otros aspectos, junto al tratamiento de la disfunción sexual en las visitas rutinarias a mujeres y hombres con el VIH independientemente de su edad, e involucrando a las parejas si ello es posible.

La Figura 6 presenta un resumen del manejo de la disfunción sexual en estos pacientes

**Figura 6. Manejo clínico de la disfunción sexual en personas de edad avanzada con el VIH**

<p><b>Exploración y valoración clínica</b></p> <p>Evaluación psicosocial de salud sexual</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Historia sexual entrevista / IIEF / FSFI</li><li>Exploración de conflictos que puedan interferir en el disfrute sexual</li><li>Con mujeres; prevención y manejo de situaciones de violencia de género.</li></ul> <p>Evaluación de etiología orgánica o psicogénica</p> <p>Determinación nivel testosterona, SHBG, estrógenos, estradiol, prolactina, y gonadotropina.</p> <p>Con hombres: Valoración hipogonadismo</p> <p>En caso de sospecha de etiología orgánica; descartar obstrucción arterial y neuropatías</p> <p><b>Farmacoterapia</b></p> <p>Valorar cambio de TAR si éste es el principal factor asociado a la disfunción.</p> <p>En hombres;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Valorar interacciones de TAR con inhibidores FDE-5 y ajustar dosis (tabla 2)</li><li>En caso de hipogonadismo, valorar terapia de reemplazo con testosterona</li></ul> <p>En mujeres postmenopáusicas</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Valorar estrógenos vaginales/ lubricantes para sequedad secundaria a vaginitis atrófica.</li><li>No emplear terapia de reemplazo de testosterona para pérdida de deseo o disfunción.</li></ul> <p><b>Terapia psicológica</b></p> <p>Evaluar depresión, u otros estresores psicosociales</p> <p>Valorar terapia de apoyo para afrontamiento del diagnóstico y el estigma asociado al VIH</p>
--

Valorar terapia sexológica si hay una aceptación psicológica del diagnóstico

#### **Educación preventiva**

Abordar, comportamientos preventivos y reducción de riesgos con pacientes y parejas

Valorar dificultades con el uso del preservativo, tanto fisiológicas como psicológicas

Sensibilizar sobre la adherencia a TAR para reducir el riesgo de nuevas infecciones

### **Recomendaciones**

1. *Se recomienda valorar la etiología psicogénica u orgánica de la disfunción sexual en hombres y mujeres de edad avanzada con el VIH, y derivar a los servicios sanitarios o sociales más adecuados. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
2. *Si el TAR es el principal factor asociado a la disfunción sexual, se recomienda valorar el cambio a otros fármacos con menos impacto en la respuesta sexual. **Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.***
3. *Existen interacciones importantes entre inhibidores FDE-5 e inhibidores de la proteasa, lo que puede hacer necesario el ajuste de dosis de los inhibidores FDE-5. **Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.***
4. *El uso de nitrato de amilo (poppers) debe ser desaconsejado a los pacientes en tratamiento con inhibidores de FDE-5. **Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.***
5. *Se recomienda no utilizar los suplementos de testosterona como tratamiento de la disfunción sexual en las mujeres debido a que se desconocen los efectos secundarios, la seguridad y eficacia a largo plazo. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***

#### **9.4. Menopausia e infección por el VIH. Menopausia precoz.**

La menopausia se define como el cese permanente de los periodos menstruales, determinado ello retrospectivamente después de que han transcurrido 12 meses de amenorrea sin ninguna otra causa fisiológica o patológica obvia. Es un reflejo de la depleción folicular completa, o casi completa, dando lugar a hipoprogesteronemia y a una concentración elevada de la hormona FSH. La menopausia

que se presenta antes de los 45 años de edad se conoce como menopausia precoz y, la que acaece antes de los 40 años, como fallo ovárico prematuro o insuficiencia ovárica primaria. La menopausia, aunque es un proceso natural, se asocia con diversos síntomas, como los sofocos o la atrofia genital, con alteraciones del estado de ánimo y de la función sexual, y con el aumento de riesgo de diversas patologías, como las enfermedades cardiovasculares, alteraciones del metabolismo de los lípidos y la osteopenia u osteoporosis.

En la mujer con infección por el VIH se plantean diversas cuestiones: en primer lugar si es más frecuente en ella la menopausia precoz. Ello tiene importancia dado que dicho fenómeno se asocia con un incremento de la morbi-mortalidad<sup>18</sup>. En segundo lugar si la prevalencia o intensidad de las manifestaciones clínicas de la menopausia son más frecuentes en las mujeres con el VIH y, por último, cuál sería el manejo más apropiado de esta etapa en la paciente con el VIH.

Respecto a la edad a la que se produce la menopausia los resultados son contradictorios. En algunos estudios no se encuentran diferencias<sup>19</sup>, mientras que en otros sí (47.7 años en las pacientes con el VIH vs 49.8 en las seronegativas,  $p < 0.001$ )<sup>20</sup>. Otros trabajos<sup>21</sup> observan como el riesgo de menopausia precoz aumentaba un 73% en las pacientes con el VIH.

Dados estos hallazgos, se ha tratado de averiguar los factores asociados con la aparición de la menopausia en estas mujeres, encontrándose como factor de riesgo<sup>21</sup>, la clasificación como estadio B o C de los CDC mientras que no se encontraron asociaciones con la menarquia tardía, paridad, estado civil, nivel educativo, ingresos, IMC, recuento de CD4+ o carga viral. Otro trabajo encuentra una prevalencia elevada de menopausia precoz (12%) respecto a la población general (que oscila entre el 2 y el 7%, observándose que la raza africana, los antecedentes de drogadicción y el recuento de CD4+ inferior a 200 cels/mm<sup>3</sup> eran factores de riesgo<sup>22</sup>. En otro estudio los factores asociados con este fenómeno eran el tabaquismo, infección crónica por hepatitis C y un recuento de CD4 inferior a 50 cels/mm<sup>3</sup><sup>23</sup>.

De cualquier forma, no siempre la amenorrea prolongada es indicativa de la existencia de una auténtica menopausia. De hecho, la oligomenorrea, o amenorrea, son frecuentes en la población con el VIH, por la existencia de bajo IMC, de enfermedades intercurrentes, el uso de algunos medicamentos, el tabaquismo, el consumo de drogas, o la anovulación crónica, apareciendo esta última hasta en un 48% de las pacientes<sup>24</sup>. Así, entre los distintos trabajos existentes son pocos los que

evalúan específicamente la presencia de menopausia mediante determinaciones hormonales (FSH y estradiol) y no simplemente por la ausencia de reglas. Algunos trabajos han evaluado los valores hormonales de FSH, y de dos hormonas relacionadas con bajo número de folículos (Hormona antimuleriana (AMH) e inhibina B) observando que están alterados respecto a la población general lo que indicaba, según los autores, un aumento del riesgo de menopausia precoz en estas mujeres<sup>25</sup>. Con todo lo dicho, la importancia del diagnóstico de la menopausia precoz se basa en la posibilidad de tratamiento de la misma con terapia hormonal sustitutiva, con la misma pauta en la población general (hasta los 50 años, salvo contraindicaciones) con el objetivo de disminuir la morbilidad ya comentada asociada a esta patología.

#### **9.4.1 Sintomatología menopáusica**

La menopausia se asocia, en algunas mujeres con diversos síntomas (sofocos, sequedad vaginal, artralgias, alteraciones del sueño, etc.) de intensidad variable, que en ocasiones alteran de una forma importante la calidad de vida. También se ha estudiado si estos síntomas son más frecuentes o severos en las pacientes con el VIH y, de nuevo, los resultados son contradictorios. Por lo general se encuentra una mayor frecuencia de síntomas y de afectación de la calidad de vida, tanto de los sofocos<sup>23,26</sup> como de otros síntomas (palpitaciones, alteraciones del sueño, ganancia de peso o síntomas genitourinarios). Sin embargo, otros trabajos no encuentran una mayor prevalencia de síntomas en la mujer con infección por el VIH.

#### **9.4.2 Osteopenia y osteoporosis**

La osteopenia y osteoporosis son patologías altamente prevalentes en la población femenina postmenopáusica en general<sup>27-30</sup>. (Ver capítulo 6)

#### **9.4.3 Manejo de la paciente postmenopáusica con infección por el VIH**

Una vez hechas las consideraciones previas, nos planteamos cual sería el manejo de la paciente postmenopáusica con el VIH y si dicho manejo se puede mejorar. En un artículo reciente, los autores se plantean esta cuestión al ver cómo, de entre su población de mujeres mayores de 50 años (n= 123), sólo en un 7% se había realizado una densitometría y de éstas, sólo en un 25% de las mayores de 65 años, a pesar de que es una prueba recomendada como cribaje general en este último grupo de edad. Todas las pacientes a las que se había realizado la prueba eran osteopénicas u osteoporóticas. Sólo constaba en la historia clínica la realización de una mamografía en 20 de las 123 mujeres y una prueba citológica anual en el 70% a pesar de una incidencia de anomalías citológicas del 38%. Un 28% de las pacientes tenían síntomas menopáusicos pero sólo un 10% recibían terapia hormonal

sustitutiva<sup>31</sup>. Un aspecto muy importante es que un 90% de las pacientes tenían, al menos, un proceso comórbido (obesidad, diabetes, hipertensión, etc) y un 50% presentaban dos o más procesos. Los autores postulan la necesidad de la evaluación sistemática del riesgo cardiovascular y de osteoporosis, así como de las alteraciones citológicas.

Otros autores enfatizan, además, la necesidad de proporcionar consejos sobre salud cardiovascular, mantener el peso corporal en un rango normal y evitar el tabaquismo. En lo que respecta al tratamiento hormonal la única recomendación es vigilar las interacciones con los antirretrovirales<sup>32</sup>.

En la mujer con infección por el VIH sexualmente activa también está indicado el cribaje periódico de las infecciones de transmisión sexual y siempre que la paciente presente síntomas sugestivos; además del cribaje de la infección anal por el virus del papiloma en ciertas circunstancias (alteraciones citológicas, prácticas sexuales, etc)<sup>33</sup>.

Por último, en la **Figura 7** presentamos una propuesta de manejo de la mujer postmenopáusica con infección por el VIH adaptada de Kanapathipillai et al<sup>34</sup>.

### **Recomendaciones**

1. *Se aconseja la evaluación diagnóstica de las alteraciones menstruales en la mujer con infección por el VIH para confirmar o descartar la presencia de una menopausia precoz por las implicaciones clínicas que este proceso tiene (aumento de la morbilidad). **Recomendación débil, alta calidad de evidencia.***
2. *Se aconseja la evaluación de los síntomas menopáusicos en la mujer con infección por el VIH por su potencial alteración de la calidad de vida. **Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.***
3. *En la mujer con el VIH puede aumentar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis. Hasta que exista un protocolo claro de cribaje mediante densitometría en esta población se aconseja recurrir a esta herramienta siempre que existan factores de riesgo en la perimenopausia (bajo peso corporal, tabaquismo, etc) y realizar una evaluación basal en la mujer con menopausia establecida. **Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.***
4. *La terapia hormonal sustitutiva en la mujer con el VIH tiene las mismas indicaciones que en la población general: mujeres con menopausia precoz o mujeres con sintomatología climática severa, salvo contraindicaciones. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.***

**Figura 7. Evaluación y manejo de la mujer postmenopáusica con infección por el VIH**

<p><b>Valoración general</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Citología</li><li>Exploración mamaria/mamografía</li><li>Evaluación del riesgo cardiovascular (tensión arterial, lípidos, glucosa basal)</li><li>Evaluación de hábitos y estilo de vida (tabaquismo, deporte, actividad sexual)</li><li>Evaluación de los síntomas menopáusicos (sofocos, sequedad vaginal, alteraciones del sueño, etc)</li><li>Densitometría ósea</li></ul> <p><b>Sintomatología menopáusica</b></p> <p><u>Mujeres asintomáticas</u>: reforzar cambios en estilo de vida si procede</p> <p><u>Mujeres sintomáticas</u> (y los síntomas interfieren con la vida diaria)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Descartar otras causas: enfermedad tiroidea, depresión, fármacos</li><li>Cambios en estilo de vida</li><li>Valorar administración terapia hormonal sustitutiva<ul style="list-style-type: none"><li>No posible (interacciones farmacológicas, antecedentes personales)<ul style="list-style-type: none"><li>Tratamiento alternativo: paroxetina, venlafaxina</li></ul></li><li>Sí posible<ul style="list-style-type: none"><li>Administrar THS 6 meses, evaluar respuesta y valorar continuación</li></ul></li></ul></li></ul> <p><b>Densitometría</b></p> <p>Ante cualquier resultado: prevenir la disminución de la masa ósea (consejos sobre ejercicio, evitar tabaco, optimizar ingesta de calcio y vitamina D)</p> <p><u>Normal (T-score &gt; -1.0)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Repetir a los 2-5 años</li></ul> <p><u>Osteopenia (T-score -1.0 a -2.5)</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Evaluación adicional: calcio sérico, calciuria, PTH, marcadores de remodelado óseo</li><li>Valorar necesidad de tratamiento según factores de riesgo asociados</li></ul> <p><u>Osteoporosis</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Evaluación adicional: calcio sérico, calciuria, PTH, marcadores remodelado</li><li>Tratar: bifosfonatos, denosumab, raloxifeno, bazedoxifeno, THS si indicación previa para la misma.</li></ul>
--

#### Referencias

1. UNAIDS. People aged 50 and older. 2014. Disponible en: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/12\\_Peopleaged50yearsandolder.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/12_Peopleaged50yearsandolder.pdf)
2. High KP, Brennan-Ing M, Clifford DB, Cohen MH, Currier J, Deeks SG, et al. HIV and aging: state of knowledge and areas of critical need for research. A report to the NIH Office of AIDS Research by the HIV and Aging Working Group. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 60 suppl 1:S1–18.
3. Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muircheartaigh CA, Waite LJ. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. N Engl J Med 2007; 357:762–74.
4. Karpiak SE, Shippy RA, Cantor MH. Research on older adults with HIV. New York: AIDS Community Research Initiative of America, 2006. Disponible en: [http://www.planaheadnewyork.com/diseases/aids/providers/conferences/docs/roah\\_final\\_report.pdf](http://www.planaheadnewyork.com/diseases/aids/providers/conferences/docs/roah_final_report.pdf) (acceso 10-8-2015).

5. Golub SA, Tomassilli JC, Pantalone DW, Brennan M, Karpiak SE, Parsons JT, et al. Prevalence and correlates of sexual behavior and risk management among HIV-positive adults over 50. *Sex Transm Dis* 2010; 37:615-20.
6. Golub SA, Botsko M, Gamarel KE, Parsons JT, Brennan M, Karpiak SE, et al. Dimensions of psychological well-being predict consistent condom use among older adults living with HIV. *Ageing International*,2011; 36:346-60.
7. Lovejoy TI, Heckman TG, Sikkema KJ, Hansen NB, Kochman A, Suhr JA, et al. Patterns and correlates of sexual activity and condom use behavior in persons 50-plus years of age living with HIV/AIDS. *AIDS Behav* 2008; 12:943-56.
8. Cook RL, McGinnis KA, Samet JH, Fiellin DA, Rodriguez-Barradas MC, Kraemer KL et al. Erectile dysfunction drug receipt, risky sexual behavior and sexually transmitted diseases in HIV-infected and HIV-uninfected men. *J Gen Int Med* 2010; 25:115-21.
9. SPNS y GESIDA. Documento de consenso de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida y el Grupo de Estudio de Sida sobre la asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH. 2013. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicacion/es/profSanitarios/RecomendacionesMujeresVIHAbril2013\\_2.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicacion/es/profSanitarios/RecomendacionesMujeresVIHAbril2013_2.pdf). Consultado el 29 de mayo de 2015.
10. Scanavino Mde T. Sexual dysfunctions of HIV-positive men: associated factors, pathophysiology issues, and clinical management. *Adv Urol* 2011; 2011:854792.
11. HIV and Aging consensus Project. Recommended Treatment strategies for clinicians managing older patients with HIV. 2011. Disponible en: [http://aahivm.org/Upload\\_Module/upload/HIV%20and%20Aging/Aging%20report%20working%20document%20FINAL%2012.1.pdf](http://aahivm.org/Upload_Module/upload/HIV%20and%20Aging/Aging%20report%20working%20document%20FINAL%2012.1.pdf). Consultado el 25 de mayo de 2015.
12. Hofbauer LC; Heufelder AE. Endocrine implications of immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1996; 75:262-78.
13. Collazos J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Reviews* 2007; 9:237–45.
14. Bernal E, Masiá M, Padilla S, Gutiérrez F. Unexpected improvement of sexual dysfunction during atazanavir therapy. *AIDS* 2005; 19:1440-1.
15. Andreu A; Bonafont X. Interaccions entre antiretrovirals i altres medicaments. *Bulleti d'Informació Terapèutica* 2006; 1818.
16. Rabkin JG; Wagner GJ; Rabkin R. A double-blind, placebo-controlled trial of testosterone therapy for HIV-positive men with hypogonadal symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:141-7.
17. Richardson D, Goldmeier D, Frize G, Lamba H, De Souza C, Kocsis A, et al. Letrozole versus testosterone. A single-center pilot study of HIV-infected men who have sex with men on highly active anti-retroviral therapy (HAART) with hypoactive sexual desire disorder and raised estradiol levels. *J Sex Med* 2007; 4:502-8.
18. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climateric* 2015; 7:1-9
19. Fantry LE, Zhan M, Taylor GH, Sill AM, Flaws JA. Age of menopause and menopausal symptoms in HIV-infected women. *Aids Patient Care STDS* 2005; 19: 703–11.
20. Lui-Filho JF, Valadares AL, Gomes Dde C, Amaral E, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Menopausal symptoms and associated factors in HIV-positive women. *Maturitas* 2013; 76:172-8.
21. Schoebaum E, Hartel D, Lo Y, Howard AA, Floris-Moore M, Arnsten JH, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis* 2005; 10:1517-24.
22. de Pommerol M, Hessamfar M, Lawson-Ayayi S, Neau D, Geffard S, Farbos S, et al. Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine (GECSA). Menopause and HIV infection: age at onset and associated factors, ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Int J STD AIDS* 2011; 22:67-72.
23. Looby SE, Shifren J, Corless I, Rope A, Pedersen MC, Joffe H, Grinspoon S. Increased hot flash severity and related interference in perimenopausal human immunodeficiency virus-infected women. *Menopause* 2014; 21:403-9.



24. Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, et al. Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. *J Infect Dis* 2001; 184: 1325-7.
25. Ohl J, Partisani M, Demangeat C, Binder-Foucard F, Nisand I, et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus(HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil* 2010; 38:313-7.
26. Miller SA, Santoro N, Lo Y, Howard AA, Arnsten JH, Floris-Moore M, et al. Menopause symptoms in HIV infected and drug-using women. *Menopause* 2005; 12:348-56.
27. Stellbrink HJ, Orkin C, Arribas JR, Compston J, Gerstoft J, Van Wijngaerden E, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis* 2010; 51:963-72.
28. 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; 51:937-46.
29. Yin MT, McMahon DJ, Ferris DC, Zhang CA, Shu A, Staron R, et al. Low bone mass and high bone turnover in postmenopausal human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:620-9.
30. Yin M, Dobkin J, Brudney K, Becker C, Zadel JL, Manandhar M, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16:1345-52.
31. Samuel MI, Welch J, Tenant-Flowers M, Poulton M, Campbell L, Taylor C. Care of HIV-positive women aged 50 and over, can we do better? *Int J STD AIDS* 2014; 25: 303-5.
32. Dominguez S, Branco T, Haruperi T. Considerations for the long-term management of women living with HIV in Europe. *Antivir Ther* 2013; 18 Suppl 2:45-52.
33. Cejtin HE. Expert Reviews. Care of the human immunodeficiency virus–infected menopausal woman. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207:87-93.
34. Kanapathipillai R, Hicke M, Giles M. Human immunodeficiency virus and menopause. *Menopause* 2013; 20:983-90.

## **10. CALIDAD DE VIDA Y ASPECTOS PSICOSOCIALES EN LAS PERSONAS QUE ENVEJECEN CON LA INFECCIÓN POR EL VIH**

Las personas con infección por el VIH tienen frente a sí vidas más largas y productivas en la actualidad y éste es, sin duda, el principal éxito del TAR. No obstante, una vida más larga parece no tener mucho sentido si la calidad de la misma se ve disminuida. En este sentido, los fármacos antirretrovirales disponibles en la actualidad presentan pocos o nulos efectos secundarios. Así, la principal preocupación de la comunidad clínica es ahora el propio virus y el impacto que puede causar sobre el organismo a tan largo plazo. Numerosos estudios alertan que muchas de las patologías propias del proceso de envejecer parecen manifestarse a una edad más temprana en las personas con él, sugiriendo así un fenómeno de envejecimiento prematuro o acelerado.

### **Retos emocionales de envejecer con la infección por el VIH**

Un estudio realizado con el objetivo de evaluar la percepción de envejecimiento prematuro en pacientes de largo recorrido, es decir diagnosticados en la era pre-TAR, mostró que un 43% de los encuestados refería creen estar envejeciendo de forma prematura, relacionándose esto con una mayor presencia de sintomatología depresiva y siendo notablemente más acusado en el colectivo de la mujeres<sup>1</sup>.

Envejecer no es algo grato y mucho menos en las sociedades occidentales. Está asociado al deterioro físico y cognitivo, al empobrecimiento en las relaciones sociales (ya sea por el fallecimiento de los seres queridos o por la dificultad de crear vínculos nuevos), a la frecuente pérdida de capacidad adquisitiva, al estigma y a la incertidumbre. Curiosamente todas estas variables se encuentran también en el hecho de tener un diagnóstico de infección por el VIH. Así, envejecer con esta enfermedad supone una suma de una serie de factores que predisponen a que el bienestar emocional de los afectados se pueda ver seriamente comprometido.

La infección por el VIH parece provocar ajustes sutiles por los cuales los círculos de apoyo social y cómo las personas se involucran en el entorno disminuyen (“una vida que va encogiéndose”, en palabras de los afectados)<sup>2</sup>. El estigma percibido se multiplica a mayor vulnerabilidad del colectivo y un ejemplo de ello es el HSH que va envejeciendo con la infección por el VIH<sup>3</sup>.

Cuando hablamos de envejecimiento en personas con infección por el VIH es importante señalar que este colectivo está formado por personas muy dispares y por ello las necesidades e intervenciones que se deriven también serán diferentes<sup>4</sup>. Por un lado tenemos a los pacientes de largo recorrido, diagnosticados en la etapa pre-TAR y que han devenido supervivientes de toda una generación. Este grupo de personas a menudo presentan múltiples comorbilidades y un cansancio físico y emocional muy comprensible tras tantos años viviendo con la enfermedad. Diversos estudios señalan que un mayor número de patologías concomitantes supone una peor calidad de vida no sólo física sino en áreas como el funcionamiento social y los niveles de estrés y depresión<sup>5,6</sup>. Por otro lado, encontramos a personas que han recibido su diagnóstico en etapas avanzadas de la vida. Desafortunadamente, en muchas ocasiones el diagnóstico se produce en fases tardías de la enfermedad debido a factores tales como el no incluir la evaluación del VIH de forma rutinaria en este grupo, o que el clínico no considere la infección por el VIH como posible explicación a síntomas presentes por no percibir a los pacientes mayores como un grupo en riesgo, entre otros.

En ocasiones, el envejecimiento llega a la vida de las personas sin que existan de base buenas estrategias de afrontamiento para establecer una buena convivencia con él. Un estudio que evaluó la presencia de algún episodio depresivo pasado en personas mayores con o sin la infección encontró que el número de episodios era notablemente mayor en aquellos con el VIH<sup>7</sup>. Algunos autores hablan de una incidencia de depresión del 39% y la relacionan con el estigma, la soledad y la disminución de la capacidad cognitiva, entre otros<sup>8</sup>. Evidentemente, y como ya se ha señalado en otros contextos con pacientes con el VIH, en las personas mayores las cargas emocionales ponen en entredicho la posibilidad de mantener una adecuada adherencia al TAR<sup>9</sup>.

### **Un envejecimiento saludable es posible: Variables protectoras e intervenciones exitosas.**

Si bien la literatura científica a menudo carga las tintas en resaltar aspectos negativos en el envejecimiento de las personas con infección por el VIH, también son otros los estudios que han señalado cómo ciertas facetas de calidad de vida parecen estar más preservadas en las personas mayores en relación a las jóvenes. Un estudio que comparó diferentes facetas de calidad de vida halló que en las dimensiones de sueño, fatiga y vida sexual, la calidad de vida referida era peor en los mayores. Sin embargo, facetas como las emociones negativas, el entorno y el plano espiritual eran peor en los jóvenes<sup>10</sup>. La gente mayor que experimenta un mayor apoyo subjetivo refiere un mejor estado emocional, más afecto positivo y menos niveles de depresión que los jóvenes<sup>11</sup>. El apoyo social constituye una de las variables fundamentales a la hora de determinar la calidad de vida y el bienestar emocional de los pacientes, con independencia de su edad<sup>12</sup>.

Rasgos psicológicos positivos como la resiliencia, el optimismo y un sentido de control personal parecen tener más relación con un envejecimiento adecuado que la duración o severidad de la enfermedad por el VIH<sup>13</sup>. La importancia de la resiliencia también se destaca como amortiguadora entre el estrés vital y el bienestar físico, emocional y funcional/global en las personas que envejecen con el VIH<sup>14</sup>. Por último, una buena salud cognitiva se relaciona con una mejor calidad de vida mental y eso es posible en personas que envejecen con el VIH<sup>15</sup>.

Por lo que respecta a las intervenciones implementadas hasta la fecha para la mejora de la calidad de vida y el estado emocional de las personas que envejecen con VIH, pocos son aún los estudios que pueden encontrarse publicados y aún menos aquellos que han seguido un formato de estudio aleatorizado con grupo control.

Siguiendo este formato, el uso de una intervención basada en la escritura estructurada fue eficaz en el aumento de comportamientos saludables (uso de preservativo y sexo seguro) en un grupo de mujeres de contextos sociales desfavorecidos<sup>16</sup>. Otro estudio centrado en una intervención grupal para mejorar el afrontamiento permitió una reducción en los síntomas depresivos<sup>17</sup>. Por último, un programa de terapia cognitiva basada en la atención/conciencia plena (“mindfulness”) logró reducir el estrés percibido y los síntomas de depresión y ansiedad así como mejorar la calidad de vida e incrementar el recuento de CD4 en las personas que siguieron la intervención<sup>18</sup>.

El éxito de programas como los mencionados alienta el desarrollo de intervenciones que se centren en la construcción de las capacidades personales, habilidades de afrontamiento y fortalecimiento de las redes de apoyo, familiares y en la comunidad. Estas intervenciones serán sin duda más exitosas si parten desde la concepción de una atención multidisciplinar que incluya tanto a profesionales de la salud mental y del trabajo social como la experiencia de los geriatras.

### **Recomendaciones**

1. *El envejecimiento supone un importante reto emocional para las personas con el VIH debido a que acentúa aspectos como el aislamiento social, el estigma y los síntomas depresivos. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
2. *Rasgos psicológicos como la resiliencia, el optimismo y el sentido de control se relacionan con un envejecimiento saludable. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.***
3. *Las intervenciones basadas en la promoción de estrategias de afrontamiento y en el uso de programas de atención/conciencia plena mejoran la calidad de vida y el estado emocional de las personas que envejecen con el VIH. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.***

### **Referencias**

1. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Ferrer MJ, Gonzalez-Garcia M, Negro E, Perez-Alvarez N, et al. Emotional impact of premature aging symptoms in long-term treated HIV-infected subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59:e5-8.
2. Masten J. "A Shrinking Kind of Life": Gay men's experience of aging with HIV. *J Gerontol Soc Work* 2015; 58:319-37.
3. Slater LZ, Moneyham L, Vance DE, Raper JL, Mugavero MJ, Childs G. The multiple stigma experience and quality of life in older gay men with HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2015; 26:24-35.

4. Brennan DJ, Emler CA, Brennenstuhl S, Rueda S; OHTN Cohort Study Research Team and Staff. Socio-demographic profile of older adults with HIV/AIDS: gender and sexual orientation differences. *Can J Aging* 2013; 32:31-43.
5. Rodriguez-Penney AT, Ludicello JE, Riggs PK, Doyle K, Ellis RJ, Letendre SL, et al. Comorbidities in persons infected with HIV: increased burden with older age and negative effects on health-related quality of life. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27:5-16.
6. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, McCoy K, Mahoney C, Catz S. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care* 2013; 25:451-8.
7. Sueoka K, Goulet JL, Fiellin DA, Rimland D, Butt AA, Gibert C, et al. Depression symptoms and treatment among HIV infected and uninfected veterans. *AIDS Behav* 2010; 14:272-9.
8. Grov C, Golub SA, Parsons JT, Brennan M, Karpiak SE. Loneliness and HIV-related stigma explain depression among older HIV-positive adults. *AIDS Care* 2010; 22:630-9.
9. Halkitis PN, Perez-Figueroa RE, Carreiro T, Kingdon MJ, Kupprat SA, Eddy J. Psychosocial burdens negatively impact HIV antiretroviral adherence in gay, bisexual, and other men who have sex with men aged 50 and older. *AIDS Care* 2014; 26:1426-34.
10. Skevington SM. Is quality of life poorer for older adults with HIV/AIDS? International evidence using the WHOQOL-HIV. *AIDS Care* 2012; 24:1219-25.
11. Mavandadi S, Zanjani F, Ten Have TR, Oslin DW. Psychological well-being among individuals aging with HIV: the value of social relationships. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:91-8.
12. Emler CA, Fredriksen-Goldsen KI, Kim HJ. Risk and protective factors associated with health-related quality of life among older gay and bisexual men living with HIV disease. *Gerontologist* 2013; 53:963-72.
13. Moore RC, Moore DJ, Thompson WK, Vahia IV, Grant I, Jeste DV. A case-controlled study of successful aging in older HIV-infected adults. *J Clin Psychiatry* 2013; 74:e417-23.
14. Fang X, Vincent W, Calabrese SK, Heckman TG, Sikkema KJ, Humphries DL, et al. Resilience, stress, and life quality in older adults living with HIV/AIDS. *Aging Ment Health* 2015:1-7 [Epub ahead of print].
15. Moore RC, Fazeli PL, Jeste DV, Moore DJ, Grant I, Woods SP; HIV Neurobehavioral Research Program (HNRP) Group. Successful cognitive aging and health-related quality of life in younger and older adults infected with HIV. *AIDS Behav*. 2014; 18:1186-97.
16. DeMarco RF, Chan K. The Sistah Powah structured writing intervention: a feasibility study for aging, low-income, HIV-positive Black women. *Am J Health Promot* 2013; 28:108-18.
17. Heckman TG, Sikkema KJ, Hansen N, Kochman A, Heh V, Neufeld S; AIDS and Aging Research Group. A randomized clinical trial of a coping improvement group intervention for HIV-infected older adults. *J Behav Med* 2011; 34:102-11.
18. Gonzalez-Garcia M, Ferrer MJ, Borrás X, Muñoz-Moreno JA, Miranda C, Puig J, et al. Effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy on the quality of life, emotional status, and CD4 cell count of patients aging with HIV infection. *AIDS and Behavior*, 2014; 676-685..