

**Documento de consenso sobre envejecimiento en las  
personas con infección por el virus de la  
inmunodeficiencia humana  
(Actualización 2021)**

**Plan Nacional sobre el Sida (PNS)  
Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG)  
Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas y  
Comorbilidades (GEAM)**



## COMITÉ DE REDACCIÓN

### Coordinadores/as:

<b>Rosa Polo</b>	<i>Medicina Interna. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad. Madrid</i>
<b>Jose Ramón Blanco</b>	<i>Medicina Interna. Hospital San Pedro-CIBIR. Logroño</i>
<b>Fátima Brañas</b>	<i>Geriatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid</i>

### Revisores/as (Por orden alfabético):

<b>José Augusto García Navarro</b>	<i>Presidente de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología</i>
<b>Célia Miralles</b>	<i>Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo</i>
<b>Carmen Ricart</b>	<i>Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario. Valencia</i>

### Redactores/as (Por orden alfabético):

<b>Vicente Abril</b>	<i>Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Valencia</i>
<b>Antonio Antela</b>	<i>Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Santiago de Compostela</i>
<b>Piedad Arazo</b>	<i>Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.</i>
<b>Jordi Blanch</b>	<i>Psiquiatría. Hospital Clínic de Barcelona</i>
<b>Fátima Brañas</b>	<i>Geriatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid</i>
<b>Brian Dax Vázquez</b>	<i>Geriatría. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid</i>
<b>Alberto Díaz de Santiago</b>	<i>Medicina Interna, Hospital Universitario Puerta De Hierro. Madrid</i>
<b>Mª José Fuster</b>	<i>Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida (SEISIDA)</i>
<b>Maria Jose Galindo</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valencia</i>
<b>Ana Koerting</b>	<i>Psicología. Técnico Superior Externo (Tragsatec) del PNS. M.Sanidad</i>
<b>Ana Mariño</b>	<i>Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. El Ferrol.</i>
<b>Javier Martín Sánchez</b>	<i>Geriatría. Servicio de Urgencias del Hospital Clínico San Carlos. Madrid</i>
<b>Marta Montero</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia</i>
<b>Ramón Morillo</b>	<i>Farmacia Hospitalaria. Hospital de Valme. Sevilla</i>
<b>Eugenia Negro</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Germans Trias. Barcelona</i>

<b>Julián Olalla</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella</i>
<b>David Rial</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid</i>
<b>Marta Rosas Cancio-Suárez</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid</i>
<b>Pablo Ryan</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense. Madrid.</i>
<b>Matilde Sánchez Conde</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
<b>Sergio Serrano</b>	<i>Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal. IRYCIS. Madrid</i>
<b>Montserrat Tuset</b>	<i>Farmacía Hospitalaria. Hospital Clínic Universitari / IDIBAPS. Barcelona</i>
<b>José Verdejo</b>	<i>Medicina Interna. Vigilancia Epidemiológica del VIH de la Comunidad de Madrid.</i>

<b>Abreviaturas</b>	
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADN	Acido desoxirribonucleico
ARV	Fármacos antirretrovirales
ATV	Atazanavir
BIC	Bictegravir
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CPC	Cociente proteína/creatinina en orina
CVP	Carga viral plasmática
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
DGT	Dolutegravir
DRV	Darunavir
DOR	Doravirina
ECV	Evento cardiovascular
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
ERC	Enfermedad renal crónica
EVG	Elvitegravir
ETR	Etravirina
FGe	Filtrado glomerular estimado
FTC	Emtricitabina
GRDP	Guía de recomendaciones para el diagnóstico precoz
IL	Interleuquina
INI	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir
IP/COB	Inhibidor de la proteasa potenciado con cobicistat
ITIAN	Inhibidores transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
ITINN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos
LPV	Lopinavir
MPI	Medicación potencialmente inadecuada
PEA	Presentación con enfermedad avanzada
P-gp	Glicoproteína-P
PIF	Prescripción inadecuada de fármacos
PrEP	Profilaxis preexposición
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RAL	Raltegravir
RCV	Riesgo cardiovascular
RD	Retraso diagnóstico

RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
SEMES	Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias
SLE	Supervivientes al sida de larga evolución
SUH	Servicios de urgencias hospitalarios
TAR	Tratamiento antirretroviral
TDF	Tenofovir
TNF- $\alpha$	Factor de necrosis tumoral alfa
UDVP	Usuario/a de drogas parenterales
VGI	Valoración geriátrica integral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VHC	Virus de la hepatitis C

**Cita sugerida:** Plan Nacional sobre el Sida; Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología; Grupo de Estudio de Alteraciones Metabólicas y Comorbilidades. Documento de consenso sobre envejecimiento en las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2021) mayo 2021.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN. SITUACIÓN ACTUAL .....	7
2. DEFINICIÓN DE PERSONA MAYOR EN LA INFECCIÓN POR EL VIH.....	9
2.1. Introducción .....	9
2.2. ¿Por qué las personas con infección por el VIH son consideradas “mayores” a partir de los 50 años? .....	10
2.3. Edad biológica y edad cronológica .....	11
2.4. Conclusiones.....	12
Recomendaciones.....	12
3. DETECCIÓN Y CRIBADO. RETRASO DIAGNÓSTICO .....	13
3.1 Introducción .....	13
3.2 Detección y cribado.....	14
Recomendaciones.....	16
4. INMUNIDAD Y ENVEJECIMIENTO.....	18
4.1 Bases inmunológicas de la inmunosenescencia en la población general .....	18
4.2 Efectos del VIH sobre la inmunosenescencia.....	20
4.3 La inmunosenescencia asociada al VIH y el riesgo de complicaciones clínicas.....	21
Recomendaciones.....	22
5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. INICIO DEL TAR RESPUESTA AL TRATAMIENTO .....	24
5.1 Respuesta al TAR.....	24
5.2 TAR de inicio: Limitaciones .....	25
5.3 Visita inicial .....	26
5.4 Elección del TAR en pacientes mayores .....	26
Recomendaciones.....	29
6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES .....	31
6.1 Cardiovasculares. Riesgo cardiovascular.....	31
Recomendaciones:.....	35
6.2 Renales .....	36
Recomendaciones.....	41
6.3 Óseas. Osteoporosis.....	43
Recomendaciones.....	47
6.4 Neuropsiquiátricas .....	48
Recomendaciones.....	52
7. FRAGILIDAD Y SÍNDROMES GERIÁTRICOS (CAPITULO NUEVO).....	53
7.1 Introducción .....	53
7.2 Fragilidad.....	54
7.3 Síndromes geriátricos .....	57
Recomendaciones.....	58

8. POLIFARMACIA, TOXICIDAD POR EL TAR E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN MAYORES CON EL VIH.....	60
8.1 Polifarmacia .....	60
Recomendaciones.....	63
8.2 Toxicidad del TAR en pacientes mayores .....	65
Recomendaciones.....	68
8.3 Interacciones del TAR con los grupos de fármacos más empleados en pacientes mayores .....	70
Recomendaciones.....	72
9. URGENCIAS EN PACIENTES MAYORES CON INFECCIÓN POR EL VIH.....	75
9.1 Introducción .....	75
9.2 Prevalencia y factores de riesgo de frecuentación del servicio de urgencias en pacientes mayores .....	75
9.3 Riesgo de hospitalización en pacientes mayores.....	76
9.4 Comorbilidad en pacientes mayores .....	76
9.5 Síndromes geriátricos en pacientes mayores .....	76
9.6 Diagnóstico precoz de infección por el VIH en Urgencias en pacientes mayores. ....	79
9.7 Futuro de la evolución de la epidemia de VIH en pacientes mayores. ....	79
CAPÍTULO 10. VACUNAS. INMUNIZACIÓN EN LA PERSONA MAYOR CON INFECCIÓN POR EL VIH .....	81
Recomendación.....	84
CAPITULO 11-SALUD SEXUAL.....	85
11.1. Salud sexual y sexualidad en personas mayores .....	85
11.2. Abordaje de la salud sexual en las consultas .....	86
11.3. Disfunción sexual e infección por el VIH.....	87
11.4. Evaluación de la disfunción sexual.....	87
11.5. Tratamiento de la disfunción sexual.....	88
11.6. Enfoque psicoterapéutico.....	89
Recomendaciones.....	90
12. CALIDAD DE VIDA.....	91
12.1 Introducción .....	91
12.2 Calidad de vida relacionada con la salud y edad: predictores .....	91
12.3 ¿Cómo es la calidad de vida relacionada con la salud de las personas mayores con el VIH? .....	93
12.4 Conclusiones.....	95
Recomendaciones.....	95

## 1. INTRODUCCIÓN. SITUACIÓN ACTUAL

En los últimos 25 años los avances en el tratamiento antirretroviral (TAR) han hecho posible que las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puedan tener una esperanza de vida similar a la de la población general.

Pero esto implica que, junto al envejecimiento, aparezcan diferentes comorbilidades asociadas al estado de inflamación sistémica crónica producida por la propia infección por el VIH. Las personas con infección por el VIH tienen una mayor prevalencia de comorbilidades relacionadas con la edad entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares (ECV), la hipertensión, la diabetes, las fracturas óseas o el deterioro neurocognitivo.

Si los comparamos con la población general, las personas con el VIH tienen un riesgo 2 veces mayor para las ECV, 3 veces mayor para el riesgo de fracturas, y un riesgo de enfermedad renal comparable al que existe en las personas con diabetes<sup>1</sup>.

Cuando hablamos de personas con el VIH se considera mayor a aquellas con 50 años o más. En ellas, además de las comorbilidades ya comentadas debe prestarse especial atención a los síndromes geriátricos y al síndrome de fragilidad, un fuerte predictor tanto de mortalidad, como de morbilidad, independientemente de otros factores de riesgo<sup>2</sup>.

Por otra parte, la elección del TAR debe tener en cuenta no sólo las características farmacodinámicas propias del fármaco antirretroviral sino también las posibles interacciones farmacológicas con los fármacos no antirretrovirales, la alta prevalencia de polifarmacia y los cambios en la farmacocinética asociados al envejecimiento. La polifarmacia puede ocasionar errores en la prescripción, un problema observado en algunas cohortes en donde hasta un 67% de las personas mayores con el VIH tenían al menos una prescripción inadecuada<sup>3</sup>.

De los nuevos diagnósticos realizados en 2019 en España, un 15,6% correspondía a personas mayores de 50 años. En éstas, más del 60% de los diagnósticos son tardíos por lo que es probable que el diagnóstico e inicio del TAR coincidan con el diagnóstico de otras comorbilidades<sup>4</sup>.

El manejo de estas personas es complejo y precisa de una atención integral con un enfoque multidisciplinar en el que se consideren todas estas particularidades, incluyendo la salud sexual y que esté orientado fundamentalmente a mejorar la calidad de vida.



Por todo ello un panel de expertos ha elaborado el presente documento de consenso que actualiza el publicado en 2015.

## **Metodología**

El Panel redactor del documento está integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH designado por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) junto con la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología (SEGG), que ha aceptado participar voluntariamente y emitir una declaración de conflicto de intereses. Tres miembros del Panel actúan como coordinadores y revisores del documento. Cada redactor revisó los datos más relevantes de las publicaciones científicas: Pubmed, Web of Science, Cochrane, UpTo Date, Medline mediante OVID y Embase Pubmed, introduciendo las palabras clave más relevantes. La búsqueda se ha realizado en los idiomas: español, inglés y francés. Se han revisado comunicaciones presentadas en la Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), HIV Glasgow Drug Therapy Congress y European AIDS Clinical Society (EACS) Conference entre los años 2015 y 2020 y las comunicaciones a los congresos más recientes hasta diciembre de 2020.

El texto elaborado por el redactor se remite a los revisores y se incorporan las aportaciones aceptadas por consenso. Una vez ensambladas todas las secciones, el documento se discute y consensua en una reunión del Panel. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas en dicha reunión, el documento se expone durante 15 días en la página web del PNS y de las Sociedades Científicas para que profesionales, pacientes o quien esté interesado pueda hacer sugerencias que, tras su estudio y deliberación, pueden ser integradas en el documento final. En el caso de aparecer nuevas evidencias relevantes que impliquen cambios, el Panel considerará su debida incorporación al documento.

Las recomendaciones de estas guías se basan en la evidencia científica y en la opinión de expertos. Cada recomendación se califica con una letra que indica su fuerza [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan dicha recomendación [I (resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados de aspectos clínicos o de laboratorio o un metaanálisis); II (de uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes); y III (en la opinión de expertos)].

Desde el PNS se seguirá actualizando este documento periódicamente en función de la evolución de los conocimientos. No obstante, se recuerda que, dado que

éstos cambian muy rápidamente, es conveniente que los lectores consulten también otras fuentes de información.

## Referencias

1. Van Epps P, Kalayjian RC. Human Immunodeficiency Virus and Aging in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(4):791-810. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.007. Epub 2017 Sep 13. PMID: 28916384.
2. Verheij E, Kirk GD, Wit FW, van Zoest RA, Verboeket SO, Lemkes BA, Schim van der Loeff MF, Reiss P; AGEHIV Cohort. Frailty Is Associated With Mortality and Incident Comorbidity Among Middle-Aged Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Positive and HIV-Negative Participants. *J Infect Dis.* 2020;222(6):919-928. doi: 10.1093/infdis/jiaa010. PMID: 31956893; PMCID: PMC7430168.
3. Livio F, Deutschmann E, Moffa G, Rrustemi F, Stader F, Elzi L, Braun DL, Calmy A, Hachfeld A, Cavassini M, Tarr PE, Wissel K, Battegay M, Marzolini C; Swiss HIV Cohort Study. Analysis of inappropriate prescribing in elderly patients of the Swiss HIV Cohort Study reveals gender inequity. *J Antimicrob Chemother.* 2020:dkaa505. doi: 10.1093/jac/dkaa505. Epub ahead of print. PMID: 33279997.
4. Unidad de Vigilancia de VIH, ITS y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2020.

## 2. DEFINICIÓN DE PERSONA MAYOR EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

### 2.1. Introducción

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR), su posterior desarrollo y la creciente accesibilidad al mismo, la esperanza de vida de las personas con infección por el VIH ha aumentado considerablemente, de tal forma que, en la actualidad en nuestro medio, casi el 50% de esta población tiene 50 años o más (en adelante, adultos mayores con infección por el VIH). Las estimaciones realizadas en países de nuestro entorno para el año 2030 predicen lo que se ha llamado un "tsunami plateado", en el que los adultos mayores con el VIH representarán casi el 70% del total de esta población<sup>1</sup>. Casi la mitad de ellos son además personas que han logrado sobrevivir desde los primeros años de epidemia, conocidas como "supervivientes" o "supervivientes a largo plazo". Además de lo anterior, los mayores de 50 años constituyen un grupo en el que la proporción de diagnósticos respecto al total se ha incrementado de forma progresiva, suponiendo en el año 2018 el 15,8% del total de los nuevos diagnósticos en nuestro país<sup>2</sup>.

En este contexto epidemiológico, las enfermedades crónicas relacionadas con la edad se han convertido en los problemas de salud más relevantes para los adultos mayores con infección por el VIH y de forma especial en los supervivientes a largo plazo ya que pueden acumular una mayor carga de comorbilidades<sup>3</sup>, siendo estas patologías las responsables de más de dos tercios de las muertes en esta población y además acontecen con una década de antelación respecto a la población general. Esto ocurre a pesar de un buen control inmunoviológico tras el inicio del tratamiento, y como

consecuencia de un estado de inflamación crónica cuyo resultado es el envejecimiento precoz del sistema inmune, constituyendo el motivo principal por el que la edad de 50 años es el punto a partir del cual definimos al “adulto mayor con infección por el VIH”

## **2.2. ¿Por qué las personas con infección por el VIH son consideradas “mayores” a partir de los 50 años?**

En la población general se define persona mayor a aquella con una edad cronológica igual o mayor a 65 años. Este punto de corte es arbitrario y fue establecido por ser ésta, la edad asociada con los cambios laborales y sociales que marcan una nueva etapa en la vida adulta.

Si nos centramos en el grupo de población con infección por el VIH, la proporción de adultos mayores está aumentando exponencialmente, y su esperanza de vida es muy cercana a la de la población general, por tanto, definir adecuadamente al adulto mayor con el VIH tiene gran importancia en la actualidad.

En 1998, los Centros de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) publicaron por primera vez una revisión sobre la infección por el VIH en pacientes que se hallaban en la década de los 50 años, adoptándose a partir de entonces esta edad como punto de corte de las investigaciones realizadas en adultos mayores con el VIH, a pesar de que en ese momento no existía suficiente evidencia científica que lo sustentara<sup>5</sup>. Desde entonces, diversos estudios han demostrado que la respuesta inmunológica al TAR es menor y más lenta en adultos a partir de los 50 años de edad independientemente de que se alcance una respuesta virológica<sup>6</sup>. Esta discordancia entre las respuestas virológica e inmunológica es más acusada a mayor edad cronológica<sup>7</sup>.

Además de lo anterior, cada vez existe mayor evidencia científica que sugiere que la población con el VIH experimenta precozmente cambios inmunológicos similares a los que provoca el envejecimiento en la población general. Estos cambios inmunológicos se producen fundamentalmente como consecuencia de un estado basal de activación inmune e inflamación persistente que es independiente de un adecuado control virológico, y que, de forma gradual, llevan al sistema inmune a una situación de envejecimiento precoz que denominamos inmunosenescencia<sup>8,9</sup>. La traducción clínica de esta inmunosenescencia es la aparición de comorbilidades relacionadas con la edad como diabetes, enfermedad cardiovascular, neoplasias, o deterioro cognitivo, además de deterioro funcional, fragilidad y síndromes geriátricos, todo ello apareciendo con una década de adelanto y el doble de prevalencia en el adulto mayor con el VIH respecto a la población general<sup>10,11</sup>.

Por tanto, la evidencia de una peor y más lenta respuesta inmunológica al TAR, junto a la presencia de una inmunosenescencia temprana que conlleva un efecto prematuramente deletéreo en funciones fisiológicas, son la base para aceptar actualmente el corte de 50 años para definir a un “adulto mayor con infección por el VIH”<sup>12</sup>.

### **2.3. Edad biológica y edad cronológica**

A pesar de lo expuesto, es importante tener muy en cuenta que el envejecimiento no es un hecho homogéneo, pudiendo encontrar que individuos con la misma edad cronológica difieren en comorbilidades, funcionalidad o longevidad, es decir, una mayor edad cronológica no se correlaciona necesariamente con una mayor edad biológica<sup>13</sup>. Este concepto ha adquirido especial relevancia en el ámbito científico del VIH, puesto que tal y como hemos visto, la esperanza de vida ha aumentado a la vez que se ha descrito un “envejecimiento precoz” en esta población.

En los últimos años se ha realizado un esfuerzo importante para identificar diversos biomarcadores de envejecimiento biológico<sup>14</sup>, siendo hasta el momento las alteraciones epigenéticas las que han demostrado una asociación más sólida. Los mecanismos epigenéticos más relevantes se basan en la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) en posiciones concretas del genoma, siendo ésta la base para el desarrollo de diferentes relojes epigenéticos como el ya descrito por Horvath, que es el más completo, permitiéndonos el cálculo de la edad biológica y la aceleración de la misma al compararla con la cronológica<sup>15</sup>.

Este envejecimiento precoz ha demostrado ser un predictor de enfermedad, de eventos adversos y de mortalidad en la población general, independientemente de las comorbilidades, del estilo de vida y de los factores genéticos conocidos<sup>16,17</sup>. Si nos centramos en la población con infección por el VIH, también encontramos datos de diferentes estudios que han medido la aceleración de la edad en sangre y tejidos utilizando los diferentes relojes epigenéticos. Estos estudios han demostrado una edad epigenética o biológica de entre 4 a 11 años superior tanto en pacientes *naive* como en tratados, independientemente de haber alcanzado un correcto control virológico con el TAR<sup>18-19</sup>.

Hasta donde tenemos conocimiento, el deterioro funcional, la fragilidad y los síndromes geriátricos, también predicen mortalidad de forma independiente y se utilizan habitualmente para identificar adultos mayores vulnerables. La medición de la función física o la fragilidad pueden ser los marcadores clínicos de aceleración de la

edad biológica en pacientes con infección por el VIH, siendo posible medirlos de forma sencilla y rápida en una consulta habitual<sup>20</sup>.

## 2.4. Conclusiones

Se define a la “persona adulta mayor” con infección por el VIH como aquella que tiene 50 años o más de edad puesto que es la edad a partir de la cual la recuperación inmunológica es menor y más lenta. Además, se ha demostrado un envejecimiento precoz del sistema inmune o inmunosenescencia en esta población, lo que conlleva un adelanto en la aparición de enfermedades y deterioro funcional que son propios del envejecimiento.

Consideramos que es necesario hacer una reflexión sobre los nuevos modelos de atención al paciente mayor con infección por el VIH que permitan individualizar su atención basándonos, no sólo en su edad cronológica y las comorbilidades que pueden presentar, sino haciendo énfasis en la edad biológica, la funcionalidad y el envejecimiento saludable.

## Recomendaciones

1. *Se recomienda considerar el punto de corte de 50 años de edad para definir al “adulto mayor” con infección por el VIH (A-II).*
2. *Se recomienda individualizar la atención del adulto mayor con infección por el VIH, considerando su situación funcional y su particular trayectoria de envejecimiento (A-II).*

## Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention: HIV Among People Aged 50 and Older. <https://www.cdc.gov/hiv/group/age/olderamericans/index.html>.
2. [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe\\_VI\\_H\\_SIDA\\_2019\\_21112019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/doc/Informe_VI_H_SIDA_2019_21112019.pdf).
3. Van Epps P, Kalayjian R. C. Human immunodeficiency virus and aging in the era of effective antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(4):791-810.
4. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53:1120-6.
5. Centers for Disease Control and Prevention AIDS among persons aged greater than or equal to 50 years – United States, 1991–1996. *MMWR* 1998; 47:21-7
6. Blanco JR, Jarrin I, Vallejo M, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28(9):1000-6.
7. Brañas F, Berenguer J, Sánchez-Conde M, et al. The eldest of older adults living with HIV: response and adherence to highly active antiretroviral therapy. *Am J Med* 2008; 121(9):820-4.
8. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7(1):4-10
9. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med* 2011; 62:141-55.
10. Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing* 2017; 46(3):522-6.
11. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(2):161-7.

12. Sánchez-Conde M, Díaz-Alvarez J, Dronda, F. *et al.* Why people with HIV are considered “older adults” in their fifties? *Eur Geriatr Med* 2019; 10:183-8.
13. Brañas F, Guaraldi G, Sánchez-Conde, M. HIV and aging: time to bridge the gap between clinical research and clinical care. *Eur Geriatr Med* 2019; 10:165-7.
14. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell* 2013; 153(6):1194–1217.
15. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013; 14(10):R115.
16. Marioni RE, Shah S, McRae AF, et al. DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biol* 2015; 16:25.
17. Perna L, Zhang Y, Mons U, et al. Epigenetic age acceleration predicts cancer, cardiovascular, and all-cause mortality in a German case cohort. *Clin Epigenetics* 2016; 8:64.
18. Gross AM, Jaeger PA, Kreisberg JF, et al. Methyloome-wide analysis of chronic HIV infection reveals five-year increase in biological age and epigenetic targeting of HLA. *Mol Cell* 2016; 62(2):157-68
19. Nelson KN, Hui Q, Rimland D, et al. Identification of HIV infection-related DNA methylation sites and advanced epigenetic aging in HIV-positive, treatment-naive US veterans. *AIDS* 2017; 31(4):571-5.
20. Sánchez-Conde M, Rodríguez-Centeno J, Dronda F, et al. Frailty phenotype: a clinical marker of age acceleration in the older HIV-infected population. *Epigenomics* 2019; 11(5):501-9.

### 3. DETECCIÓN Y CRIBADO. RETRASO DIAGNÓSTICO

#### 3.1 Introducción

El retraso en el diagnóstico de la infección por el VIH constituye un importante problema de salud pública debido a sus consecuencias, y que abordaremos brevemente en este epígrafe.

Se ha establecido el límite de 350 linfocitos CD4+/ $\mu$ l para definir ‘retraso diagnóstico’ (RD) y el de 200 linfocitos CD4+/ $\mu$ l para definir ‘presentación con enfermedad avanzada’ (PEA)<sup>1</sup>.

Aunque desde hace años se conocen las repercusiones negativas del RD, y a pesar de disponer en nuestro medio de herramientas económicas y humanas para potenciar el diagnóstico precoz, las cifras de RD se mantienen constantes sin objetivarse una disminución en las mismas.

Según datos del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), en el año 2018 la PEA fue del 28,1% y el RD del 47,6%<sup>2</sup>. En Europa, estas cifras fueron superponibles a las de España con un 29% de PEA y un 49% de RD<sup>3</sup>. Más preocupante es el hecho de que los porcentajes de RD desde 2009 a 2017 se mantuvieron estables en nuestro país<sup>2</sup>. El RD se relaciona con diversas variables epidemiológicas tales como el comportamiento de riesgo, el país de procedencia, el nivel cultural, la edad y el sexo, aunque con este último se han comunicado datos contradictorios<sup>4-7</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 de RD y de PEA. En España, en 2018, el RD fue de un 29,5% en pacientes menores de 25 años, aumentando hasta un 64,6% en los mayores de 49 años<sup>2</sup>.

El RD es responsable de importantes repercusiones negativas que han sido bien definidas en la literatura. Así, tiene implicaciones sobre el propio paciente, incrementando su morbilidad, implicaciones a nivel colectivo como problema de salud pública, y por último a nivel económico<sup>8-10</sup>. Algunas de estas consecuencias son especialmente importantes en los pacientes con edad avanzada, tales como el desarrollo de sida, una mayor mortalidad y un mayor desarrollo de comorbilidades asociadas al VIH<sup>11-12</sup>.

### 3.2 Detección y cribado

Por todo lo anterior resulta prioritario mejorar la detección y el cribado mediante potenciación/mejoría de estrategias establecidas y/o la creación de otras nuevas.

En 2014, el Ministerio de Sanidad (MS) editó una 'Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario' (GRDP)<sup>13</sup> dirigida al personal sanitario a fin de facilitar información para la realización de la prueba serológica frente al VIH. En este Documento de Consenso se respetan y consolidan las recomendaciones citadas en la GRDP. En las directrices del MS se consideran tres escenarios en los que la prueba frente al VIH debe indicarse: (i) *Indicación por la presencia de criterios clínicos (condiciones indicadoras)*; (ii) *Indicación rutinaria*; e (iii) *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, denominadas *condiciones indicadoras*, se recogen en la GRDP y pueden consultarse en:

<https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf>

Estas condiciones se han tomado del proyecto HIV Indicator Disease across Europe Study (HIDES) (resultado de la iniciativa 'HIV in Europe')<sup>14</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 estas. Así mismo, debe realizarse una serología en los casos de sospecha de infección aguda por el VIH y ante cualquier patología que a criterio médico requiera la indicación de una analítica.



En el caso de atender a población sin síntomas/signos (condiciones indicadoras) deberán considerarse indicaciones rutinarias y dirigidas tal y como se recogen en la GRDP.

En lo relativo a la indicación rutinaria, la GRDP establece los ámbitos en los que la prueba debe ser realizada:

A) Población general cuando cumple los tres siguientes criterios

- (i) ser personas sexualmente activas;
- (ii) que tengan indicación de una extracción de sangre por cualquier motivo; y
- (iii) que residan en regiones con tasas de prevalencia de infección por el VIH no diagnosticada  $\geq 0,1\%$ .

B) Población institucionalizada en centros con alta prevalencia de infección por el VIH.

En lo relativo a la indicación dirigida, la serología frente al VIH debe realizarse a **todos los individuos que tengan exposiciones de riesgo** (sexuales, accidentales, uso de drogas por vía parenteral) y a sus parejas, a personas que ejercen la prostitución, y a parejas de pacientes con infección por el VIH. La edad no debería 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 ( $>1\%$ ) y sus parejas sexuales deben ser incluidos en este grupo de indicación dirigida. En este Documento de Consenso se respetan y consolidan las recomendaciones citadas con algunos matices o modificaciones consensuadas por los panelistas participantes en la elaboración de estas directrices<sup>15-16</sup>.

La aplicación de las directrices de la GRDP será similar en la población de 50 o más años en comparación con los menores de 50 años, ya que la propia GRDP no hace ninguna diferenciación entre ambos grupos de pacientes. Sin embargo, en la práctica clínica, como previamente se ha mencionado, el RD es claramente superior en la población de más edad. Se considera que las personas adultas mayores tienen una baja percepción de riesgo, pero, paralelamente y de forma muy desafortunada, el personal sanitario comparte esta baja percepción, así como un bajo índice de sospecha diagnóstica de infección por el VIH<sup>7, 17-18</sup>. Esto determina que asistamos a un importante número de oportunidades perdidas<sup>18-20</sup> para hacer un diagnóstico precoz.



Existen otros factores asociados al RD en las personas mayores. Frecuentemente no se abordan con estos pacientes aspectos relacionados con el comportamiento sexual ni se realiza una educación adecuada. Un porcentaje no despreciable de profesionales se sienten incómodos abordando ciertos aspectos de la vida sexual de los pacientes. La estigmatización que pueden sufrir las personas mayores con infección por el VIH constituye una verdadera barrera para reducir el RD. Estos aspectos se desarrollarán más ampliamente en el capítulo sobre 'Salud sexual' (Capítulo 11). Así mismo, es necesario que el sistema sanitario, aborde a los/as pacientes mayores, de la misma forma que se hace con los pacientes más jóvenes, respetando aspectos propios de esta población. Es frecuente que estas personas expresen reservas sobre determinadas informaciones íntimas. De hecho, el porcentaje de pacientes con comportamientos de riesgo no definidos es mayor en los casos de individuos con mayor edad en comparación con aquellos de menor edad. Este patrón, reportado en la literatura<sup>21-22</sup>, puede obedecer a varias causas subyacentes, tales como conceptos erróneos en la transmisión, estigmatización, ausencia de información sobre antecedentes sexuales e, incluso, infradeclaración a los sistemas de vigilancia, especialmente en los casos de hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH).

En conclusión, es necesario un abordaje múltiple para disminuir el RD y la PEA en la población de mayor edad. Es prioritario no perder oportunidades ante condiciones indicadoras, o ante indicaciones rutinarias y dirigidas siguiendo las GRDP del MS. El personal sanitario debe implicarse más en la evaluación de riesgos y en la educación aconsejando sobre la salud sexual y promoviendo activamente la realización rutinaria y dirigida de la serología frente al VIH. Este personal, debe evitar eludir aspectos relacionados con la infección por el VIH e historiar sobre aspectos epidemiológicos relevantes.

## Recomendaciones

1. *Se recomienda la realización de una serología frente al VIH a toda persona adulta sexualmente activa, a quien se vaya a realizar una extracción sanguínea por cualquier motivo y que resida en regiones con elevada prevalencia de infección por el VIH (tasa de prevalencia de infección por el VIH no diagnosticada  $\geq 0,1\%$ ). (A-II)*
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. (A-II)*

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. (A-II)*
4. *Se recomienda la realización de una serología frente al VIH a todo adulto con síntomas compatibles (condiciones indicadoras) con infección por el VIH, especialmente enfermedades definitorias de sida, con independencia de la edad. (A-II)*
5. *Se recomienda un abordaje múltiple sobre la población de mayor edad siendo prioritario no perder oportunidades diagnósticas, así como un personal sanitario más implicado en la evaluación de riesgos y en la educación aconsejando sobre la salud sexual y promoviendo activamente la realización rutinaria y dirigida de la serología. (A-III)*

## Referencias

1. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, et al. European Late Presenter Consensus Working Group. Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV Med* 2011; 12:61-4.
2. Unidad de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2018: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida – D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología – ISCIII. Madrid; Nov 2019.
3. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. Disponible en <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2019.pdf>
4. Oliva J, Galindo S, Vives N, et al. Retraso diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:583-9.
5. Sobrino-Vegas P, García-San Miguel L, Caro-Murillo AM, 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; 7:224-30
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Moreno S, Mocroft A, d'Arminio Monforte A. Medical and Societal consequences of late presentation. *Antiviral Therapy* 2010; 15 (Suppl 1):9-15.
10. Girardi E, Sabin CA, d'Arminio Monforte A. Late Diagnosis of HIV Infection: Epidemiological Features, Consequences and Strategies to Encourage Earlier Testing. *JAIDS* 2007; 46:S3-S8.
11. Youmans E, Tripathi A, Gibson JJ, et al. Demographic characteristics and behavioral risk factors of HIV infection and association with survival among individuals 50 years or older. *South Med J* 2011; 104(10):669-75.
12. Smith RD, Delpech VC, Brown AE, Rice BD. HIV transmission and high rates of late diagnoses among adults aged 50 years and over. *AIDS* 2010; 24(13):2109-15.
13. Guía de Recomendaciones para el Diagnóstico Precoz del VIH en el Ámbito Sanitario. Disponible en: <https://www.msrebs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GuiaRecomendacionesDiagnosticoPrecozVIH.pdf>
14. Enfermedades indicadoras de infección por el VIH: Guía para la realización de la prueba del VIH a adultos en entornos sanitarios. 2013. Disponible en: [file:///C:/Users/05361258G/Downloads/revista\\_aei\\_217.pdf](file:///C:/Users/05361258G/Downloads/revista_aei_217.pdf)
15. Moyer VA, US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: US Preventive Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013; 159:51-60.

16. 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
17. Castilla J, Lorenzo JM, Izquierdo A, et al. Characteristics and trends of newly diagnosed HIV-infections, 2000-2004. *Gac Sanit* 2006; 20(6):442-8.
18. Gullón A, Verdejo J, de Miguel R, et al. Factors associated with late diagnosis of HIV infection and missed opportunities for earlier testing. *AIDS Care* 2016; 28(10):1296-300.
19. Agustí C, Montoliu A, Mascort J, et al. Missed opportunities for HIV testing of patients diagnosed with an indicator condition in primary care in Catalonia, Spain. *Sex Transm Infect* 2016; 92(5):387-92.
20. Gargallo-Bernad C, Sangrós-González FJ, Arazo-Garcés P, et al. Oportunidades perdidas en el diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana en la Comunidad de Aragón. Importancia del diagnóstico tardío. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37(2): 100-108
21. Camoni L, Regine V, Raimondo M, et al. The continued ageing of people with AIDS in Italy: recent trend from the national AIDS Registry. *Ann Ist. Super. Sanita.* 2014; 50(3):291-7.
22. Orchi N, Balzano R, Scognamiglio P, et al. SENDIH Group. Ageing with HIV: newly diagnosed older adults in Italy. *AIDS Care* 2008; 20(4):419-25.

#### **4. INMUNIDAD Y ENVEJECIMIENTO.**

El TAR ha alcanzado un éxito incuestionable en su objetivo por 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 inmunoviológica, de acuerdo con la mayor parte de los estudios, estos pacientes presentan un exceso de mortalidad<sup>1,2</sup>. Esto se debe, en gran medida, a un aumento en la incidencia de las denominadas complicaciones “no-sida”, entre las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares, renales, hepáticas, neoplasias y osteoporosis; todas ellas patologías asociadas al envejecimiento. En los últimos años, la 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 infección por el VIH. Sin embargo, a pesar de las 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 la mayor susceptibilidad a las infecciones, la pérdida del efecto protector alcanzado con inmunizaciones previas, la menor respuesta a las

nuevas inmunizaciones, el deterioro de la vigilancia inmunológica frente al cáncer y el 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 los linfocitos T de memoria terminalmente diferenciados (en lugar de los linfocitos naïve) y una disminución de la diversidad del repertorio de sus receptores. Esta población de linfocitos T posee una mayor vida media y se caracteriza por la pérdida del potencial proliferativo, la menor capacidad para responder a estímulos y la mayor producción de citoquinas 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 las 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 1. La expansión de la población de linfocitos CD8+ específicos frente a Citomegalovirus (CMV) y la inversión del cociente CD4/CD8 (en general el cociente >1 se da en jóvenes) son marcadores clásicos de inmunosenescencia.

Las elevaciones persistentes de las cifras de linfocitos CD8+ (>1500/ $\mu$ l) o los

valores bajos del cociente CD4/CD8 traducen inmunosenescencia<sup>8</sup> y se han asociado a morbimortalidad por complicaciones definitorias de sida y no definitorias de sida<sup>9,10</sup> independientemente de la cifra de linfocitos CD4+. Por tanto, su monitorización puede ser de utilidad para identificar a las personas que se beneficiarían de un seguimiento más estrecho<sup>11</sup>.

## **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 de más de 40 años<sup>12</sup>. Durante esta pérdida inexorable de función inmunológica, la replicación del VIH, junto con la de otras coinfecciones frecuentes como el virus de la hepatitis C (VHC) o el CMV, estimula la diferenciación y proliferación de las subpoblaciones linfocitarias, lo que conduce, en último lugar, a senescencia replicativa. Al igual que lo observado en las personas de edad más avanzada, 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 citoquinas pro-inflamatorias, como la interleuquina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (ver Tabla 1). 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 prolongados, persiste aumento de linfocitos T CD28-, 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<sup>13</sup>. 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<sup>14</sup>.

### **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- y/o una reducción de la capacidad replicativa de los linfocitos T se asociaban con una mayor mortalidad<sup>15</sup>. 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-) es predictor de pobre recuperación de linfocitos CD4+<sup>16</sup>, mayor grado de aterosclerosis carotídea<sup>17</sup> y peor respuesta a inmunizaciones<sup>18</sup>.

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 las personas 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 similares a las de las personas seronegativas. Por el contrario, aquellos con un cociente CD4/CD8 persistentemente bajo (inferior a 0,4-0,5) muestran una inmunosenescencia muy marcada, así como una mayor activación de la inmunidad innata. Se ha comprobado en al menos cuatro cohortes, incluyendo la cohorte multicéntrica ART-CC de los Estados Unidos de Norteamérica, que este cociente predice, independientemente de la cifra de linfocitos CD4+<sup>19</sup>, incluso en pacientes con cifras de CD4+ >500 CD4+/μl, la mortalidad por complicaciones no-sida<sup>8</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 aquellos con recuperación de CD4+<sup>20</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>8, 21</sup>. Hay estudios que sugieren que la infección por el VIH y la edad tienen efectos sinérgicos, independientes de la inmunosenescencia<sup>22</sup>. En la actualidad disponemos de evidencias que refuerzan la recomendación de posicionar las terapias basadas en inhibidores de la integrasa (INI) como primera opción en el TAR de inicio por su impacto en la normalización del

cociente CD4/CD8 ya en el primer año de tratamiento<sup>23</sup>. 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, a realizar por equipos multidisciplinarios<sup>24</sup>. Así, en la actualidad disponemos de recomendaciones específicas para el abordaje del paciente con infección por el VIH mayor, dirigidas a establecer cribados y seguimientos concretos.

## Recomendaciones

1. Se recomienda la monitorización del cociente CD4/CD8. (A-II)
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. (A-III).

**Tabla 1. Cambios inmunológicos asociados al envejecimiento, la infección por el VIH y efecto del TAR**

	>70 años sin infección por el VIH	VIH sin TAR	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
Función tímica reducida	Sí	Sí	Controvertido



Menor respuesta a vacunas	Sí	Sí	Sí (bajo nadir CD4+)
Acortamiento de telómeros	Sí	Sí (CD8)	Controvertido
<i>Adaptado de Deeks S, Annu. Rev. Med. 2011.62:141-155<sup>25</sup></i>			

## Referencias

1. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014; 384:241-8.
2. Hernando V, Alejos B, Monge S, 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, 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, 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, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908:244-54.
8. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee S, 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.
9. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-lepri A, et al. 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* 2016; 2:e98-e106.
10. Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, et al. CD4 Decline Is Associated With Increased Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Death in Virally Suppressed Patients With HIV. *Clin Infect Dis* 2013; 57(2):1-8.
11. 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 infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana; 2020.
12. Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2014; 9:398-404.
13. Taddei TH, Re V Lo, Justice AC. HIV, Aging, and Viral Coinfections: Taking the Long View. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016; 13:269-78.
14. Nasi M, Pecorini S, De Biasi S, et al. Altered expression of PYCARD, IL-1 $\beta$ , IL-18 and NAIP in successfully treated HIV+ patients with low CD4/CD8 ratio. *J Infect Dis* 2019; 219(11):1743-8.
15. Hadrup SR, Strindhall J, Køllgaard T, 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.
16. Cao W, Jamieson BD, Hultin LE, et al. Premature aging of T cells is associated with faster HIV-1 disease progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50:137-47.
17. Kaplan RC, Sinclair E, Landay AL, et al. T cell activation and senescence predict subclinical carotid artery disease in HIV-infected women. *J Infect Dis* 2011; 203:452-63.
18. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, 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.
19. 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, February 23-26, 2015. Seattle, WA; 2015.
20. Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, et al. Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis* 2015; 211:1726-34.
21. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. 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; 2:e98-e106.
22. Alejos B, Stella-Ascariz N, Montejano R, et al. Determinants of blood telomere length in antiretroviral treatment-naïve HIV -positive participants enrolled in the NEAT 001/ ANRS 143 clinical trial. *HIV Med* 2019; 20(10):691-8.



23. Serrano-Villar S, Martínez-Sanz J, Ron R, et al. Effects of first-line antiretroviral therapy on the CD4/CD8 ratio and CD8 cell counts in CoRIS: a prospective multicentre cohort study. *Lancet HIV* 2020; 7:e565–e573.
24. Guaraldi G, Milic J, Mussini C. Aging with HIV. *Curr. HIV/AIDS Rep* 2019; 16:475-81.
25. Deeks SG. HIV infection, inflammation, immunosenescence, and aging. *Annu Rev Med*. 2011;62:141-55. doi: 10.1146/annurev-med-042909-093756. PMID: 21090961; PMCID: PMC3759035

## 5. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL. INICIO DEL TAR RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La evidencia científica actual recomienda el inicio del TAR desde el momento del diagnóstico en todas las personas con infección por el VIH, con independencia del número de linfocitos CD4+. En pacientes mayores esta afirmación cobra aun mayor importancia. Las personas mayores con infección por el VIH presentan comorbilidades<sup>1</sup>, lo que supone un mayor riesgo para sufrir eventos no sida en relación con la demora en el inicio o la interrupción del TAR. Tal y como se ha comentado en capítulos previos, la mayor edad en el momento del diagnóstico de la infección por el VIH condiciona un aumento de la incidencia de presentaciones tardías y eventos sida, cargas virales más elevadas y una peor respuesta inmunológica. Todos estos factores determinan un pronóstico más desfavorable a corto y medio plazo<sup>2,3</sup>. En el informe de vigilancia de los nuevos diagnósticos de VIH en EEUU correspondiente a 2018 se observó que la tasa de mortalidad/100.000 habitantes en el grupo de 50 a 54 años fue del 11,9 mientras que en el grupo de 20-24 años fue del 0,5%<sup>4</sup>.

Por todo esto, el inicio precoz del TAR es especialmente importante en los pacientes mayores. El TAR logra una disminución significativa de la mortalidad gracias al control de la replicación viral, al incremento de los linfocitos CD4+ y al mayor descenso de la mortalidad por eventos sida y no-sida. El beneficio del TAR presenta ventajas adicionales en los mayores de 50 años<sup>5</sup>. Así, el estudio START estableció con claridad el beneficio del inicio precoz del TAR para todas las personas con infección por el VIH<sup>6</sup> y un sub-estudio del mismo demostró que los mayores de 50 años eran uno de los grupos que experimenta una mayor reducción del riesgo de progresión cuando el TAR se inicia con una cifra de linfocitos CD4+ >500/ $\mu$ l<sup>3,7</sup>. Estudios posteriores han confirmado estos beneficios<sup>8</sup>.

### 5.1 Respuesta al TAR

A pesar de que los pacientes mayores tienen mayores tasas de supresión viral con el TAR, probablemente relacionado con una mayor adherencia<sup>9</sup>, suelen tener una cifra de linfocitos CD4+ más bajas al diagnóstico<sup>10</sup> por lo que presentan una peor recuperación inmunológica<sup>11,12</sup>. 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+/ $\mu$ l 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 repuesta inmunológica a mayor edad<sup>13</sup>. Los resultados de otras cohortes como la NA-ACCORD son superponibles<sup>3</sup>. Hay muy pocos datos sobre respuesta al TAR en función del género. Un metaanálisis de ensayos clínicos que evaluó diferentes pautas de TAR (2000-2008) no encontró diferencias significativas en la respuesta a las 48 semanas entre hombres y mujeres, sin especificarse la relación con la edad de los pacientes<sup>14</sup>. Asimismo, un sub-análisis de las mujeres con infección por el VIH incluidas en los ACTG 5095 y 5142 mostró que la respuesta inmunoviológica era superponible en mujeres pre y post-menopáusicas<sup>15</sup>.

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

El TAR recomendado para las personas mayores de 50 años es en esencia el mismo que el de la población general si bien en ocasiones la elección de los fármacos puede verse condicionada por determinadas circunstancias.

### *Presencia de comorbilidades*

A medida que los pacientes con el VIH envejecen, determinadas comorbilidades como la diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, patología cardiovascular, osteoporosis y disfunción renal se incrementan y son más frecuentes que en la población general<sup>16</sup>. Determinados síndromes geriátricos como la fragilidad o el deterioro cognitivo se describen con mayor frecuencia en la población con infección por el VIH. El envejecimiento progresivo de esta población debe hacer considerar este hecho como de especial relevancia a la hora de elegir el TAR adecuado para estos pacientes.

Asimismo, la presencia de comorbilidades suele requerir el uso de fármacos para su manejo, por lo cual las potenciales interacciones farmacológicas deberán ser consideradas a la hora de elegir el TAR más indicado. 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 podría acarrear un incremento de la toxicidad de determinados antirretrovirales.

Con la disponibilidad actual de fármacos antirretrovirales, los clínicos deberían considerar las potenciales toxicidades y su impacto en la comorbilidad de los pacientes a la hora de seleccionar el TAR más adecuado para cada paciente.

### *Escasez de evidencias científicas*

Una limitación importante para establecer las recomendaciones de inicio del TAR es la escasa proporción de individuos >50 años incluidos en los estudios pivotaes de los

fármacos antirretrovirales. Como consecuencia, las posibles diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia de los ARV en los pacientes más mayores (que pueden presentar alteraciones en la absorción, metabolismo o excreción) así como una mayor susceptibilidad a los efectos adversos, están menos estudiados. Así, por ejemplo, en estudios recientes como el ensayo TANGO solo un 21 y 25% de los pacientes en las ramas DTG+3TC o basadas en TAF tenían >50 años<sup>17</sup>. Además, son muy escasos los sub-estudios en población de mayor edad y los consensos o recomendaciones que nos ayuden a optimizar el manejo del TAR en los pacientes mayores con infección por el VIH.

### **5.3 Visita inicial**

Para una correcta elección del TAR en estos pacientes mayores es clave que en la visita inicial se realice una valoración multidimensional de forma exhaustiva. Además de una historia clínica completa es crucial la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV), renal, cognitivo, nutricional, óseo, la detección de neoplasias, así como una revisión farmacológica exhaustiva para prevenir o detectar posibles interacciones entre los fármacos utilizados en el tratamiento de las comorbilidades y el TAR.

En suma, la elección del TAR en un paciente mayor debe ser individualizada y las visitas se programarán según los requerimientos particulares de cada paciente. El TAR a recomendar debería ser capaz de minimizar la aparición de otras comorbilidades o el agravamiento de las ya existentes y no interferir con la medicación concomitante que pudieran requerir los pacientes.

### **5.4 Elección del TAR en pacientes mayores**

Las recomendaciones específicas priorizan en la actualidad el inicio de TAR con los inhibidores de la integrasa (INI), bictegravir, dolutegravir y raltegravir, en combinación con los análogos de nucleósidos/tidos (ITIAN), FTC/TAF o ABC/3TC y siempre que sea posible coformulados. La única pauta doble recomendada es la combinación de DTG + 3TC ya mencionada. Las pautas basadas en no análogos de nucleósidos o inhibidores de la proteasa (ITINN o IP) no se consideran de uso preferente en la actualidad<sup>18</sup>

Con los datos disponibles, más que una orientación específica sobre qué pauta de TAR elegir en el paciente de edad avanzada, debemos considerar qué antirretroviral es mejor no utilizar según las condiciones particulares de cada paciente.

Para información más detallada sobre TAR y antirretrovirales en el paciente adulto se remite al *“Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA*

respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2020)".\*

**Tabla 2. TAR de Inicio**

3º Fármaco		Pauta	Comentarios*
<i><b>Preferentes.</b> Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</i>			
<b>INI</b>	<b>BIC/FTC/TAF</b>		
	<b>DTG/ABC/3TC</b>		- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB.
	<b>DTG+FTC/TAF</b>		- DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces
	<b>RAL+FTC/TAF</b>		- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg cada 24 horas.
	<b>DTG/3TC</b>		- No recomendado en pacientes con cifra basal de CD4+ menor de 200/μL - DTG no debe utilizarse en mujeres que deseen quedarse embarazadas o mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces - No utilizar en pacientes con hepatitis crónica por VHB
<i><b>Alternativas.</b> Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque no se ha demostrado eficacia no inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales</i>			
<b>INI</b>	<b>EVG/c/FTC/TAF</b>		- Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
<b>IP potenciado</b>	<b>DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF</b>		- Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
<b>ITINN</b>	<b>DOR+FTC/TAF</b>		- Existe la combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no existan factores de riesgo para desarrollarlas.
	<b>RPV/FTC/TAF</b>		- No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN. - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida

\*Se remite al Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización 2020) para especificaciones de cada recomendación

Fuente: [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1\\_de\\_TAR\\_2020.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1_de_TAR_2020.pdf)

\* [https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1\\_de\\_TAR\\_2020.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1_de_TAR_2020.pdf)

### *Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleós(t)ido*

**Tenofovir disoproxil fumarato (TDF):** En los últimos años, el uso de TDF ha ido disminuyendo en favor de tenofovir alafenamida (TAF) que tiene un mejor perfil respecto a la toxicidad ósea y renal<sup>19</sup>. Las personas con infección por el VIH tienen un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas óseas que la población general y el riesgo aumenta considerablemente en los pacientes más mayores<sup>20</sup>. Dos grandes ensayos clínicos aleatorizados en pacientes naive demuestran que los regímenes que contienen TAF tienen menor desmineralización ósea que aquellos que reciben TDF, en combinación con DTG, elvitegravir/cobicistat o efavirenz <sup>21, 22</sup>

**Abacavir (ABC):** El uso de abacavir continua siendo controvertido en la actualidad debido a su asociación con un RCV aumentado, en particular con el infarto agudo de miocardio, si bien es cierto que un metanálisis de la FDA estableció la ausencia de relación entre el uso reciente de ABC y la presencia de eventos vasculares en los pacientes incluidos en ensayos clínicos con el fármaco<sup>23</sup>. Diversos estudios de cohortes, algunos recientes<sup>24</sup>, en los que la edad de los pacientes, así como la duración del TAR y la prevalencia de RCV clásicos es mayor, sí muestran esta asociación. A medida que los individuos envejecen, la incidencia de este tipo de eventos es mayor, por lo que parece prudente evitar su uso en pacientes de RCV elevado (riesgo de evento vascular calculado por la ecuación de Framingham modificada >20%) o que hayan sufrido eventos vasculares previos.

### *Inhibidores de la Transcriptasa Inversa no análogos de nucleósido*

**Efavirenz (EFV):** Las actuales guías de tratamiento desaconsejan el uso preferencial de EFV por disponerse de alternativas con menor perfil de efectos secundarios. El uso de EFV se ha asociado a una mayor frecuencia de efectos adversos neurocognitivos y neuropsiquiátricos<sup>25</sup>. Los pacientes mayores tratados con EFV incluidos en los ensayos ECHO y THRIVE tienen una mayor frecuencia de depresión e insomnio y peores niveles plasmáticos de vitamina D en comparación con rilpivirina (RPV)<sup>26</sup>. Las interacciones farmacológicas pueden suponer un problema en los pacientes mayores que reciban EFV.

**Rilpivirina (RPV):** A diferencia de EFV, RPV presenta un perfil lipídico neutro además de un buen perfil de interacciones, a excepción de los inhibidores de la bomba de protones cuyo uso es frecuente en los pacientes con polifarmacia.

**Etravirina (ETR):** A pesar de su escaso uso actual, ETR posee la potencial ventaja de la completa disolución de los comprimidos en agua, lo cual podría constituir una ventaja

para pacientes con alteraciones de la deglución (Ficha técnica de Etravirina. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intelence-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/intelence-epar-product-information_es.pdf) Fecha de consulta 13 de abril de 2021

**Doravirina (DOR):** Este fármaco recientemente comercializado se considera alternativa a las pautas de inicio preferente en combinación con TDF/FTC o TAF/FTC. Aunque no existe evidencia directa en población mayor, tiene menos efectos adversos sobre el SNC que EFV<sup>27</sup> mejor perfil lipídico que DRV/r<sup>28</sup> y escasas interacciones farmacológicas con fármacos de uso común por lo cual podría considerarse una alternativa atractiva en los pacientes mayores.

### *Inhibidores de la proteasa*

Las pautas basadas en IP han dejado de considerarse preferentes para TAR de inicio<sup>18</sup> pero continúan siendo fármacos muy usados en pacientes poco adherentes o con resistencias previas. Las posibles interacciones farmacológicas de estos fármacos deben ser revisadas minuciosamente en cada paciente mayor con comorbilidades y/o polifarmacia.

### *Inhibidores de la integrasa*

Los INI no potenciados (raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG) y bictegravir (BIC) se consideran en la actualidad los fármacos de elección en la TAR de inicio debido a su elevada eficacia y al bajo riesgo de interacciones y toxicidad en comparación con las pautas clásicas<sup>18</sup>. Este perfil los hace especialmente atractivo en los pacientes mayores.

Existe una evidencia creciente acerca de la relación entre los INI y un aumento del peso en los pacientes, mayor que con fármacos de otras familias<sup>29</sup>. Existen pocas evidencias de que el fenómeno de la ganancia excesiva de peso afecte de forma más importante a personas de mayor edad, aunque en algunos estudios la ganancia ponderal se ha presentado con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años<sup>30</sup>. El mecanismo biológico, y su significado clínico, es aún desconocido si bien el aumento de peso podría aumentar el riesgo cardiovascular en determinados pacientes susceptibles. Aunque por el momento no se trata de una realidad clínica importante en nuestras consultas, deberemos estar atentos a ello.

## **Recomendaciones**

1. *Se deben contemplar las diferentes comorbilidades asociadas a la edad antes de decidir con qué TAR empezar. (A-III)*

2. *La mayor edad se relaciona con una prevalencia más alta de enfermedad renal crónica, por lo que el uso de TDF debe ser objeto de una vigilancia estrecha de la función renal en pacientes mayores. (A-II)*
3. *La mayor edad se relaciona con una prevalencia más alta de fracturas por fragilidad, por lo que se debería evitar el uso de TDF en pacientes mayores y en mujeres postmenopáusicas. (C-II)*
4. *Se recomienda evitar el uso de ABC en pacientes con antecedente de eventos vasculares o riesgo cardiovascular elevado (riesgo de evento vascular a 10 años por la ecuación de Framingham modificada >20%). Cuando se prescriba abacavir se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej., tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia. (A-II)*
5. *Los efectos secundarios de EFV pueden ser más significativos en los pacientes mayores por lo que se debería evitar su uso. (A-II)*
6. *Antes del inicio del TAR y durante el seguimiento se deben explorar las posibilidades de interacción con otros fármacos que el paciente pudiera estar recibiendo. (A-I)*

## Referencias

1. Cole MB, Galárraga O, Rahman M, Wilson IB. Trends in Comorbid Conditions Among Medicaid Enrollees with HIV. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(4):ofz124.
2. 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.
3. Althoff KN, Justice AC, Gange SJ, et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS* 2010; 24:2469-79.
4. (Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report, 2018 (Updated); vol. 31. <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.
5. Monforte A, Abrams D, Pradier C, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008; 22:2143-53.
6. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795-807.
7. Molina JM, Grund B, Gordin F, et al; INSIGHT START study group. Which HIV-infected with high CD4 T-cell counts benefit most from immediate initiation of antiretroviral therapy? A post-hoc subgroup analysis of the START trial. *Lancet HIV.* 2018; 5(4):e172-e180.
8. Lodi S, Costagliola D, Sabin C, et al. Effect of immediate initiation of antiretroviral treatment in HIV positive individuals aged 50 years or older. *J Acquir Immune Defic Syndro* 2017; 76(3):311-8.
9. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, et al. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007; 167:684-91.
10. Centers for Disease Control Prevention. Monitoring selected national HIV prevention and care objectives by using HIV surveillance data—United States and 6 dependent areas. HIV Surveillance Supplemental Report. vol. 24. 2019
11. Grabar S, Kousignian I, Sobel A, et al. Immunologic and clinical responses to highly active antiretroviral therapy over 50 years of age. Results from the French Hospital Database on HIV. *AIDS* 2004; 18:2029-38.
12. Fatti G, Mothibi E, Meintjes G, Grimwood A. Antiretroviral treatment outcomes amongst older adults in a large multicenter cohort in South Africa. *PLoS ONE* 2014; 9:e100273



13. Blanco JR, Jarrin I, Vallejo M, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28:1000-6.
14. Soon GG, Min M, Struble KA, 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.
15. Patterson KB, Cohn SE, Uyanik J, et al. Treatment responses in antiretroviral treatment-naive premenopausal and postmenopausal HIV-1-infected women: an analysis from AIDS Clinical Trials Group Studies. *Clin Infect Dis* 2009; 49:473-6.
16. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, et al. Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011; 53(11):1120-6.
17. Van Wyk J, Ajana F, Bissshop F, et al. Switching to DTG+3TC fixed dose combination (FDC) is non-inferior to continuing a TAF-based regimen (TBR) in maintaining virologic suppression through 24 weeks (TANGO Study) IAS 2019. Abstr WEAB0403LB.
18. 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 julio 2020) Disponible en: [www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2020/gesida-guiasclinicas-2020tar.pdf](http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2020/gesida-guiasclinicas-2020tar.pdf)
19. De Jesus E, Haas B, Segal-Maurer S, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety after Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate to a Tenofovir Alafenamide Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Res HumRetroviruses* 2018; 34(4):337-42.
20. Triant VA, Brown TT, Lee H, et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV) infected versus non HIV infected patients in a large US healthcare system. *J Clin Endocrinol* 2008; 93:3499-3504
21. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief report: randomized, double-blind comparison of tenofovir alafenamide (TAF) vs tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 treatment: week 144 results. *J Acq Immune Defic Syndr* 2017; 75:21-8.
22. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med* 2019; 381:803-15.
23. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, 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.
24. Elion RA, Althoff KN, Zhang J, et al., North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design of DEA. Recent abacavir use increases risk of type 1 and type 2 myocardial infarctions among adults with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 78:62-72.
25. Ma Q, Vaida F, Wong J, et al., CHARTER Group. Long-term efavirenz use is associated with worse neurocognitive functioning in HIV-infected patients. *J Neurovirol* 2016; 22:170-8.
26. Ryan R, Dayaram YK, Schaible D, et al. 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(7):570-5.
27. Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults with Human Immunodeficiency Virus 1 Infection: Week 48 results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68:535-44.
28. Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomized, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet HIV* 2018; 5:e211-e220.
29. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. *Clin Infect Dis* 2020; 71(6):1379-89.
30. Lake JE, Wu K, Erlandson KM, et al. Risk factors for excess weight gain following switch to integrase inhibitor-based ART. In: Conference on Retrovirology and Opportunistic Infections 2019. Seattle, WA, USA. Abstract 669.

## 6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

### 6.1 Cardiovasculares. Riesgo cardiovascular

#### 6.1.1. Introducción

Existen algunas comorbilidades que se presentan con mayor frecuencia en pacientes mayores de 50 años con infección por el VIH que en las personas coetáneas



seronegativas: neoplasias no sida, DM, HTA y patología renal, hepática, pulmonar y vascular<sup>1</sup>.

Recientemente se han publicado datos del Reino Unido en los que las principales causas de muerte no relacionadas con eventos-sida son las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias<sup>2</sup>. En otros estudios realizados en Europa y Estados Unidos se observa que las muertes por ECV oscilan entre el 8 y el 15%. Se calcula que las enfermedades cardiovasculares en la población con infección por el VIH aumentarán un 55% entre los años 2015 y 2030<sup>1</sup>. En el registro de VIH de Nueva York de 2001 a 2012 se ha objetivado un incremento del 6 al 15 % en mortalidad por ECV frente a lo que sucede en población general en la que ha descendido. Es importante destacar que el riesgo era menor en las personas con supresión virológica<sup>1</sup>.

En los estudios de cohortes se ha observado que los pacientes con infección por el VIH tienen mayor riesgo de infarto de miocardio que la población general y mayor riesgo de mortalidad. En los últimos años, además se ha triplicado la incidencia de ictus y de insuficiencia cardíaca. Tenemos datos recientes de una cohorte italiana en la que, analizando los datos de los pacientes entre 65 y 74 años, la prevalencia de dislipemia, IRC y DM eran significativamente superiores a las existentes en población no VIH, no así la de HTA ni la de ECV<sup>3</sup>. Además, la prevalencia del número de comorbilidades aumentaba con la duración de la infección por el VIH, lo que puede reflejar el tiempo con viremia detectable, relacionado con el retraso de inicio de TAR según las guías en función de los fármacos disponibles y las toxicidades asociadas.

Recientemente se han publicado dos metaanálisis<sup>1</sup>: uno de ellos se refiere a que la incidencia de ictus e insuficiencia cardíaca se han triplicado en los últimos 20 años en personas con infección por el VIH. En otro se pone de manifiesto el impacto de los distintos factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición de ECV en personas con infección por el VIH.

En este contexto cabe destacar los datos de la cohorte NA-ACCORD en los que se pone de manifiesto que el abandono del tabaco evitaría el 37% de los infartos de miocardio y la prevención de HTA y de la dislipemia contribuirían a evitar un 42% y un 44%, respectivamente<sup>1</sup>.

En la última actualización de las Guías de la Sociedad Americana de Cardiología para la prevención y tratamiento de las dislipemias, se reconoce por primera vez a la infección por el VIH como un factor potenciador del riesgo cardiovascular<sup>1</sup>.

### 6.1.2. Diagnóstico

Es difícil valorar correctamente el RCV ya que, en los pacientes con infección por el VIH, a los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) clásicos se añade el propio VIH y el TAR. Aunque hay evidencias de la aparición precoz de ECV en personas con infección por el VIH, queda por aclarar el grado en el que la propia infección incrementa el riesgo de ECV y hasta qué punto los instrumentos utilizados para valorar el RCV en población general se pueden aplicar a la población con VIH<sup>1,4-5</sup>.

Existen múltiples ecuaciones para valorar el RCV. La más utilizada es la de Framingham, que se ha validado en distintas poblaciones (REGICOR). A esta se añaden ATP, SCORE, QRISK o ACSVD de la AHA/AC, pero únicamente la ecuación del riesgo del D: A: D incluye variables específicas de la infección por el VIH.

La situación ideal sería utilizar escalas generadas en cohortes de los países en las que se aplican y validadas en cohortes diferentes del mismo país. En nuestro caso está en marcha el estudio de validación de la escala Framingham-REGICOR en población con infección por el VIH. La escala ASCVD no ha sido estudiada en cohortes de pacientes españoles con infección por el VIH, pero es la que mejor se ha comportado en distintos estudios de validación publicados<sup>4</sup>.

En general se infraestima el RCV existente. Las razones que pueden explicar que las ecuaciones de RCV no se ajusten bien a la población con infección por el VIH son varias: se diseñaron y validaron en estratos de edad más avanzada que la edad de la población con infección por el VIH en las que se han aplicado; no tienen en cuenta el posible efecto del VIH a través de la inflamación crónica y la inmunosupresión, ni el papel de los fármacos antirretrovirales (excepto D:A:D). A todo esto, se añade la asunción de que el efecto de los FRCV clásicos sobre el RCV en las personas con infección por el VIH es igual que en la población general, lo cual no está claro<sup>4</sup>.

Las ecuaciones recomendadas en el documento recientemente publicado de escalas clínicas de riesgo aplicables en personas coinfección por el VIH para su uso en la consulta diaria son: la escala de Framingham-REGICOR adaptada a la población española y la escala de la Sociedad Americana de Cardiología AHA/ACC ASCVD<sup>4</sup>.

El RCV también puede estimarse según el número 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 en mujeres, tabaquismo, HTA y colesterol HDL bajo). Un HDLc  $\geq 60$  mg/dL es protector y resta un factor. Cuando están presentes  $>3$  factores se considera que el RCV es elevado ( $>20\%$ ) o intermedio (10-

20%). Cuando están presentes 2 o más, el RCV es intermedio (10-20%) o bajo (<10%) y cuando existe uno o ningún factor, se considera bajo (<10%)<sup>5</sup>.

En general, cuanto mayor sea el riesgo de sufrir un evento cardiovascular, mayor es el beneficio en la reducción absoluta del riesgo. Por este motivo, es esencial identificar a aquellos individuos en riesgo de sufrir ECV para intervenir en el control de los factores de riesgo con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad cardiovascular. Dada la mayor prevalencia de ECV en los pacientes >50 años es fundamental calcular 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 tratamiento antirretroviral y cada vez que se tiene que cambiar, para buscar la mejor opción<sup>1,4-5</sup>.

A los 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 glucemia basal elevada (110-125 mg/dl).

Un aspecto importante a tener en cuenta es que el diagnóstico de diabetes debe estar basado en las cifras de glucemia. En distintos estudios se ha puesto de manifiesto que la HbA1c puede verse modificada por algunos fármacos antirretrovirales y por otras circunstancias relacionadas con el VIH lo que no la hace fiable como herramienta diagnóstica.

### 6.1.3. Tratamiento

Los aspectos que pueden reducir el RCV, y por tanto la aparición de ECV en personas con infección por el VIH, incluyen cambios en el estilo de vida, diagnóstico precoz del VIH e inicio también precoz del TAR. Están en marcha estudios con fármacos para controlar el proceso inflamatorio y la activación inmune<sup>1,5</sup>.

Tras la identificación de los FRCV clásicos y una vez evaluado el RCV, la primera intervención debe ser conocer la dieta y el estilo de vida del paciente, para realizar las recomendaciones adecuadas, especialmente en lo que se refiere al hábito tabáquico, ya que se ha demostrado que actúa de forma sinérgica con el VIH, incrementando la mortalidad y a la realización de actividad física<sup>1,5</sup>.

Es fundamental elegir el TAR más adecuado teniendo en cuenta el RCV de cada paciente, para buscar el que menos alteraciones metabólicas produzca. En ocasiones puede ser necesario cambiar el tratamiento antirretroviral por este motivo, siempre que no se comprometa la eficacia inmuno-viológica.

Si se decide pautar fármacos para tratar los distintos factores de riesgo hay que tener en cuenta las potenciales interacciones, y la posible adición de efectos adversos.

En los últimos años ha aumentado el uso de estatinas ya que el VIH se considera como un factor que incrementa el RCV. No existen diferencias en cuanto a eficacia con respecto a población general.

Entre las estatinas, simvastatina y lovastatina no deben ser utilizadas por el riesgo de interacción con los potenciadores (cobicistat y ritonavir); rosuvastatina, atorvastatina y pitavastatina son las más adecuadas. Pitavastatina es la que menos interacciones presenta, pero el precio es más elevado<sup>1</sup>.

En el estudio INTREPID, en el que se compara pitavastatina con pravastatina, se observa que la eficacia de la pitavastatina fue superior en cuanto a la reducción de las cifras de LDL-colesterol, no HDL-colesterol y apo-lipoproteína B a las semanas 12 y 52, en pacientes con infección por el VIH y dislipemia. Estos datos fueron similares a los observados en los estudios realizados en población general<sup>1</sup>.

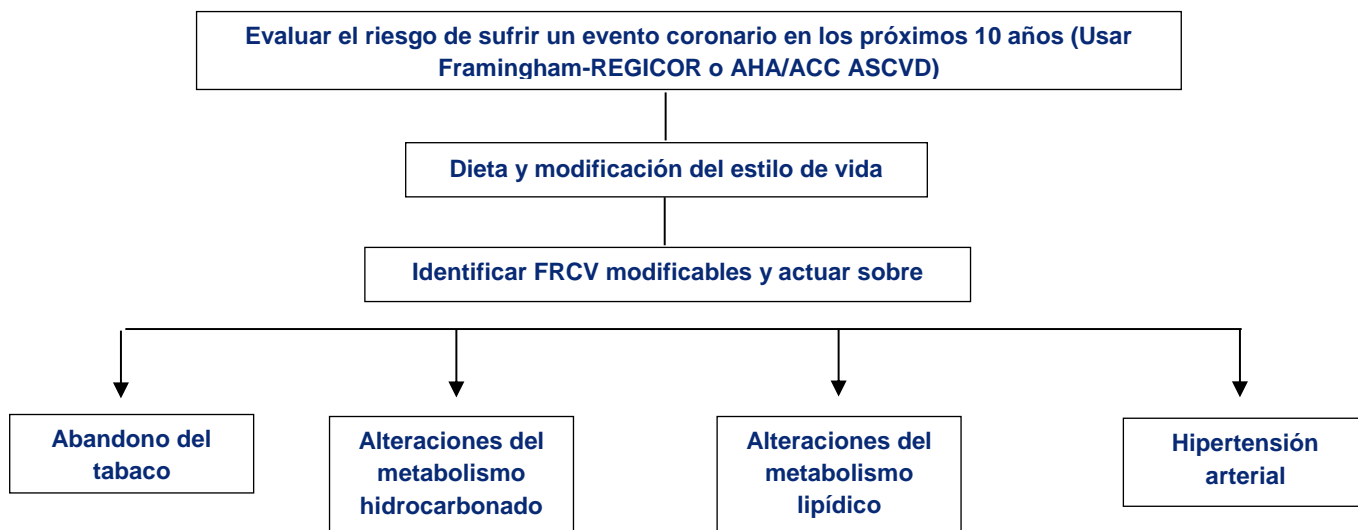
En la actualidad está en marcha el estudio REPRIEVE que estudia el efecto de pitavastatina en personas con infección por el VIH y un RCV a 10 años del 15% o menor en cuanto a prevención de efectos adversos cardiovasculares. En este caso, se explora el papel de la estatina sobre la placa coronaria, la inflamación y la inmunoactivación.

La actuación a seguir se ha resumido en un algoritmo <sup>5</sup> (Fig1).

### **Recomendaciones:**

- 1. En los pacientes con el VIH mayores de 50 años, se debe estimar el riesgo individual de sufrir un evento cardiovascular con la mayor exactitud posible. (A-II)*
- 2. Las escalas recomendadas para valorar el RCV en los pacientes con el VIH son la escala de Framingham-REGICOR adaptada a la población española (B-III) y la escala de la Sociedad Americana de Cardiología AHA/ACC ASCVD. (B-II)*
- 3. 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. (A-II)*
- 4. Tanto la edad como el RCV elevado son criterios para iniciar el TAR de forma precoz. (A-I)*
- 5. El RCV es un factor importante en la elección y el cambio de TAR. (A-II)*
- 6. Las interacciones farmacológicas son un factor a tener en cuenta en la elección de las opciones terapéuticas más adecuadas (A-I).*

**Figura 1: Prevención del RCV en pacientes con infección por el VIH**



## Referencias.

1. Feinsein M, Hsue P, Benjamin LA et al. Characteristics, Prevention and Management of Cardiovascular Disease in People living with HIV A Scientific Statement from the American Heart Association, Circulation 2019; 140:e98-e124.
2. Croxford S, Kitching A, Desai S, Kall M, Edelstein M, Skingsley A, et al. Mortality and causes of death in people diagnosed with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy compared with the general population: an analysis of a national observational cohort. Lancet Public Health 2017;2:e35-46
3. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A et al. The increasing burden and complexity of multimorbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional study of people aged 65-74 years and more than 75 years. BMC Geriatr 2018; 18(1):99
4. Escalas clínicas aplicables en personas con VIH. Panel de expertos de GESIDA. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/Guia\\_GESIDA\\_EscalasClinicas\\_2020\\_v2.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/Guia_GESIDA_EscalasClinicas_2020_v2.pdf)
5. Documento de consenso sobre alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH. Actualización febrero 2017. 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). Disponible en : [https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/RecomendacionesMetabolicasGEAM\\_PNS\\_GESIDAAbril2017\\_FinalT.pdf](https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/RecomendacionesMetabolicasGEAM_PNS_GESIDAAbril2017_FinalT.pdf)

## 6.2 Renales

### 6.2.1 Generalidades

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el envejecimiento favorece la aparición de enfermedades renales, tanto en la población general como en pacientes con el VIH<sup>1</sup>. En este subgrupo de pacientes han de tenerse en cuenta las nefropatías vinculadas a la propia infección, al TAR, a otras infecciones concomitantes, y a

condiciones asociadas al envejecimiento (RCV, alteraciones metabólicas, etc.). La prevalencia de enfermedad renal en pacientes con infección por el VIH es muy variable, dependiendo de las poblaciones estudiadas, y aumenta de manera significativa con la edad<sup>2</sup>. En un estudio observacional español se observó que la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) era del 5,1% en la cohorte global y del 26,2% en aquellos con más de 65 años<sup>1</sup>. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ERC, además de la edad, son: HTA, DM, raza negra, coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) o VHC, nadir de linfocitos CD4+ bajo, carga viral del VIH elevada, uso de medicación potencialmente nefrotóxica, haber presentado previamente un ECV y otras condiciones genéticas o heredables<sup>3</sup>.

### 6.2.2 TAR y enfermedad renal

El desarrollo de regímenes de TAR menos nefrotóxicos y su uso más precoz han modificado el espectro de las enfermedades renales, observando una menor incidencia de nefropatía asociada al VIH, y un predominio de la ERC asociada a la edad, la HTA y la DM.

La toxicidad renal relacionada con el TAR se debe principalmente a alteraciones de algunas proteínas transportadoras del túbulo contorneado proximal, pero también puede deberse a acumulación de cristales en el túbulo, a lesiones vasculares o a toxicidad mitocondrial favorecida por el TAR<sup>4</sup>. Los fármacos más comúnmente implicados son el tenofovir (su formulación TDF) y los IP. La toxicidad por TDF es la más prevalente y suele ser reversible al retirar el fármaco, aunque la recuperación puede no ser completa. Cuando la alteración tubular es grave puede terminar provocando un síndrome de Fanconi. El uso concomitante de TDF con potenciadores farmacocinéticos, como ritonavir o cobicistat, puede aumentar la nefrotoxicidad de TDF al incrementar las concentraciones de TDF por interacción a nivel de los transportadores renales. La formulación tenofovir alafenamida (TAF) es más segura debido a su semivida plasmática corta, y su escasa acumulación en el interior de la célula epitelial tubular proximal renal. El cambio de TDF a TAF se ha asociado a una mejoría del filtrado glomerular (FGe) y del grado de proteinuria<sup>5</sup>.

También es importante recordar que algunos fármacos antirretrovirales (RPV, DTG, BIC, cobicistat) producen incrementos en las cifras de creatinina plasmática al interferir con su secreción tubular activa. Ello puede provocar una disminución discreta del FGe, que no traduce un deterioro real de la función renal. Para identificar una elevación de creatinina plasmática por bloqueo de su secreción tubular ha de tenerse en cuenta que debe ser leve (<30% de la concentración de creatinina inicial), que se produce en los

primeros días tras el inicio del TAR y que se mantiene, que no se acompaña de otros datos de nefropatía, y que se restablece tras la retirada del fármaco.

En los casos de enfermedad renal avanzada, se recomienda evitar las combinaciones de fármacos a dosis fijas por las dificultades en la dosificación de los ITIAN. En la ERC, si no existen contraindicaciones, se puede utilizar la combinación de ABC con 3TC (ajustado al FGe) con un ITINN o un INI no potenciado (DTG o RAL), DRV potenciado con RTV, DRV con 3TC, DTG con 3TC o DTG con RPV. †

Rilpivirina se puede administrar en ERC leve y moderada sin ajuste de dosis; en ERC grave se debe utilizar con precaución porque no hay suficientes datos.

Pueden utilizarse las combinaciones de TAF/FTC, RPV/DTG y 3TC/DTG siempre y cuando el FGe sea  $\geq 30$  ml/min. Es importante recordar que deben ajustarse las dosis de aquellos fármacos con nefrotoxicidad o eliminación renal<sup>6</sup>.

### *6.2.2.1 Evaluación del riesgo y periodicidad de los controles*

Debe estimarse el riesgo de aparición de ERC o progresión de la misma en cada visita con el objeto de una detección precoz. Para ello se deben identificar aquellos marcadores que pueden asociarse al desarrollo de ERC. Entre ellos se encuentra la disminución del FGe ( $\leq 70$  mL/min), la presencia de proteinuria (cociente proteína/creatinina en orina [CPC]  $> 50$  mg/L), la edad  $> 60$  años, el recuento de linfocitos CD4+  $< 200$  cel/ $\mu$ l, las coinfecciones, la HTA, la DM y los ECV previos. Una vez establecida la ERC, resultará determinante el seguimiento estrecho que permita reconocer la progresión del deterioro, que se acompañará de diferentes alteraciones: la disminución del FGe  $> 25\%$  respecto al valor basal o un descenso mantenido del FGe  $> 5$  mL/min/ $1.73\text{m}^2$ /año; o bien un aumento de más del 50% del CPC respecto al basal (Figura 2). En estos casos se debe evitar el uso de los FARV nefrotóxicos anteriormente mencionados.

En la visita inicial, y antes del inicio de TAR, debe realizarse una anamnesis extensa, un registro de tensión arterial y peso, y un estudio analítico básico que incluirá: creatinina y fosfato séricos, FGe, muestra de orina de micción única (preferiblemente a primera hora de la mañana) para el cálculo del CPC y del cociente albúmina/creatinina en caso de DM o HTA, y sedimento urinario. Para evaluar el FGe se recomienda utilizar la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) ya que tiene en consideración, además de la creatinina sérica, otras

---

† [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1\\_de\\_TAR\\_2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1_de_TAR_2020.pdf)



variables como la edad, el sexo y la raza, estimando con aceptable precisión FGe  $<60$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Este estudio deberá repetirse, al menos una vez al año o con mayor frecuencia en caso de que presenten algún otro factor de riesgo para el desarrollo de ERC.

En pacientes en los que se observen alteraciones en el estudio básico, deberá realizarse una anamnesis dirigida a identificar signos y/o síntomas de ERC, evaluar la potencial exposición a fármacos o sustancias nefrotóxicas, y realizar un estudio de imagen (habitualmente ecografía) que permita descartar otros procesos asociados (por ejemplo, uropatía obstructiva) y evaluar características morfológicas que sugieran cronicidad (tamaño renal y cortical disminuidos, ecogenicidad aumentada) (Figura 2). Además, deberá realizarse un estudio ampliado en el que se añadirán, según la sospecha diagnóstica, las siguientes determinaciones: carga viral del VIH, recuento de linfocitos CD4+, concentración sérica y urinaria de fosfato y úrico (con fracción de excreción de fosfato y urato), estudio de equilibrio ácido-básico en sangre y pH en tira de orina, niveles de potasio sérico y urinario, crioglobulinas séricas, complemento, autoinmunidad, proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas en el plasma, así como serología para el VHB y VHC (Tabla 3).

La proteinuria refleja mejor que el FGe la progresión de la enfermedad renal y es además un factor de mortalidad. El CAP en una muestra aislada de orina permite diferenciar la proteinuria de origen glomerular ( $>0,4$ ) de la de origen tubular ( $<0,4$ ).

El seguimiento de los pacientes con ERC puede requerir además una valoración por Nefrología, que deberá individualizarse. En general, se recomienda consultar en caso de proteinuria avanzada (CPC  $>0,5$  g/g o cocientes albúmina-creatinina  $>300$  mg/g), hematuria no urológica, FGe  $<45$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o cuando no se haya identificado la etiología y/o se considere que pueda estar indicada una biopsia renal. Para la indicación de esta técnica deberá valorarse entre los riesgos y beneficios de la misma, teniendo en cuenta que sus indicaciones son las mismas que en población sin infección por el VIH.

#### *6.2.2.2 Manejo de la enfermedad renal*

En la población con infección por el VIH se recomienda realizar las mismas medidas de control de la ERC que se realiza en sujetos seronegativos, pese a la limitada evidencia del impacto del control de los factores de progresión en esta población.

La HTA es un factor muy prevalente entre las personas con infección por el VIH. El control de la HTA con medidas farmacológicas y no farmacológicas (dieta, ejercicio)



reduce la progresión de la ERC, sobre todo en aquellos en los que existe proteinuria<sup>7</sup>. El tratamiento farmacológico debe iniciarse con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II. Han de tenerse en cuenta las potenciales interacciones con el TAR.

En las personas con ERC debe realizarse un control lipídico semestral al considerarse pacientes de alto (FGe >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o muy alto RCV (FGe <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Los objetivos terapéuticos son los mismos que los recomendados en la población general.

Los pacientes con ERC y DM deberán realizar un control de la DM siguiendo las mismas recomendaciones que en la población general (objetivo de HbA1c <7% si FGe >30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y del 8% si FG <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Se deberán evaluar anualmente las posibles alteraciones del metabolismo mineral y óseo (si FGe <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) mediante la determinación de la concentración sérica de calcio, fosfato y calcidiol (25-OH vitamina D) y PTH plasmática. Se seguirán las mismas indicaciones que en la población general.

### *6.2.2.3 Manejo de las comorbilidades asociadas a la ERC*

Se realizará un control de la concentración de hemoglobina, realizando un estudio de anemia si Hb < 12 g/dl. Deberá valorarse el empleo de hierro (oral o intravenoso) y/o estimulantes de la eritropoyesis cuando se determine que la anemia es de origen renal.

En las personas con coinfección por VHC deberá considerarse el tratamiento con agentes antivirales directos. En las personas con coinfección por VHB deberán utilizarse un TAR con actividad frente al VHB. Se recomienda consultar las guías de tratamiento específicas<sup>8-9</sup>.

### *6.2.2.4 Enfermedad renal terminal*

Los pacientes con ERC terminal con necesidades de diálisis pueden realizarlo en las unidades convencionales siguiendo las precauciones universales. Las indicaciones para diálisis serán las mismas que en los seronegativos. En el caso de que cumplan criterios para trasplante renal, podrán ser incluidos en la lista de espera siempre y cuando cumplan además una serie de criterios específicos para los pacientes con infección por el VIH: ausencia de tumores o infecciones oportunistas activas (individualizando), recuento de linfocitos CD4+ >200 células/ $\mu$ l, CV del VIH <50 copias/ml y evaluación psiquiátrica favorable (se excluirán a todos los pacientes con

consumo activo de drogas). En pacientes candidatos a trasplante renal, se deben evitar los TAR que interaccionen con los inmunosupresores.

## Recomendaciones

1. Se recomienda estratificar el riesgo de ERC antes de iniciar el TAR con el objetivo de identificar a los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar ERC. **(B-III)**
2. Se recomienda determinar, para la evaluación inicial y la monitorización de la función renal, la creatinina sérica, el FGe (mediante la ecuación CKD-EPI), y el CPC en orina (preferentemente de la primera micción de la mañana). Se recomienda añadir el cociente albúmina-creatinina en caso de pacientes con DM y/o HTA. **(A-III)**
3. En pacientes con alto riesgo de ERC, se recomienda evitar el uso fármacos nefrotóxicos, especialmente TDF. **(A-III)**
4. Se recomienda retirar el TAR nefrotóxico si: FGe  $\leq 60$  mL/min; CPC  $\geq 50$  mg/L; descenso del FGe  $\geq 25\%$  respecto al inicial y/o caída anual  $\geq 5$  mL/min/año durante 3 años consecutivos; tubulopatía renal proximal; comorbilidades con alto riesgo de nefrotoxicidad (DM, HTA); uso de regímenes potenciados con RTV o Cobicistat. **(A-II)**
5. Debe tenerse en cuenta la potencial nefrotoxicidad del TAR para los ajustes de dosis y las interacciones con otros fármacos. **(A-II)**

## Referencias

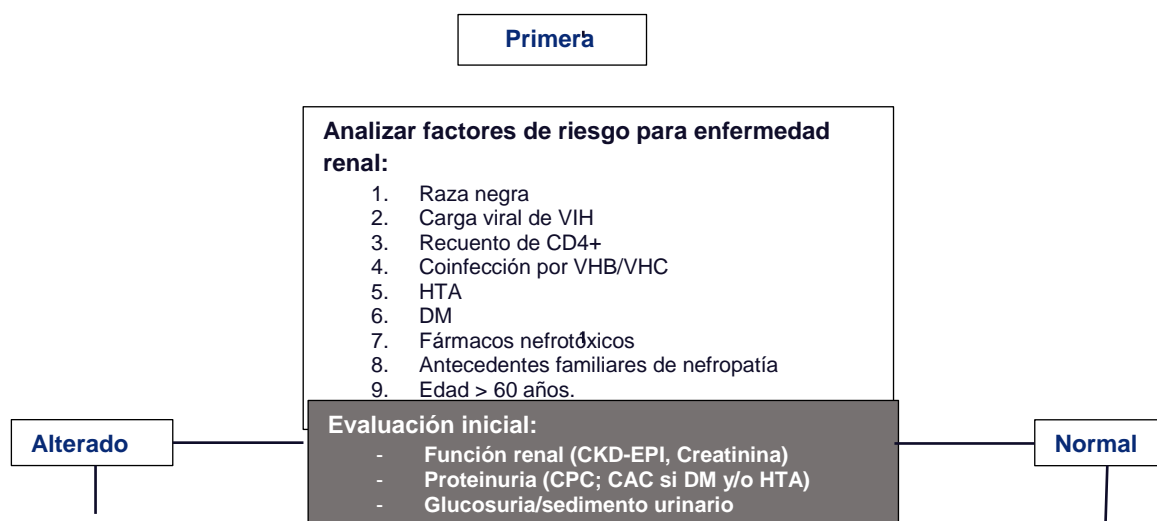
1. Knobel H, Domingo P, Suarez-Lozano I, et al. Rate of cardiovascular, renal and bone disease and their major risks factors in HIV-infected individuals on antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2019; 37:373-9.
2. Ekrikpo UE, Kengne AP, Bello AK, et al. Chronic kidney disease in the global adult HIV-infected population: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2018; 13:e0195443.
3. Domingo P, Suarez-Lozano I, Gutierrez F, et al. Predictive factors of renal impairment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Results from the VACH longitudinal cohort study. *Nefrologia* 2019; 39:497-505.
4. Alfano G, Cappelli G, Fontana F, et al. Kidney Disease in HIV Infection. *J Clin Med* 2019; 8(8):1254.
5. Surial B, Ledergerber B, Calmy A, et al. Changes in Renal Function After Switching From TDF to TAF in HIV-Infected Individuals: A Prospective Cohort Study. *J Infect Dis* 2020; 222:637-45.
6. EACS Guidelines version 10.0, 2019. European AIDS Clinical Society. <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1.finalsept2020.pdf>
7. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2018; 39:3021-104.
8. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. Netherlands; 2020.
9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; 67:370-98.

**Tabla 3 Estudio del paciente con el VIH con sospecha de enfermedad renal.**

Estudio renal básico	Estudio renal ampliado	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentración sérica de creatinina.</li> <li>- FGe (CKD-EPI).</li> <li>- Concentración sérica de fosfato y glucosa.</li> <li>- Proteinuria (mediante CPC + CAC si DM y/o HTA).</li> <li>- Sedimento urinario. Glucosuria.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carga viral del VIH.</li> <li>- Cifra nadir de linfocitos CD4+.</li> <li>- Diagnóstico clínico previo de sida (categoría C).</li> <li>- Ecografía renal.</li> </ul>	
	<b>Sospecha de tubulopatía/Síndrome Fanconi (incluir si TAR basado en TDF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concentración sérica y urinaria de fosfato y úrico (+ excreción urinaria de fosfato y urato).</li> <li>- Equilibrio ácido-básico en sangre y pH urinario.</li> <li>- Concentración de potasio sérico y urinaria.</li> <li>- Concentración de glucosa sérico y urinaria</li> </ul>
	<b>Sospecha de glomerulopatía por inmunocomplejos:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Crioglobulinemia, complementemia, ANA.</li> <li>- Proteinograma e inmunoglobulinas plasmáticas.</li> <li>- Anti-VHC y HBsAg.</li> </ul>

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). FGe: filtrado glomerular estimado. ANA: anticuerpos antinucleares.

**Figura 2. Evaluación renal inicial de un paciente con infección por el VIH**



FG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> y/o  
 ↑FG > 25% y/o  
 ↑FG > 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año  
 mantenido y/o  
 CPCo > 0,3 g/g y/o  
 Sedimento urinario > 5  
 hematíes/campo

**Figura 3**

Control evolutivo ANUAL de:

- Función renal (CKD-EPI, Creatinina)
- Proteinuria (CPC; CAC si DM y/o HTA)
- Glucosuria/sedimento urinario
- TA

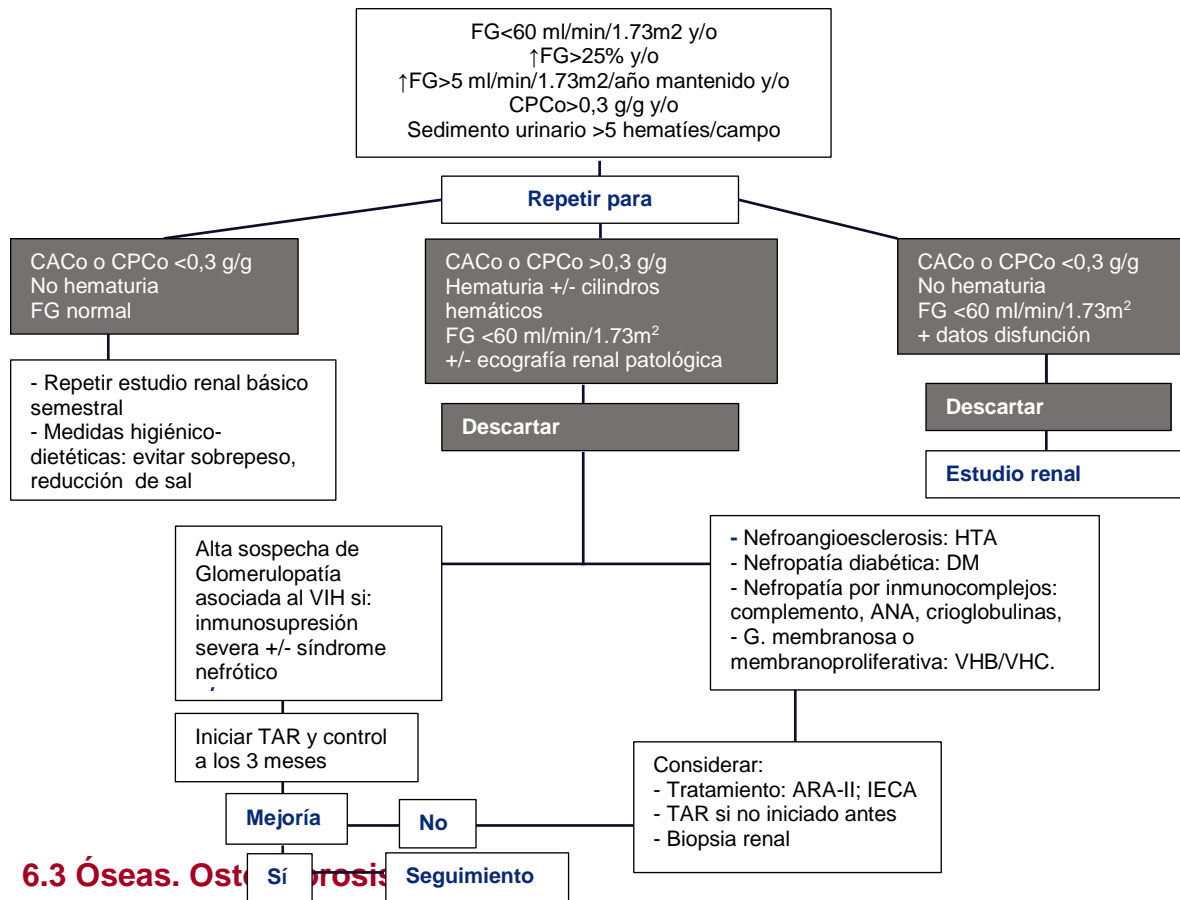
Control evolutivo SEMESTRAL si factores de riesgo:

- Añadir CAC si DM y/o HTA

Si tratamiento con TDF: a los 1-3 meses y semestral:

- Concentración sérica de fosfato
- Glucosuria y glucemia

**Figura 3. Evaluación del paciente con insuficiencia renal/proteinuria**



**6.3 Óseas. Osteoporosis**

**6.3.1 Introducción**

La *osteoporosis* es una enfermedad esquelética que consiste en una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) junto a un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que compromete su resistencia y aumenta el riesgo de fracturas óseas.

Además de estar asociada a múltiples factores, genéticos y ambientales, la osteoporosis aumenta con la edad, siendo las mujeres menopáusicas las que presentan un mayor riesgo.

Así mismo, la desmineralización ósea es un trastorno metabólico ampliamente prevalente en los pacientes con infección por el VIH<sup>1</sup> como consecuencia de una serie de factores expuestos en el siguiente apartado.

### 6.3.2 Etiología

La utilización generalizada del TAR ha incrementado notablemente la supervivencia de esta población y prolongado el tiempo de convivencia con la infección por el VIH. Estos dos factores, *per se*, la edad creciente, y algunos factores asociados a la infección por el VIH con impacto negativo sobre el metabolismo óseo, explican la elevada prevalencia de osteopenia u osteoporosis en esta población. En tercer lugar, existe una mayor prevalencia de algunos factores de riesgo tradicionales entre estos pacientes (tabaquismo, bajo índice de masa corporal, niveles bajos de vitamina D, menopausia precoz, hepatopatía o nefropatía crónica, etc.). (Tabla 4).

### 6.3.3 Factores relacionados con el VIH

Entre los factores relacionados con el VIH, el estado inflamatorio crónico propio de la infección por el VIH, y la reconstitución inmunitaria observada principalmente al inicio del TAR, son algunos de los que tienen mayor impacto sobre el descenso acentuado de la DMO (Tabla 4). A todo ello se añade la exposición a algunos agentes antirretrovirales. TDF fue el primer fármaco antirretroviral con el que se evidenció una disminución de la DMO<sup>2</sup>, y posteriormente se demostró también con los inhibidores de la proteasa<sup>3</sup>. No existe relación entre otros antirretrovirales y la pérdida de DMO.

### 6.3.4 Diagnóstico

Una correcta valoración general de la salud ósea debe incluir:

- Evaluación completa de los factores de riesgo tradicionales de disminución de la DMO: valoración del estilo de vida y causas secundarias de la pérdida ósea (Tabla 4).
- Cálculo del algoritmo FRAX®: estima la probabilidad de fractura por fragilidad a 10 años. FRAX® es de libre acceso *online* (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=4>) y se calcula incorporando factores de riesgo clínicos de densidad mineral no ósea; por lo tanto, el riesgo se puede calcular con o sin conocer la DMO. Recomendable: especialmente en todos los pacientes infectados por el VIH ≥40 años con ≥1 factor de riesgo clásicos para fractura o casos con historia de fractura osteoporótica previa. Una puntuación de FRAX® del 10%-20% indica un riesgo moderado a los 10 años de sufrir una fractura osteoporótica mayor; una puntuación ≥20% y/o fractura de cadera ≥3% indica un riesgo severo. Sería recomendable calcular el riesgo cada 2-3 años.

- Radiografía lateral de columna: recomendable por la alta prevalencia de fracturas vertebrales, incluso en casos asintomáticos o sin osteoporosis en la densitometría ósea (DXA). Recomendable: en pacientes >40 años con >1 factor de riesgo para fractura, FRAX >5%, osteoporosis lumbar en DXA y/o pérdida significativa de altura (2 cm respecto a una medición en años previos, 4 cm de pérdida histórica o desde la juventud) o cifosis reciente.

- DXA: herramienta *gold standard* para la evaluación de la DMO de la cadera y columna lumbar y para predecir el riesgo de fracturas óseas. Recomendable: especialmente en hombres con infección por el VIH >50 años, mujeres menopáusicas de entre 40-50 años si el cálculo de FRAX >10%, antecedentes de fractura por fragilidad, alto riesgo de caídas o uso de corticoides (>5 mg durante 3 meses).

En mujeres posmenopáusicas y hombres >50 años, la osteopenia se define como: T score de la columna lumbar o cadera entre -1,0 y -2,5 desviaciones estándar por debajo de la DMO media para una población sana, joven y del mismo sexo. La osteoporosis como un T score  $\leq -2,5$  o una fractura por fragilidad de la cadera o la columna, independientemente del resultado de la DXA. Para mujeres premenopáusicas y hombres <50 años, una puntuación Z  $\leq -2,0$  (desviaciones estándar por debajo de la población emparejada por sexo y etnia de la misma edad) se considera anormal.

La DXA debe repetirse cada 2 años en pacientes con osteoporosis, y cada 5 años en aquellos con DMO normal u osteopenia y bajo riesgo de fractura<sup>4</sup>. La DXA también es útil para monitorizar la terapia para tratar la osteoporosis después de 2 años de tratamiento y la necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse después de 3-5 años.

- Ecografía cuantitativa: constituye una nueva herramienta alternativa que se puede utilizar para evaluar la salud ósea y detectar fracturas. Sin embargo, se necesitan más datos clínicos antes de que pueda recomendarse universalmente en esta población.

- Indentación: por el momento esta herramienta se está usando únicamente en el contexto de estudios clínicos.

### 6.3.5 Tratamiento de la osteoporosis

#### 6.3.5.1 Cambios en el tratamiento antirretroviral

Existen datos clínicos concluyentes que indican la necesidad de evitar o sustituir el TDF y los IP en los pacientes con riesgo de fractura ósea por su mayor afectación del metabolismo óseo. Por el contrario, ABC, TAF, los ITINN y los INI

pueden ser buenas opciones de tratamiento en los casos con osteoporosis en personas mayores.

#### *6.3.5.2 Medidas higiénico-dietéticas*

En los pacientes que cumplen criterios de osteopenia u osteoporosis debe aconsejarse enérgicamente la incorporación de ejercicio en aquellos casos que refieran sedentarismo (mínimo 3 veces por semana durante unos 30-45 min), el abandono del hábito tabáquico y la reducción del consumo de alcohol. A nivel nutricional se recomienda una ingesta rica en calcio que incluya 1000-1200 mg de calcio y 800-1000 UI de vitamina D al día<sup>5</sup>.

#### *6.3.5.3 Tratamiento farmacológico*

El tratamiento farmacológico sería recomendable para las mujeres postmenopáusicas y varones  $\geq 60$  años con osteoporosis, o en casos con osteoporosis marcada (T score < -4).

En la población con infección por el VIH, los bisfosfonatos son los fármacos más comúnmente usados para tratar la osteoporosis<sup>6,7</sup>. Estos fármacos inhiben la resorción ósea y permiten una mayor remodelación ósea. Aunque la mayoría de los estudios tienen un tamaño de muestra limitado y un seguimiento breve, muchos datos respaldan el alendronato oral semanal o el zoledronato endovenoso anual para su uso en esta población. Un metaanálisis que incluyó 8 ensayos randomizados con 328 participantes reveló un aumento significativo de la DMO en la columna lumbar y cadera en el grupo de bisfosfonatos a las 48 y 96 semanas<sup>7</sup>. La tolerabilidad en general fue buena. Sin embargo, los autores concluyeron que ninguno de los ensayos incluidos en el análisis fue lo suficientemente largo para evaluar el impacto de los bifosfonatos sobre el riesgo de fractura.

Se recomienda reevaluar los bifosfonatos tras 5 años de tratamiento por el riesgo de complicaciones a largo plazo<sup>7,8</sup> y prolongar el tratamiento sólo en pacientes con alto riesgo de fracturas.

Más allá de los bifosfonatos<sup>5</sup>, existen otras opciones de tratamiento para la osteoporosis en la población general, como el denosumab (anticuerpo monoclonal que inhibe la resorción ósea mediante la inhibición del receptor activador del factor nuclear kappa Ligando B o RANK-L), la teriparatida (hormona paratiroidea recombinante). Sin embargo, se desconoce su efectividad en los pacientes con infección por el VIH por la falta de estudios robustos comparativos en dicha población.



## Recomendaciones

1. El cálculo del riesgo de fractura mediante el FRAX® es recomendable en todos los pacientes infectados por el VIH  $\geq 40$  años con  $\geq 1$  factor de riesgo clásicos para fractura o casos con historia de fractura osteoporótica previa. (A-III)
2. La radiografía lateral de columna es recomendable en pacientes  $>40$  años con  $>1$  factor de riesgo para fractura, FRAX  $>5\%$ , osteoporosis lumbar en DXA y/o pérdida significativa de altura (2 cm respecto a una medición en años previos, 4 cm de pérdida histórica o desde la juventud) o cifosis reciente. (A-III)
3. La DXA es recomendable especialmente en hombres con el VIH  $>50$  años, mujeres menopáusicas entre 40-50 años si el cálculo de FRAX  $>10\%$ , antecedentes de fractura por fragilidad, alto riesgo de caídas o uso de corticoides ( $>5$  mg durante 3 meses). (A-III)
4. La DXA debe repetirse cada 2 años en pacientes con osteoporosis, y cada 5 años en aquellos con DMO normal u osteopenia y bajo riesgo de fractura. (A-II)
5. En los pacientes que cumplen criterios de osteopenia u osteoporosis debe aconsejarse enérgicamente la incorporación de ejercicio (mínimo 3 veces por semana durante unos 30-45 minutos), el abandono del hábito tabáquico y la reducción del consumo de alcohol. (A-III)
6. Se recomienda una dieta rica en calcio que incluya ~~1400-1500~~ 1000-1200 mg de calcio y 800-1000 UI de vitamina D al día. (A-III)
7. Sería recomendable evitar, o sustituir, el TDF y los IP en los pacientes con riesgo de fractura ósea. Por el contrario, ABC, TAF, ITINN y los INI pueden ser buenas opciones de tratamiento en los casos con osteoporosis en personas mayores. (A-I)
8. El tratamiento farmacológico sería recomendable para las mujeres postmenopáusicas y varones  $\geq 60$  años con osteoporosis, o en casos con osteoporosis marcada (T score  $< -4$ ). (A-III)
9. Los bifosfonatos son los fármacos recomendados de inicio para tratar la osteoporosis (alendronato oral semanal o el zoledronato endovenoso anual) en los pacientes con infección por el VIH. (A-I)
10. Se recomienda reevaluar el riesgo de fractura tras 5 años de tratamiento con bifosfonatos (A-III)

## Referencias

1. Battalora L, Buchacz K, Armon C, et al. Low bone mineral density and risk of incident fracture in HIV-infected adults. *Antivir Ther* 2016; 21(1):45-54.
2. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis* 2011; 203:1791-801.
3. Kinai E, Nishijima T, Mizushima D, et al. Long-term use of protease inhibitors is associated with bone mineral density loss. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30(6):553-9.
4. Negro E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M, et al. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. *PLoS One* 2012; 7(10):e46031.
5. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M. Recomendaciones de las sociedades científicas sobre la suplementación de calcio y vitamina D en la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2019;11(Supl 1):S8-12
6. Negro E, Warriner AH. Pharmacologic approaches to the prevention and management of low bone mineral density in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11(3):351-7.
7. Pinzone MR, Moreno S, Cacopardo B, et al. Is there enough evidence to use bisphosphonates in HIV-infected patients? A systematic review and meta-analysis. *AIDS Rev* 2014; 16:213-22.
8. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? *N Engl J Med* 2012; 366:2048-51.

**Tabla 4. Factores de riesgo específicos para la población con infección por el VIH**

Factores dependientes de la acción del virus -Inflamación sistémica crónica -Reconstitución inmune
Factores dependientes del tratamiento -Tratamiento con tenofovir -Tratamientos con inhibidores de la proteasa
Factores dependientes de la inmunidad del huésped -CD4 nadir bajo -Enfermedad definitiva de sida -Coinfección por virus de hepatitis C -Coinfección por virus de hepatitis B

### 6.4 Comorbilidades Neuropsiquiátricas

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<sup>†</sup>” y en el “Documento de Consenso sobre el

---

<sup>†</sup>[https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitario/docConsensoAlteracionesPsiquiatricasPsicologicasAdultosNinosVIH\\_24Feb2015.pdf](https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitario/docConsensoAlteracionesPsiquiatricasPsicologicasAdultosNinosVIH_24Feb2015.pdf)

Manejo Clínico de los Trastornos Neurocognitivos Asociados a la Infección por el VIH del Plan Nacional sobre el Sida<sup>§</sup>.

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

#### 6.4.1 Alteraciones neurosicológicas

La alteración neuropsicológica es una de las comorbilidades más frecuentes en pacientes mayores con infección por el VIH. Hasta un 15 % tiene alteración neurocognitiva con afectación funcional<sup>1,2</sup> y hasta cuatro veces más que la población joven<sup>1</sup>. Esta prevalencia resulta mucho mayor si solo se tiene en cuenta la alteración neuropsicológica sin implicación funcional, es decir, asintomática<sup>1-2</sup>.

La población mayor con infección por el VIH es especialmente vulnerable al deterioro cognitivo y funcional<sup>3,4</sup>. Las alteraciones funcionales asociadas al deterioro cognitivo más importantes son las dificultades en la toma de la medicación<sup>5,6</sup> y de las actividades de la vida diaria<sup>4,7</sup>. Por este motivo es importante detectar precozmente estas alteraciones neurocognitivas, para poder mejorar el funcionamiento diario y evitar una posible situación de invalidez.

Tanto la infección por el VIH como la edad son factores de riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Los factores más importantes que condicionan el deterioro cognitivo son la reserva cognitiva, las alteraciones cardiovasculares y la salud mental, más que la gravedad de la propia infección<sup>8</sup>. Otras enfermedades que pueden contribuir a un peor rendimiento cognitivo, y que también son frecuentes en pacientes mayores, son la DM, la HTA, los trastornos psiquiátricos, así como los efectos secundarios de los fármacos y el consumo de sustancias psicoactivas<sup>8,9</sup>.

De cara a realizar un cribaje, una de las funciones que suele aparecer como marcador de inicio de deterioro cognitivo en pacientes mayores, es la atención<sup>10</sup>.

#### 6.4.2 Trastornos neuropsiquiátricos

A pesar de su elevada prevalencia en la población de personas mayores con infección por el VIH<sup>11</sup>, los trastornos neuropsiquiátricos están altamente

---

<sup>§</sup><https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitario/docConsensoManejoClinTrastornosNeurocognitivosVIH.pdf>

infradiagnosticados e infratratados, como se ha observado en otros estudios sobre la depresión en la población mayor con el VIH<sup>12</sup>.

### Aspectos psicológicos asociados a las personas mayores

Uno de los factores que puede repercutir sobre el estado emocional de las personas mayores con infección por el VIH es la falta de seguridad económica como consecuencia de una disrupción de la carrera profesional por la enfermedad<sup>13</sup>, que se hace más patente a medida que transcurren los años. También presentan dificultades añadidas en la esfera social, con una potenciación del estigma relacionado con el envejecimiento y la enfermedad y las dificultades presentes en la notificación del diagnóstico a las personas cercanas, especialmente los hijos<sup>14</sup>. Existe una gran incertidumbre en relación con la enfermedad, los diferentes tratamientos que se siguen y el propio envejecimiento<sup>15</sup>.

### Depresión en pacientes mayores

La prevalencia de depresión en los pacientes con infección por el VIH puede aumentar con la edad (datos de *Veterans Aging Cohort 5-Site Study*)<sup>11</sup>, aunque parece que no ocurre siempre<sup>16</sup>. El apoyo social es un factor muy importante que condiciona la presencia de sintomatología depresiva en personas adultas mayores con infección por el VIH<sup>17</sup>. Este grupo de pacientes recién diagnosticados puede quedar al margen de los grupos de apoyo debido al impacto de la estigmatización por el VIH y por la edad y por ello tener más riesgo de sufrir sintomatología depresiva. Las fases prodrómicas del deterioro neurocognitivo asociadas 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>18</sup>. Las consideraciones que tenemos en cuenta en general para pacientes con infección por el VIH también deben aplicarse a los pacientes mayores. 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 mayores

En el caso del tratamiento psicofarmacológico de la ansiedad, en pacientes mayores con infección por el VIH, 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>18</sup>. Sin embargo, se recomienda el uso de psicofarmacoterapia en dosis bajas y periodos breves de tiempo. Los benzodiazepinas son los fármacos ansiolíticos más utilizados, aunque como efectos

secundarios suelen producir afectación cognitiva, sedación, pueden crear dependencia, y se asocian a interacciones farmacocinéticas, especialmente por actuar sobre el isoenzima del citocromo P450 (CYP450) 3A4<sup>18</sup>. Si el tratamiento ansiolítico se tiene que prolongar más de dos semanas, se suelen utilizar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina antes que los 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>18</sup>. Muchos trastornos de ansiedad pueden ser tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina en lugar de los benzodiazepinas y evitar así algunos efectos secundarios indeseables <sup>18</sup>.

### *Consumo de sustancias*

Aunque existen pocos estudios sobre el consumo de sustancias de abuso en pacientes mayores con infección por el VIH, la prevalencia se sitúa en un 30% en comparación con el 45% en los pacientes jóvenes con infección por el VIH<sup>19</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.

Un estudio realizado en Reino Unido<sup>13</sup> describe algunas de las estrategias utilizadas para mejorar la salud mental y el bienestar en las personas mayores con infección por el VIH (por ejemplo, "acentuar lo positivo" y contar con apoyo externo). En él se plantea la necesidad de manejar tanto las dimensiones sociales como clínicas del VIH. Estas estrategias se resumen en la tabla 5.

**Tabla 5. Estrategias para mejorar la salud mental y el bienestar en personas mayores con infección por el VIH<sup>13</sup>.**

<b>Cambio de perspectiva</b>	1. Acentuar lo positivo dando valor a las circunstancias actuales, a las habilidades, las relaciones y roles; vivir en el momento presente y centrarse en los aspectos más sencillos
	2. Participar en voluntariados que permite cambiar el enfoque y punto de vista a un mundo más amplio y genera sentimientos de contribución y reciprocidad
	3. Minimizar el papel de los medicamentos frente al VIH introduciéndolos en la vida diaria, normalizarlos y tratarlos como cualquier otro tipo de medicamento.
	4. Buscaremos una comparación con otras enfermedades médicas para poder comparar el envejecimiento normal, los contactos personales y la generalización del resto y así disminuir el estigma o la dicotomización presente.
	1. Facilitar el soporte desde profesionales de salud mental, hablando y gestionando las repercusiones del diagnóstico del

<b>Garantizar el apoyo externo</b>	VIH y suplementarlo con el apoyo de amigos, familia y compañeros
	2. Acceder al apoyo de organizaciones en el ámbito del VIH, que pueden ofrecer ayuda práctica y orientación terapéutica, sentimientos de pertenencia y solidaridad social, oportunidades de trabajo comparativo y conocimiento de otras personas con infección por el VIH con un buen control de la enfermedad
	3. Evitar los grupos de apoyo para el VIH a largo plazo, para evitar el enfoque continuo sobre la enfermedad.

## Recomendaciones

1. *Hay que realizar una evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos de forma regular y repetir las exploraciones neuropsicológicas de forma periódica. (A-II)*
2. *En el tratamiento farmacológico de la depresión se aconseja el uso de antidepresivos activadores, bien tolerados y con escasas interacciones farmacocinéticas. (A-II)*
3. *En el tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad es mejor utilizar con inhibidores de la recaptación de serotonina en lugar de las benzodiacepinas y evitar así algunos efectos secundarios indeseables. (A-II)*
4. *Es fundamental identificar el consumo de alcohol y aconsejar reducir el consumo. (A-II)*

## Referencias

1. Rodriguez-Penney AT, Iudicello JE, Riggs PK, et al. Co-morbidities 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.
2. Heaton RK, Clifford DB, Franklin DR Jr, et al. HIV-associated neurocognitive disorders persist in the era of potent antiretroviral therapy: CHARTER Study. *Neurology* 2010; 75:2087-96.
3. Valcour V, Shikuma C, Shiramizu B, et al. Higher frequency of dementia in older HIV-1 individuals: The Hawaii Aging with HIV-1 Cohort. *Neurology* 2004; 63:822-7.
4. Iudicello JE, Woods SP, Deutsch R, et al. 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.
5. Barclay TR, Hinkin CH, Castellon SA, 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.
6. Thames AD, Kim MS, Becker BW, et al. Medication and finance management among HIV-infected adults: The impact of age and cognition. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011; 33:200-9.
7. Morgan EE, Iudicello JE, Weber E, Duarte NA, et al. Synergistic effects of HIV infection and older age on daily functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61:341-8.
8. Saloner R, Campbell LM, Serrano V, et al. Neurocognitive SuperAging in Older Adults Living With HIV: Demographic, Neuromedical and Everyday Functioning Correlates. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;1-13.
9. Goodkin K, Wilkie FL, Concha M, 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.
10. Hardy DJ, Vance DE. The neuropsychology of HIV/AIDS in older adults. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:263-72.
11. 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.
12. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Consensus statement update. *JAMA* 1997; 278:1186-90.
  13. Rosenfeld D, Catalan J, Ridge D, HIV and Later Life (HALL) Team. Strategies for improving mental health and wellbeing used by older people living with HIV: a qualitative investigation. *AIDS Care* 2018; 30(sup 2):102-7.
  14. Rosenfeld D, Ridge D, Catalan J, et al. Age and life course location as interpretive resources for decisions regarding disclosure of HIV to parents and children: Findings from the HIV and later life study. *J Aging Stud* 2016; 38:81-91.
  15. Rosenfeld D, Ridge D, Von Lob G. Vital scientific puzzle or lived uncertainty? Professional and lived approaches to the uncertainties of ageing with HIV. *Health Sociology Review* 2014; 23:20-32.
  16. 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.
  17. Shippy RA, Karpiak SE. The aging HIV/AIDS population: fragile social networks. *Aging Mental Health* 2005; 9:246-54.
  18. 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.
  19. 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.

## 7. FRAGILIDAD Y SÍNDROMES GERIÁTRICOS

### 7.1 Introducción

El envejecimiento es un proceso fisiológico, complejo y universal que en última instancia se debe a una acumulación de daños a nivel molecular, celular y orgánico, que inicialmente son controlados por mecanismos de reparación y mantenimiento, cuya activación prolongada hace que estos mecanismos de regulación dejen de funcionar con el tiempo. Es fisiológico, es decir, envejecer no es sinónimo de enfermar, es complejo, porque no tiene una única causa y, por lo tanto, no tiene una única respuesta y depende de la capacidad individual para mantener la homeostasis, el equilibrio entre el daño y la reparación. Así como en los primeros años de la vida están perfectamente definidos los procesos de desarrollo y crecimiento en cada etapa, lo que nos permite tener unas referencias de manera universal, el proceso de envejecer no es lineal ni uniforme por lo que existe una gran variabilidad individual. La población mayor es la más heterogénea. El proceso de envejecer es muy complejo, mucho más que el mero hecho de cumplir años. Es necesario que el abordaje de las personas mayores con infección por el VIH no sea una extrapolación del que se hace con el adulto joven sino que precisa de un abordaje más preciso y personalizado para que se adecue a sus necesidades más específicas<sup>1</sup>. Dicha transición se logra a través de la cuantificación de la reserva del organismo para mantener la homeostasis para poder obtener una estimación de la edad biológica de cada individuo. La fragilidad, la función física, y los síndromes geriátricos han demostrado ser mejores predictores de supervivencia y de eventos adversos en salud que la comorbilidad en la población



mayor<sup>2</sup> y, por lo tanto, permiten detectar a aquellos pacientes más vulnerables, biológicamente más envejecidos.

Esta es la principal razón por la que los principios de la medicina geriátrica deben aplicarse al manejo del paciente mayor con el VIH.

## 7.2 Fragilidad

Desde la publicación del primer documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el VIH por el grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y la Sociedad Española de Geriátrica (SEGG) en 2015,\*\* el interés y la evidencia científica que ha generado la fragilidad en las personas con VIH ha crecido exponencialmente. En los últimos 5 años se ha publicado más del doble de lo publicado en los 15 años anteriores.

La fragilidad es un síndrome biológico asociado intrínsecamente al envejecimiento que se caracteriza por una alteración en múltiples sistemas interrelacionados, que conduce a una disminución de la reserva homeostática y de la capacidad de adaptación del organismo que hace al individuo vulnerable al estrés y lo predispone a eventos adversos de salud<sup>3</sup>. Dicho de otro modo, la fragilidad permite conocer el riesgo variable de tener un “peor estado de salud” a la misma edad.

La prevalencia de fragilidad en las personas mayores con infección por el VIH es variable según las series, pero está en torno a un 8-15% en las personas que viven en la comunidad, es decir, es el doble de la descrita en población general al menos diez años mayor<sup>4</sup>. La fragilidad en las personas con infección por el VIH ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad y de multimorbilidad en esta población, independientemente de los marcadores de severidad de la infección<sup>5</sup>. Es además un predictor de eventos adversos en la salud como son las caídas, las hospitalizaciones y las fracturas por fragilidad tanto en mujeres<sup>6</sup> como en varones con infección por el VIH<sup>7</sup>.

El envejecimiento acelerado asociado con la infección por el VIH no ocurre de forma homogénea. La fragilidad puede considerarse como el biomarcador clínico del envejecimiento acelerado ya que se ha demostrado que en personas adultas mayores con infección por el VIH son los mayores frágiles los que tienen una aceleración de la edad biológica de 10 años, medida mediante la metilación del ADN, lo que no ocurre

---

\*\*

<https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>

en los mayores robustos con los mismos años de evolución de la infección y sin diferencias en cuanto a estado inmunoviológico y de comorbilidad<sup>8</sup>.

Los dos instrumentos más utilizados tanto en investigación como en la clínica para la identificación de la fragilidad en población general y en las personas con infección por el VIH son el fenotipo de fragilidad de Fried<sup>9</sup> y el índice de Fragilidad (IF) de acumulación de déficits<sup>10</sup> cuyas características se detallan en la Tabla 6.

**Tabla 6. Diagnóstico de Fragilidad**

	<b>Fenotipo de Fragilidad</b>	<b>Índice de Fragilidad</b>
<b>Definición</b>	Se define como un síndrome (presencia de unos determinados signos y síntomas)	Basado en la acumulación de déficits
<b>Evaluación</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pérdida de peso involuntaria (<math>\geq 4,5</math> Kg en el último año)</li> <li>2. Estado de ánimo decaído (dos preguntas de la CES-D)</li> <li>3. Velocidad de la marcha (ajustada por la altura y el sexo)</li> <li>4. Actividad física semanal (ajustada por sexo)</li> <li>5. Debilidad muscular según la fuerza de prensión manual (ajustada por IMC y sexo).</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El índice de fragilidad se calcula en base al número de déficits en salud de más de 30 déficits evaluados.</li> <li>• Incluye variables clínicas, valores de laboratorio y variables autoreferidas por el paciente. Se pueden incluir aquellas variables que estén relacionadas con la edad, déficits adquiridos que abarquen diferentes sistemas fisiológicos.</li> </ul>
<b>Interpretación</b>	Variable categórica. 5 criterios: - 0 criterios: robusto - 1-2 criterios: prefrágil - 3-5 criterios: frágil	Variable continua. El índice va del 0-1: - < 0,25: robusto - 0,25-0,4: frágil - >0,4: muy frágil

CES-D: Escala para Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos

Lo más relevante de la fragilidad es que permite detectar a personas mayores con infección por el VIH en riesgo de tener un peor estado de salud y, al ser potencialmente reversible, permite implementar acciones que reviertan el estado de fragilidad si se detecta de forma precoz. No es por tanto un concepto teórico, sino que debe aplicarse a la práctica clínica para la toma de decisiones a nivel individual, para definir en el sistema sanitario el modelo óptimo de atención al paciente mayor con infección por el VIH, y para la toma en cuenta del diseño de políticas sanitarias.

En ausencia, hasta el momento, de evidencias firmes sobre las que basar las intervenciones específicas para el abordaje de la fragilidad en las personas mayores con infección por el VIH es preciso basarse en las recomendaciones de los consensos de expertos y/o guías clínicas. En este sentido el Documento de consenso sobre edad

avanzada e infección por el VIH de la SPNS y la SEGG del 2015<sup>††</sup> ya recomendaba detectar la condición de fragilidad en la población con infección por el VIH tratándose entonces de una recomendación fuerte con baja calidad de evidencia. Las primeras guías de TAR en incorporar esta recomendación son las Guías de Tratamiento Antirretroviral y de manejo clínico de las personas con infección por el VIH de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas elaboradas en colaboración con el Ministerio de Sanidad Italiano en el año 2017<sup>11</sup>. Las guías incluyen un capítulo dedicado al paciente anciano, al paciente frágil y al paciente geriátrico. Recomiendan hacer un cribado de fragilidad en todas las personas con infección por el VIH mayores de 50 años, y en aquellos pacientes en los que se detecte fragilidad recomiendan hacer una valoración geriátrica integral.

Las guías de la European AIDS Clinical Society (EACS) en su versión de 2019<sup>12</sup> incorporan también por primera vez la recomendación de valorar la fragilidad y promover la valoración geriátrica integral (VGI) centrada en la personalización de las intervenciones de acuerdo a los beneficios y prioridades de cada persona mayor con infección por el VIH a través del diagnóstico y tratamiento multidisciplinar que identifica los problemas médicos, psicosociales y funcionales que es necesario abordar para conseguir la mejor calidad de vida posible al envejecer. En los pacientes frágiles las guías de la EACS hacen las siguientes recomendaciones extrapolando lo demostrado y recomendado en población general frágil<sup>13</sup>.

- Recuperar la masa y la potencia muscular y mantener la función física mediante la prescripción de actividad física que incluya ejercicios de resistencia.
- Abordar la polifarmacia y reducir o desprescribir la medicación inapropiada o no necesaria
- Examinar las posibles causas modificables de fatiga y abordarlas.
- En aquellos pacientes que presentan una pérdida de peso no intencionada estudiar las posibles causas y considerar el enriquecimiento proteico de la dieta.

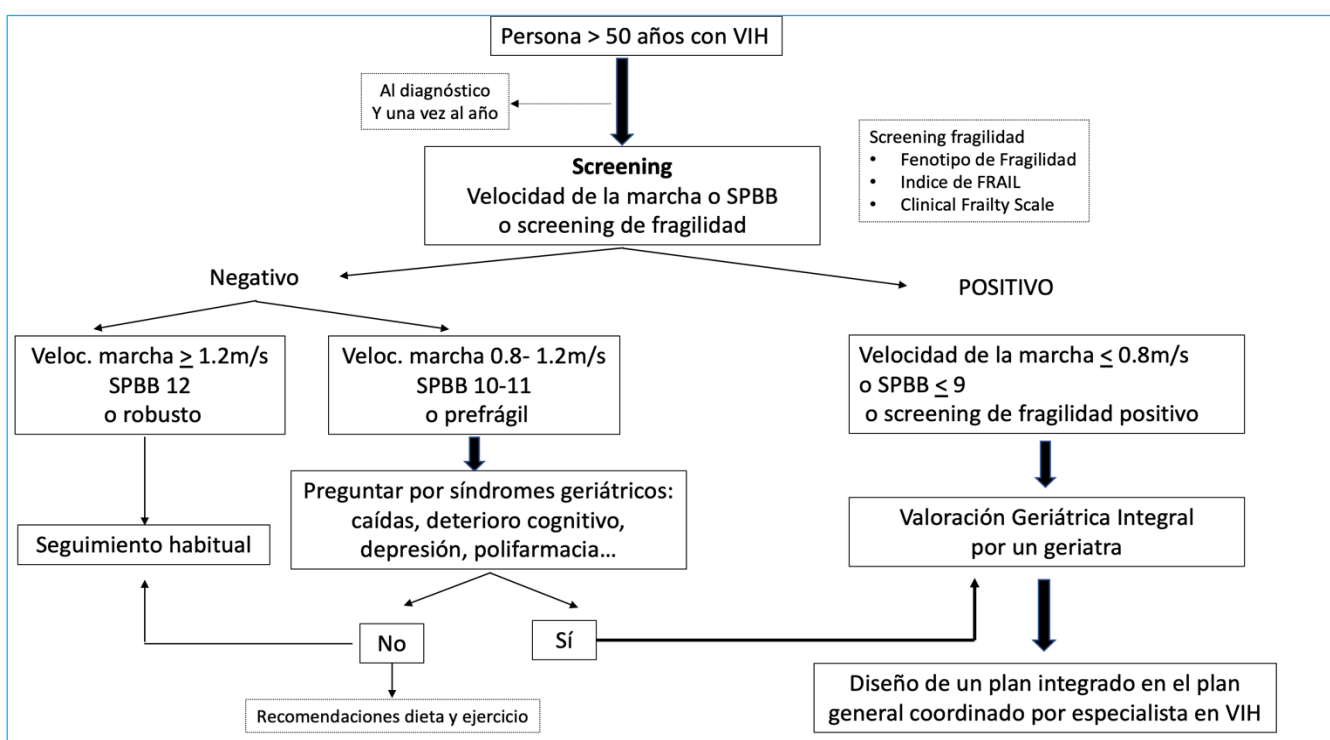
En línea con las recomendaciones de la EACS nosotros proponemos, hasta que se genere evidencia científica sólida suficiente que permita definir el mejor modelo de atención a los mayores con infección por el VIH, el esquema representado en la Figura 3 para la detección, y el abordaje de la fragilidad en la práctica clínica<sup>14</sup>.

---

<sup>††</sup><https://www.mschs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>

En momento actual hay 5 cohortes europeas, POPPY, AGE<sub>h</sub>IV, GEPPPO, COBRA y FUNC-FRAIL centradas en el estudio de los pacientes mayores con infección por el VIH<sup>15</sup>. Dos de ellas, GEPPPO y FUNC-FRAIL (cohorte española), dirigidas específicamente al estudio de la fragilidad y los síndromes geriátricos. Presumiblemente sus resultados en los próximos años ayudarán a definir cómo debe ser el abordaje de la fragilidad en los mayores con infección por el VIH en la práctica clínica.

**Figura 4. Recomendación de expertos para el abordaje de la fragilidad en mayores con VIH en la práctica clínica<sup>14</sup>**



### 7.3 Síndromes geriátricos

Los síndromes geriátricos se definen como problemas de salud asociados al envejecimiento que no se corresponden con la categoría de enfermedad, tienen múltiples causas y una única manifestación, y un gran impacto en la supervivencia y la calidad de vida de las personas mayores<sup>2</sup>. Son altamente prevalentes entre las personas mayores y también en aquellas con infección por el VIH. Algunos síndromes geriátricos, además de la fragilidad, son las caídas, el deterioro funcional, los problemas de movilidad, la sarcopenia, el delirium, el deterioro cognitivo, la depresión, la polifarmacia... En la Figura 5 se representa la prevalencia de síndromes geriátricos descrita en personas mayores con infección por el VIH en San Francisco (EEUU)<sup>16</sup> y en Madrid (España)<sup>4</sup>.

Las personas mayores con infección por el VIH son pacientes muy complejos debido al efecto de la sinergia entre la acción del propio virus y del envejecimiento en el organismo, a lo que se añade el efecto de distintos factores relacionados con el VIH y con el proceso de envejecer. Por ello, un abordaje centrado únicamente en el VIH y en las comorbilidades es un abordaje parcial e incompleto. Dos personas con las mismas características relacionadas con el VIH, con la misma situación virológica y con la misma comorbilidad pueden tener trayectorias de envejecimiento completamente diferentes. Por eso la valoración de la fragilidad, la función física y los síndromes geriátricos es fundamental para entender mejor los problemas de las personas mayores con infección por el VIH, adecuar los cuidados a sus necesidades específicas, e identificar a aquellos más vulnerables.

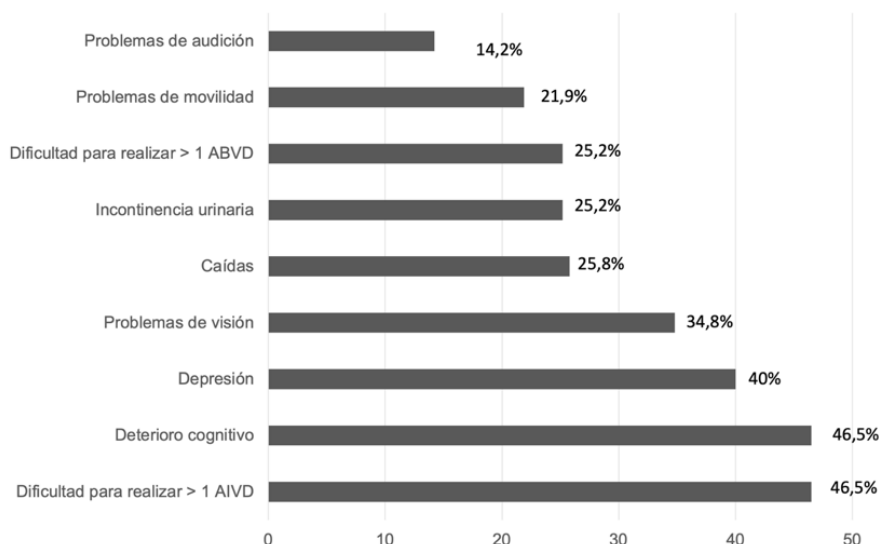
Más allá de la descripción de la prevalencia de síndromes geriátricos en las personas mayores con infección por el VIH y del abordaje concreto de alguno de ellos como son las caídas o el deterioro cognitivo, las recomendaciones existentes son extrapolaciones de lo indicado en población mayor general sin infección por el VIH<sup>17</sup>. Los expertos recomiendan, como punto de partida para poder valorar los síndromes geriátricos, preguntar por ellos en la consulta. Es frecuente que las personas mayores no refieran de forma espontánea estos problemas de salud porque desgraciadamente se ven con frecuencia como una consecuencia normal del envejecimiento cuando no lo son.

### **Recomendaciones**

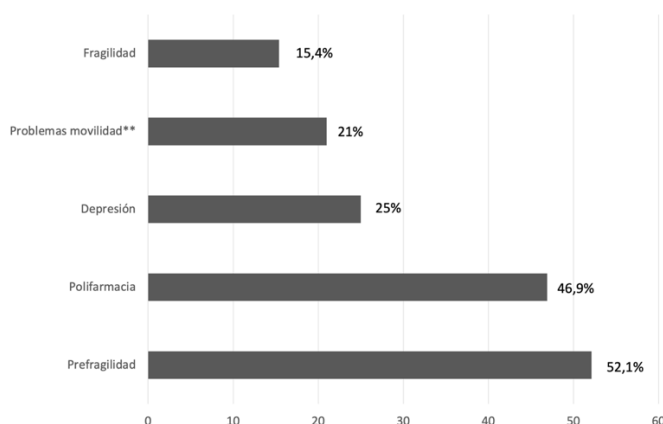
1. *Se recomienda hacer cribado de fragilidad en el momento del diagnóstico en las personas mayores con infección por el VIH y después una vez al año. (B-II)*
2. *Tanto para el cribado como para el diagnóstico de fragilidad se deben utilizar herramientas validadas y específicas. (A-II)*
3. *Se recomienda preguntar por la presencia de los principales síndromes geriátricos al menos una vez al año. (C-III)*
4. *Si el cribado de fragilidad es positivo o el paciente tiene síndromes geriátricos, se recomienda la realización de una valoración geriátrica integral. (B-III)*

### **Figura 5 Prevalencia de síndromes geriátricos en personas mayores con VIH**

#### **5.a San Francisco (EEUU)<sup>16</sup>**



### 5.b. Madrid (España)<sup>4</sup>



\*\*Problemas de movilidad definido como velocidad de la marcha < 0,8 metros/segundo.

### Referencias

1. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15:810-8.
2. Koroukian SM, Schiltz N, Warner DF, et al. Combinations of Chronic Conditions, Functional Limitations, and Geriatric Syndromes that Predict Health Outcomes. *J Gen Intern Med* 2016; 31(6):630-7.
3. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing* 1997; 26:315-8.
4. Branas F, Jimenez Z, Sanchez-Conde M et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults. *Age Ageing* 2017; 46(3):522-6.
5. Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity. *AIDS* 2015; 29:1633-41.
6. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, et al. Frailty predicts fractures among women with abd at-risk for HIV. *AIDS* 2019; 33(3):455-63.
7. Womack H, Goulet J, Gibert C, et al. Physiologic frailty and fragility fractures in HIV male veterans. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1498-504.

8. Sánchez-Conde M, Rodríguez-Centeno J, Dronda F, et al. Frailty phenotype: a clinical marker of age acceleration in the older HIV-infected population. *Epigenomics* 2019; 11(5):501-9.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M146-56.
10. Mitnitski AB, Mogilner AJ, Rockwood K. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *Scientific World Journal* 2001; 1:323-36.
11. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 Edizione 2017. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2696\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf).
12. EACS Guidelines version 10.0 (nov 2019). <http://www.eacs.sandforguide.com> (último acceso el 30 de octubre de 2020)
13. Dent E, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(7):564-75.
14. Brañas F, Ryan P, Troya J, Sánchez-Conde M. Geriatric-HIV Medicine: the geriatrician's role. *European Geriatric Medicine* 2019; 10:259-65
15. Milic J, Russwurm M, Cerezales A, et al. European cohorts of older HIV adults: POPPY, AGE<sub>HIV</sub>, GEPPPO, COBRA and FUNCFRAIL. *European Geriatric Medicine* 2019; 10:247-57.
16. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in Older HIV-Infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69:161-7.
17. Greene M, Justice AC, Covinsky KE. Assessment of geriatric syndromes and physical function in people living with HIV. *Virulence* 2017; 8(5):586-98.

## 8. POLIFARMACIA, TOXICIDAD POR EL TAR E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 8.1 Polifarmacia

Se define la polifarmacia como el uso concomitante de  $\geq 6$  principios activos de forma simultánea. Sin embargo, en la actualidad es necesario incorporar en su definición otros conceptos como el análisis de la “medicación potencialmente inadecuada” (MPI), la complejidad farmacoterapéutica o la carga posológica<sup>1,2</sup>. De esa manera, se aboga por pasar del enfoque cuantitativo a uno más cualitativo y que, además, se relacione directamente con resultados en salud.

De manera indirecta, es necesario considerar también el concepto de “prescripción inadecuada de fármacos” (PIF)<sup>3</sup>, cuya definición incluye el desbalance entre mayor riesgo de sufrir efectos adversos frente al posible beneficio clínico. En la misma definición se valora la posibilidad de utilizar otras opciones terapéuticas, por tanto, más seguras y/o eficaces. No obstante, es un concepto más global, donde se incluye la duración inadecuada de la prescripción, el uso de principios activos con mayor posibilidad de interacciones o la duplicidad terapéutica entre fármacos.

En los últimos años han emergido un importante arsenal de herramientas para la mejora de la adecuación de los tratamientos farmacológicos en pacientes mayores con infección por el VIH fruto del interés cada vez más intenso de la comunidad científica en este tema. De entre todos ellos destacan los criterios de Beers y los conocidos como STOPP-START<sup>3,4</sup> por su amplia y extensa utilización en población general y que se empiezan a utilizar de manera incipiente en el paciente con infección por el VIH.



Algunos estudios ya han puesto de manifiesto la presencia de PIF y la necesidad de un abordaje multidisciplinar para evitarla<sup>5</sup>.

Todos estos resultados han tenido como consecuencia la propuesta realizada por algunos autores de extender un concepto ya conocido en población no VIH envejecida, la desprescripción<sup>6-9</sup>, para la cual ya existe una guía pionera en España.<sup>‡‡</sup>

La prevalencia de polifarmacia observada en España, según las últimas publicaciones disponibles<sup>10-11</sup>, se encuentra en el límite superior (20-40%) de lo publicado en otros estudios análogos en población con infección por el VIH a nivel mundial<sup>12-22</sup> y es mayor que en la población general<sup>23</sup>.

Es interesante conocer como estos estudios han puesto de manifiesto cuál es la medicación concomitante más frecuentemente prescrita, de acuerdo al perfil de comorbilidades observadas. Los fármacos cardiovasculares (estatinas, beta-bloqueantes e IECAS) y para las alteraciones del SNC (antidepresivos, benzodiacepinas, analgésicos y terapias sustitutivas de opioides) son las más prevalentes<sup>18-22</sup>.

Aunque en los últimos años las pautas posológicas del TAR se han simplificado, la medicación concomitante es la causante de la complejidad farmacoterapéutica en pacientes mayores con infección por el VIH<sup>24</sup> y condiciona la selección del TAR.<sup>25</sup>

Se considera prioritario identificar y establecer estrategias para reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes con infección por el VIH de edad avanzada, evitando la polifarmacia, siempre que sea posible.

### 8.1.1 Nuevos conceptos relacionados

Se aboga por desarrollar la revisión de la farmacoterapia prescrita de forma metódica, sistematizada, secuencial y estructurada<sup>26</sup>. Desde el punto de vista numérico, se ha identificado el valor umbral para el índice de complejidad (>11,25), a partir del cual detectar la presencia de polifarmacia<sup>27</sup>. Algunas publicaciones demuestran la influencia de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica, sobre los efectos adversos, empeoramiento de las condiciones clínicas y hospitalizaciones en los pacientes con infección por el VIH de edad avanzada<sup>28,29</sup>.

---

<sup>‡‡</sup>[https://gesidaseimc.org/wpcontent/uploads/2019/03/15\\_DESPRESCRIPCION\\_FARMACOLOGICA\\_TERAPIA\\_NO\\_ANTIRRETROVIRAL\\_EN\\_PACIENTES\\_CON\\_INFECCION\\_POR\\_VIH.pdf](https://gesidaseimc.org/wpcontent/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf)

La “carga colinérgica” definida como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos, generalmente relacionados con el deterioro cognitivo y funcional, es en población con infección por el VIH, significativamente mayor a la población sin el VIH. Los antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas son las familias de fármacos mayormente implicados<sup>30,31</sup>.

La presencia de polifarmacia, interacciones y medicación potencialmente inadecuada se conoce como “tríada iatrogénica” por algunos autores.<sup>32,33</sup>

### 8.1.2 Adherencia en el paciente con diagnóstico de infección por el VIH y presencia de polifarmacia

La adherencia suele ser mayor en población de edad más avanzada. Sin embargo, el deterioro cognitivo puede, a su vez, empeorar la adherencia, provocando peores resultados en salud. Los profesionales de la salud deben insistir a sus pacientes sobre la importancia que tiene la adherencia a toda su medicación, no solo la del TAR, 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. Se ha elaborado un documento de consenso de SPNS, GeSIDA y SEFH de apoyo a la mejora de la adherencia en pacientes con infección por el VIH.<sup>34</sup> que se recomienda consultar para mayor información.

### 8.1.3 Criterios de calidad en la prescripción y optimización de la polifarmacia

La desprescripción<sup>35</sup> es una intervención multidisciplinar que ya se ha llevado a cabo con éxito en población sin infección por el VIH, pero aún no existen muchas evidencias en las personas seropositivas<sup>6</sup>.

En España disponemos de la primera guía de desprescripción elaborada específicamente en pacientes con infección por el VIH<sup>36</sup>. De forma general, pacientes mayores frágiles o con expectativas de vida limitadas (índice VACS >25), polimedicados, y con un mayor riesgo global de no conseguir los objetivos farmacoterapéuticos (nivel 1 del modelo de estratificación de la SEFH) serían los candidatos prioritarios para llevar a cabo este tipo de estrategias. Añadir a estos criterios el valor umbral del índice de complejidad farmacoterapéutica permitiría seleccionar a aquellos candidatos que necesitan de una estrategia más intensiva.

Las recomendaciones para introducir estrategias de optimización de la prescripción y la revisión de la polifarmacia en la práctica clínica diaria se detallan en la tabla 7.

## Recomendaciones

1. *En pacientes mayores con infección por el VIH se recomienda la revisión de toda la medicación prescrita, al menos, cada 6 meses en aquellos individuos en los que la polifarmacia esté presente y, al menos, una vez al año para el resto. (A-II)*
2. *Es prioritario identificar y establecer estrategias para reducir la complejidad farmacoterapéutica en pacientes mayores con infección por el VIH, evitando en la medida de lo posible la polifarmacia. (A-II)*
3. *Se recomienda realizar la revisión de la farmacoterapia prescrita de forma sistematizada y mediante una metodología secuencial y estructurada (A-II)*
4. *El planteamiento de la optimización de la polifarmacia requiere una colaboración multidisciplinar y un abordaje multidimensional del paciente. (A-II)*

**Tabla 7 Decálogo de recomendaciones para optimizar la prescripción farmacológica y la revisión de la polifarmacia en la práctica clínica diaria.**

RECOMENDACIONES
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 las 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 incluyan reuniones multidisciplinares periódicas y la utilización de herramientas informáticas que ayuden a la toma de decisiones (ej. en situaciones de insuficiencia hepática o renal).
7-Utilizar cuestionarios (ej. de Hamdy*), para llevar a cabo la revisión de la polifarmacia. <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.

\* Cuestionario de Hamdy: Cuestiones a abordar durante la revisión de la medicación

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

## Referencias

1. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(9):989-95.
2. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, et al. Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(2):511-4.
3. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44(2):213-8.
4. Fick D, Semla T, Beizer J, et al. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Amer Geriatrics Soc* 2012; 60:616-31.
5. McNicholl IR, Gandhi M, Hare CB, et al. A Pharmacist-Led Program to Evaluate and Reduce Polypharmacy and Potentially Inappropriate Prescribing in Older HIV-Positive Patients. *Pharmacotherapy* 2017; 37(12):1498-506.
6. Reeve E, Wiese MD. Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. *Intern J Clin Pharmacy* 2014; 36:26-9.
7. Dearing ME, Bowles S, Isenor J, et al. Pharmacist-led intervention to improve medication use in older inpatients using the Drug Burden Index: A study protocol for a before/after intervention with a retrospective control group and multiple case analysis. *BMJ Open* 2020; 10(2):e035656.
8. Palagyi A, Keay L, Harper J, et al. Barricades and brickwalls - A qualitative study exploring perceptions of medication use and deprescribing in long-term care. *BMC Geriatr* 2016;16:15.
9. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA Intern Med* 2015; 137:827-34.
10. Gimeno-Gracia M, Crusells-Canales MJ, Armesto-Gómez FJ, et al. Polypharmacy in older adults with human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin Interv Aging* 2016; 11:1149-57.
11. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, et al. Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(2):353-62.
12. Moore HN, Mao L, Oramasionwu CU. Factors associated with polypharmacy and the prescription of multiple medications among persons living with HIV (PLWH) compared to non-PLWH. *AIDS Care* 2015; 27(12):1443-8.
13. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS* 2018; 32(6):739-49.
14. Krentz HB, Gill MJ. The Impact of Non-Antiretroviral Polypharmacy on the Continuity of Antiretroviral Therapy (ART) Among HIV Patients. *AIDS Patient Care STDS* 2016; 30(1):11-7.
15. Harmon JL, McGee KS. Addressing Polypharmacy in Older Adults Living With HIV. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2019; 30(1):73-9.
16. Ssonko M, Stanaway F, Mayanja HK, et al. Polypharmacy among HIV positive older adults on anti-retroviral therapy attending an urban clinic in Uganda. *BMC Geriatr* 2018; 18(1):125.
17. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, Naito T. Greater burden of chronic comorbidities and co-medications among people living with HIV versus people without HIV in Japan: A hospital claims database study. *J Infect Chemother* 2019; 25(2):89-95.
18. Ruzicka DJ, Imai K, Takahashi K, et al. Comorbidities and the use of comedications in people living with HIV on antiretroviral therapy in Japan: A cross-sectional study using a hospital claims database. *BMJ Open* 2018; 8(6):e019985.
19. Siefried KJ, Mao L, Cysique LA, et al. Concomitant medication polypharmacy, interactions and imperfect adherence are common in Australian adults on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS* 2018; 32(1):35-48.

20. Ware D, Palella FJ, Chew KW, et al. Prevalence and trends of polypharmacy among HIV-positive and -negative men in the Multicenter AIDS Cohort Study from 2004 to 2016. *PLoS ONE* 2018; 13(9):e0203890.
21. Acquah R, Graham H, Winter A. Quantifying polypharmacy in a large HIV-infected cohort. *HIV Med* 2015; 16(9):583-4.
22. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, et al. The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: A cross sectional study of people aged 65 - 74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr* 2018;18(1):99.
23. Kong AM, Pozen A, Anastos K, et al. Non-HIV comorbid conditions and polypharmacy among people living with HIV age 65 or older compared with HIV-negative individuals age 65 or older in the United States: A retrospective claims-based analysis. *AIDS Patient Care STDS* 2019; 33(3):93-103.
24. Krentz HB, Cosman I, Lee K, et al. Pill burden in HIV infection: 20 Years of experience. *Antivir Ther* 2012; 17(5):833-40.
25. Nozza S, Malagoli A, Maia L, et al. Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPO cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(10):2961.
26. Morillo-Verdugo R, Blanco JR, Martín LAK, et al. The challenge of aging and pharmacotherapeutic complexity in the HIV + patient. *Farm Hosp* 2018; 42:120-7.
27. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, et al. Determination of a cutoff value for medication regimen complexity index to predict polypharmacy in HIV+ older patient. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32(5):458–64.
28. Alves-Conceição V, Rocha KSS, Silva FVN, et al. Are Clinical Outcomes Associated With Medication Regimen Complexity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2020; 54:301-13.
29. De Las Aguas Robustillo Cortés M, Verdugo RM, Fernández EMB, et al. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp* 2017; 41(4):518-26.
30. Casajús-Navasal A, Marín-Gorricho R, Gallardo-Anciano J, et al. Prevalence of the consumption of anticholinergic drugs in HIV patients. *Farm Hosp* 2018; 42(1):1-4.
31. Mazzitelli M, Milinkovic A, Pereira B, et al. Polypharmacy and evaluation of anticholinergic risk in a cohort of elderly people living with HIV. *AIDS* 2019; 33(15):2439-41.
32. Novaes PH, da Cruz DT, Lucchetti ALG, et al. The “iatrogenic triad”: polypharmacy, drug–drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults. *Int J Clin Pharm* 2017; 39(4):818-25.
33. Guaraldi G, Pintassilgo I, Milic J, Mussini C. Managing antiretroviral therapy in the elderly HIV patient. *Expert Review of Clinical Pharmacol* 2018; 11:1171-81.
34. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de estudio del SIDA (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. Actualización febrero 2020. Disponible en: [https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA\\_GESIDA\\_febrero\\_2020\\_Adherencia.pdf](https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/04/GUIA_GESIDA_febrero_2020_Adherencia.pdf) (Consultada: 30.11.20)
35. Blanco JR, Morillo R, Abril V, et al. Deprescribing of non-antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Europ J Clin Pharmacol* 2020; 76:305-18.
36. Deprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por el VIH. Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15\\_DESPRESCRIPCION\\_FARMACOLOGICA\\_TERAPIA\\_NO\\_ANTIRRETROVIRAL\\_EN\\_PACIENTES\\_CON\\_INFECCION\\_POR\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/03/15_DESPRESCRIPCION_FARMACOLOGICA_TERAPIA_NO_ANTIRRETROVIRAL_EN_PACIENTES_CON_INFECCION_POR_VIH.pdf)

## 8.2 Toxicidad del TAR en pacientes mayores con el VIH

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>1</sup>. La toxicidad precoz puede condicionar una importante morbilidad y suponer una desventaja para la adherencia de los pacientes al TAR. Las siguientes páginas web: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/adverse-effects-antiretroviral-agents> y <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/adverse->

[effects/core-concept/all](#) ofrecen información actualizada sobre los efectos adversos del TAR.

Aunque los pacientes adultos mayores con infección por el VIH 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>2</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. Además, el componente inflamatorio asociado a la infección por el VIH puede contribuir al incremento en el riesgo<sup>3</sup>.

Una mayor edad favorece una disminución de la reserva orgánica en la función renal y hepática (reducción del 30-40%) que pone en riesgo a una mayor toxicidad del TAR debido a una exposición a mayores concentraciones de fármacos con respecto a los más jóvenes<sup>2</sup>. Adicionalmente la reducción en la masa muscular puede falsear la estimación del filtrado glomerular en las ecuaciones que usan la creatinina (Cockcroft-Gault, FGe, CKD-EPI, y MDRD)<sup>4</sup>. También se producen cambios a nivel digestivo, como la reducción de las secreciones ácidas y el retraso en el vaciamiento gástrico, que pueden modificar la absorción de los fármacos. La reducción progresiva del agua corporal y de la masa magra produce un aumento relativo de la grasa corporal, de modo que los fármacos lipofílicos se distribuyen mejor y pueden acumularse (ej. diazepam). La malnutrición puede reducir la albúmina y aumentar la fracción libre de los fármacos. Debido a una reducción de los receptores colinérgicos en el cerebro es más probable la aparición de efectos adversos anticolinérgicos centrales (deterioro cognitivo, delirium)<sup>4</sup>.

En estas personas también se han descrito asimismo otras alteraciones más específicas de esta población como 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>5</sup>. Los ITIAN pueden producir disfunción mitocondrial y de esta manera contribuir a la sarcopenia.

Las personas mayores 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>6,7</sup>.



Los TAR más empleados en la actualidad son los INI. Aunque son fármacos en general bien tolerados, sus principales efectos adversos son el aumento de peso, los efectos adversos neuropsiquiátricos, los trastornos gastrointestinales como diarrea y náuseas y también el cansancio. Todos ellos pueden causar un leve aumento de la creatinina y una reducción del filtrado glomerular, que habitualmente carece de importancia clínica. El aumento de peso en los ensayos clínicos, para DTG y BIC, se ha situado entre 2,4 y 3,9 kg a las 96 semanas.<sup>8,9</sup> Estas alteraciones son mayores en individuos que no son de raza blanca y en mujeres, especialmente si reciben también ABC. El aumento de peso de los INI es mayor cuando éstos se combinan con TAF en comparación con TDF. Los efectos adversos neuropsiquiátricos suelen aparecer en las primeras semanas e incluyen insomnio, ansiedad, dolores de cabeza, disminución en la concentración, irritabilidad, mareo, sueños alterados, depresión, dolor inexplicable y cambios de humor. En el caso de DTG algunos estudios han hallado asociación con el sexo femenino, edad mayor de 60 años y el uso simultáneo de ABC<sup>8</sup>. Respecto a la reducción del FGe en base a la eliminación de creatinina, muchas veces no refleja una reducción real del filtrado glomerular. Sin embargo, debe prestarse especial atención cuando es superior a lo esperado (aprox. 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y persiste más allá de los 2-3 primeros meses, dado que suele producirse las primeras semanas de tratamiento. Raltegravir se ha asociado a miopatía proximal<sup>8</sup>.

La mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados 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<sup>1</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>10</sup>. Un trabajo italiano evaluó la incidencia de eventos adversos metabólicos o nuevas comorbilidades en pacientes >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 mayor en el grupo de pacientes de mayor edad. Además, la tasa de nuevas comorbilidades (neuropatía, trastornos cardiovasculares y metabólicos) fue más alta en los pacientes de mayor edad (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>11</sup>. En la cohorte SCOLTA, en los pacientes tratados con DTG, RAL y EVG/c se produjo un aumento significativo de peso al año de iniciar el tratamiento. En los pacientes en estadios A y B de los CDC, este aumento de peso se asoció a un índice de masa corporal basal menor y a una edad mayor<sup>8</sup>. TDF es nefrotóxico, especialmente en asociación a PI. Al igual que ocurre en otros grupos de edad, las personas tratadas con TDF presentaron una mayor probabilidad de tener una mayor disminución del FGe y un empeoramiento de la albuminuria en comparación con los que no lo tomaron<sup>12</sup>. El uso de LPV/r (ya fuera actual o exposición acumulada) se asoció con disfunción eréctil<sup>12</sup>. Por último, una cohorte africana que incluye datos de nueve países subsaharianos observa el efecto de la edad en la peor respuesta al TAR en los pacientes de mayor edad al encontrar un exceso de mortalidad tras tres meses de inicio del TAR en todos los grupos de edad >40 años. Los autores atribuyen este exceso de mortalidad a una variedad de causas entre las cuales se encuentran la inmunosenescencia<sup>13</sup>.

A pesar de que no existen recomendaciones específicas en lo concerniente a la elección del régimen antirretroviral 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. En la tabla 8 se exponen las recomendaciones generales para afrontar la aparición de toxicidad relacionada con un fármaco antirretroviral.

Los médicos que atienden a pacientes mayores con infección por el 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. (A-III)*
- 2. Se recomienda realizar una monitorización de la toxicidad más frecuentemente en pacientes mayores al menos cuando existan factores de riesgo asociados. (A-III)*

**Tabla 8. Manejo de la toxicidad o efecto adverso de los ARV**

1. Considerar la posibilidad de que cualquier nuevo síntoma pueda ser un efecto adverso.
2. Tener en cuenta la posible prescripción en cascada. (ej. prescripción de alopurinol para tratar una hiperuricemia como consecuencia de hidroclorotiazida o prescripción de antitusivos por la tos inducida por un IECA)
3. Evaluar la medicación concomitante para establecer si la toxicidad puede ser atribuible al/los ARV o a otros fármacos administrados conjuntamente.
4. Considerar otras enfermedades intercurrentes (p.ej. hepatitis viral si aparece ictericia)
5. Establecer la gravedad de la toxicidad
6. Manejar la reacción adversa de acuerdo con la gravedad:

**Con riesgo vital:** 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.

**Graves:** Sustituir el fármaco implicado sin suspender el TAR.

**Moderadas:** Considerar continuar el TAR si no hay alternativa sencilla con vigilancia estrecha. Si el paciente no mejora con tratamiento sintomático, sustituir el ARV implicado.

**Leves:** Explicar al paciente que el efecto no requiere cambio. Aconsejar medidas para mitigar las consecuencias adversas.

Reforzar el mantenimiento de la adherencia a pesar de la toxicidad en las reacciones moderadas y leves

## Referencias

1. Elzi L, Marzolini C, Furrer H, 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.
2. Silverberg MJ, Leyden W, Horberg MA, et al. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. Arch Intern Med 2007; 167:684-91.
3. Kuller LH, Tracy R, Belloso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. PLoS Med 2008; 5:e203.
4. Marzolini C, Françoise Livio F. Prescribing issues in elderly individuals living with HIV, Expert Review of Clinical Pharmacology 2019; 12(7):643-59.
5. 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.
6. Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2007; 62(11):1279-86.
7. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. Curr Drug Metab 2004; 5:235-43.
8. Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, et al. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. Curr Treat Options Infect Dis 2019; 11:372-87.
9. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, Mccomsey GA, Orkin C, Esser S, Brown TT, Rockstroh JK, Wei X, Carter CC, Zhong L, Brainard DM, Melbourne K, Das M, Stellbrink HJ, Post FA, Waters L, Koethe JR. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2020 Sep 12;71(6):1379-1389.
10. Torres TS, Cardoso SW, Velasque LS, et al. 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.

11. Orlando G, Meraviglia P, Cordelier L, et al. Antiretroviral treatment and age related co-morbidities in a cohort of older HIV-infected patients. *HIV Med* 2006; 7: 549-57.
12. Milic J, Russwurm M, Cerezales Calvino A, et al. European cohorts of older HIV adults: POPPY, AGEHIV, GEPO, COBRA and FUNCFRIL. *Eur Geriatr Med* 2019; 10:247-57.
13. Greig J, Casas E, O'Brien DP, et al. 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.

### **8.3 Interacciones del TAR con los grupos de fármacos más empleados en pacientes mayores con infección por el VIH**

Diferentes estudios han demostrado una elevada prevalencia de polimedicación y potenciales interacciones graves en población mayor con infección por el VIH. En un estudio observacional realizado en Francia en una cohorte de más de 9.000 pacientes con infección por el VIH y >65 años, al 16,8% se le estaba prescribiendo concomitantemente un fármaco formalmente contraindicado<sup>1</sup>. La utilización de DTG o RAL se asoció a un menor riesgo de interacciones en comparación con el uso de un ITINN, mientras que el uso de agentes potenciados (IP o EVG/c) aumentó significativamente el riesgo de interacciones. En nuestro país, en un estudio observacional en la Comunidad de Madrid en el que se evaluó la polifarmacia y el riesgo de potenciales interacciones graves (asociaciones contraindicadas o no recomendadas)<sup>2</sup> se incluyeron datos de 22.945 individuos con infección por el VIH y 6.613.506 sin infección, de todas las edades. La prevalencia de combinaciones contraindicadas con TAR fue del 3,18%. Los medicamentos más implicados fueron: corticoides, antipsicóticos (quetiapina), Antiagregantes plaquetarios (clopidogrel y ticagrelor), Antifúngicos imidazólicos, procinéticos (domperidona) y estatinas (simvastatina). En el análisis multivariante, además del uso de los ya descritos y de la polifarmacia, se asociaron a un mayor riesgo de potenciales interacciones graves el uso de IP, EVG/c o ITINN como núcleo del TAR, mientras que el uso de RAL o DTG se asociaron con un riesgo significativamente menor. En base a estos datos, debería promoverse el uso de DTG o RAL como núcleo del TAR cuando el riesgo es elevado. BIC podría ser otra alternativa, aunque existe menos evidencia, dada su comercialización más reciente.

En el apartado 9.5.6 de este documento, que trata de atención en urgencias y polifarmacia, se detallan algunas de las principales interacciones que se ven en la práctica clínica.

Existen diversas páginas web que permiten consultar posibles interacciones<sup>3-7</sup>:

<http://www.hiv-druginteractions.org> (en inglés)

<http://www.interaccionesvih.com> (en español)

<http://app.hivclinic.ca> (en inglés)

<http://www.hivmedicationguide.com> (en inglés y francés)

<http://www.clinicalcasesddis.com/> (en inglés). Esta nueva web permite consultar casos reales de interacciones y notificar casos propios. Puede ser muy útil cuando la información es escasa.,

Debido a la rápida evolución de la información científica, se recomienda consultar las fichas técnicas de los respectivos productos (AEMPS

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>, EMA <http://www.ema.europa.eu/> y

FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> ) y las

recomendaciones de las sociedades científicas nacionales de GeSIDA/PNS

([https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1\\_de\\_TAR\\_2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/Documento1_de_TAR_2020.pdf)) e internacionales del EACS

(<https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-spanish.pdf>).

Por último, para quienes estén interesados en ampliar la información, Giguère P et al.<sup>8</sup> revisan ampliamente las interacciones del TAR con los fármacos empleados en enfermedades cardiovasculares y Devanathan AS et al.<sup>9</sup> con los principales grupos terapéuticos.

En general, el mayor riesgo de interacciones lo presentan los IP y EVG/c por su efecto inhibidor sobre el CYP3A4, que pueden provocar el acúmulo/toxicidad de los fármacos que emplean esta vía metabólica. Adicionalmente, inhiben la glicoproteína-P (P-gp), pudiendo aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que emplean este transportador. Los ITINN EFV y, en menor grado, ETV y NVP, son fundamentalmente inductores del CYP3A4, por lo que pueden reducir la eficacia de los fármacos que son metabolizados por esta vía. En cambio, RPV y especialmente DOR tienen mejor perfil de interacciones. En la Tabla 9 se indican los ARV con menor riesgo como “causantes” de interacciones y sus principales diferencias como “receptores” de las mismas, especialmente con fármacos que alteran el pH gástrico y con inductores del metabolismo. En la Figura 6 se indican las recomendaciones de espaciamiento cuando se emplean INI junto con cationes polivalentes. Cabe tener en cuenta que muchos complejos vitamínico-minerales contienen estos cationes.

Los transportadores más susceptibles de verse afectados por interacciones son la glicoproteína-P, OATP1B1/1B3 y OCT2. Los anticoagulantes de acción directa son sustratos de la P-gp (algunos de ellos como apixaban y rivaroxaban lo son también del CYP3A4 y por ello tienen mayor riesgo). Los potenciadores inhiben la P-gp, pero cobicistat es un inhibidor más potente de la P-gp intestinal que ritonavir, de ahí que cobicistat presente una interacción más intensa con dabigatran<sup>10</sup>. Los OATP1B1 y

OATP1B3 intervienen en la excreción biliar (ej. de las estatinas) y pueden ser inhibidos por los IP. Es por ello que algunas estatinas como rosuvastatina pueden presentar riesgo de toxicidad con los IP a pesar de su escaso metabolismo hepático. Sin embargo, sin lugar a dudas, las estatinas con mayor riesgo son simvastatina y lovastatina.

Algunos antirretrovirales como EFV, LPV y ATV, así como RPV a dosis supraterapéuticas prolongan el intervalo QT del ECG. Si se asocian estos TAR con otros fármacos con riesgo de prolongar el QT (betabloqueantes o antagonistas del calcio, entre otros) debe monitorizarse el ECG. Este riesgo es mayor si se asocian a fármacos que puedan reducir su metabolismo como los IP o EVG/c. En la web CredibleMeds®<sup>11</sup> pueden consultarse los fármacos de mayor riesgo.

### 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 (cada 6 meses en polimedicados). (A-II)*
2. *Se debe considerar las características específicas de la población mayor (eliminación renal y hepática disminuidas) que los hacen más susceptibles a mayor toxicidad en caso de interacción. (A-II)*
3. *Se deben tener en cuenta las contraindicaciones y realizar los ajustes de dosis correspondientes cuando sea necesario. Deberán considerarse especialmente las interacciones con inhibidores de la bomba de protones por su elevada prevalencia de uso en esta población, así como la asociación de INI con antiácidos y otros cationes polivalentes que podrían afectar su eficacia. (A-III)*
4. *Cuando se empleen fármacos que puedan prolongar el intervalo QT junto a EFV, ATV, LPV o RPV debería monitorizarse el ECG tras el inicio de la asociación y periódicamente durante la misma. (A-II).*

### Referencias

1. Demessine L, Peyro-Saint-Paul L, Gardner EM, et al. Risk and Cost Associated With Drug-Drug Interactions Among Aging HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy in France. *Open Forum Infect Dis* 2019;6(3):ofz051.
2. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, et al. Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(2):353-62.

3. Back D, Koo S, Gibbons S, et al. University of Liverpool. HIV Drug Interactions Website. HIV Drug Interactions. <http://www.hiv-druginteractions.org/> (Consultada el 30.11.2020).
4. Tuset M, Miró JM, Barraquer A et al. Hospital Clínic de Barcelona.: <http://www.interaccionesvih.com/> (Consultada el 30.11.2020).
5. Immunodeficiency Clinic. Toronto General Hospital. Drug Interaction Tables. <https://hivclinic.ca/wp-content/plugins/php/app.php>
6. HIV/VHC Medication Guide. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Disponible en: <https://www.hivmedicationguide.com/>(Consultada el 30.11.2020).
7. Molto J et al., Editores. <http://www.clinicalcasesddis.com/> FLS Science. Disponible en: <http://www.clinicalcasesddis.com/> (Consultada el 30.11.2020).
8. Giguère P, Nhean S, Tseng AL, et al. Getting to the Heart of the Matter: A Review of Drug Interactions Between HIV Antiretrovirals and Cardiology Medications. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):326-340.
9. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, et al. Contemporary Drug-Drug Interactions in HIV Treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 105(6):1362-77.
10. Kumar P, Gordon LA, Brooks KM, et al. Differential Influence of the Antiretroviral Pharmacokinetic Enhancers Ritonavir and Cobicistat on Intestinal P-Glycoprotein Transport and the Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Disposition of Dabigatran. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(11):e01201-17.
11. 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/> (Consultada el 30.11.2020).

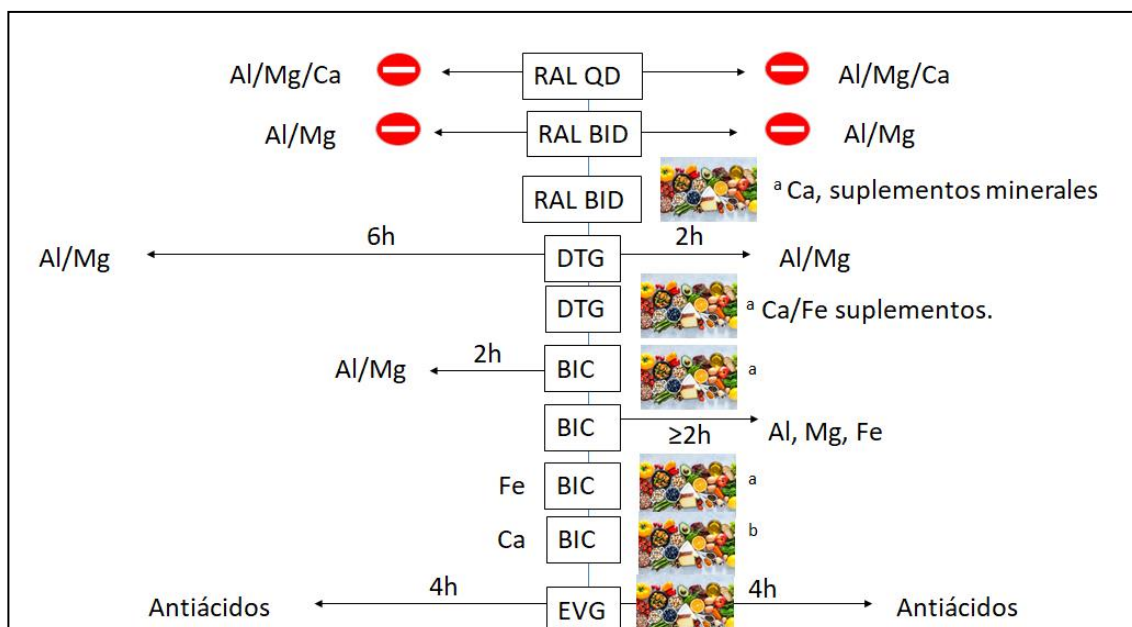
Tabla 9. ARV con menor riesgo como **causantes** de interacciones. Precauciones a tener en cuenta como **receptores** de interacciones.

ARV	Fármacos que alteran el pH gástrico			Inductores potentes	Inductores moderados	Inhibidores potentes	Transportadores	Interacciones farmacodinámicas
	antiácidos	IBP	anti-H2	rifampicina	rifabutina	ketoconazol		
RAL	espaciar	√	√	↑800mg/12h RAL	√	√	√	√
DTG	espaciar	√	√	↓54% ↑50 mg/12h DTG (con alimentos)	√ ↓5% DTG (no ajuste) con rifabutina P (otros induct.): 50 mg/12h (con alimentos)	√	P ↑Cr ↑metformina (máx 1g/día) X fampridina	√
BIC	espaciar	√	√	X ↓75% BIC	↓38% BIC X (por ↓TAF asociación)	√ X si también inhiben UGT1A1 (ATV)	Metformina: (P si FR alterada)	√
CAB LA	√	√	√	X ↓59% CAB VO X ↓46% CAB LA	↓CAB vo (= dosis) CAB LA ?	√	P↑metotrexate	√
DOR	√	√	√	X ↓88% DOR	↑100 mg/12h DOR	√	√	√
RPV	espaciar	X	espaciar	X ↓80% RPV	↑50 mg/día RPV	√ (=dosis) P↑QT	P (inhibe P-gp)	P↑QT
RPV LA	√	√	√	X	X	√ (=dosis) P↑QT	P (inhibe P-gp)	P↑QT
MVC	√	√	√	√ 600 mg/12h MVC (150 mg/12h asociado a inhibidor potente)	√	√ 150 mg/12h MVC	P (inhibe P-gp)	√

**Símbolos:** √: se puede asociar (se indica el ajuste de dosis requerido); X no emplear la asociación (contraindicado o no recomendado); P: usar con precaución.

Abreviaturas: BIC: bictegravir; CAB LA cabotegravir long acting inyectable; Cr: creatinina; DOR: doravirina; DTG: dolutegravir; FR: función renal, IBP inhibidores de la bomba de protones; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; RPV LA: rilpivirina long acting inyectable; MVC: maraviroc; P-gp: glucoproteína-P.





**Figura 6. Espaciamiento recomendado entre los inhibidores de la integrasa y los cationes polivalentes, incluyendo complejos vitamínico-minerales.**

<sup>a</sup> juntos con alimentos, <sup>b</sup> juntos con o sin alimentos, símbolo de prohibido: no se recomienda la asociación, ya sea juntos o separados. Las flechas horizontales indican los intervalos de espaciamiento recomendados.

## 9. URGENCIAS EN PACIENTES MAYORES CON INFECCIÓN POR EL VIH

### 9.1 Introducción

Gracias a los actuales TAR los pacientes con infección por el VIH viven más<sup>1</sup> y la enfermedad se ha convertido en crónica<sup>2</sup> si bien no consigue restablecer por completo la salud. De hecho, los pacientes con CV suprimida también presentan mayor prevalencia de algunas comorbilidades no infecciosas; siendo algunas de ellas, como la cardiovascular y la ósea<sup>3</sup>, motivos frecuentes de consulta en los servicios de urgencias hospitalarios (SUH). Además, la mayor frecuencia de polifarmacia incrementa el riesgo de sufrir reacciones adversas graves. Por otro lado, la disminución de la percepción del riesgo de transmisión del VIH entre los mayores, hace que cada vez se tenga que pensar más en descartar dicha patología en los SUH. Por tanto, es comprensible que los pacientes con infección por el VIH acudan más comúnmente a los SUH y presentan mayor probabilidad de ingreso hospitalario en comparación con la población general<sup>4</sup>.

### 9.2 Prevalencia y factores de riesgo de frecuentación del servicio de urgencias en pacientes mayores con el VIH

Entre el 11 y el 35% de los pacientes con infección por el VIH en seguimiento acuden a urgencias al menos 1 vez al año<sup>4,5</sup>. Los >50 años representan casi el 30%<sup>4</sup>. El grupo mayoritario lo constituye el de 18-44 (58%) seguido del de 45-64 (38%) años. Los >64 años solo suponen

un 2,7%. Todos los grupos de edad han aumentado la frecuencia con la que visitan los servicios de urgencias en la última década, aunque los mayores incrementos se dan en >45 años<sup>6</sup>. En la mitad de las ocasiones, las causas de consulta no están relacionadas con la infección por el VIH. Entre los factores de riesgo asociados con una mayor frecuentación de los servicios de urgencias se encuentran: la presencia de dolor moderado o intenso, un elevado número de visitas a su médico de atención primaria (MAP) en los 6 meses previos ( $\geq 7$ ), ser ex-usuario de drogas parenterales (UDVP) o consumidor activo y mujer. La mayoría acuden a urgencias sin derivación previa por su MAP (77%). No existen diferencias de los factores de riesgo de utilización de los servicios de urgencias en función de edad, linfocitos CD4+ ni CV<sup>4</sup>.

### **9.3 Riesgo de hospitalización en pacientes mayores con el VIH**

No se encuentran diferencias en las proporciones de ingreso entre los distintos grupos etarios. La probabilidad de ingreso es mayor a más visitas a urgencias: aumenta del 32% en la primera y del 67% a partir de la tercera visita. Otros factores predictores de ingreso son el recuento de linfocitos CD4+ <200 células/ $\mu$ l (especialmente con <50 células/ $\mu$ l), acudir a >5 visitas a su MAP y el estar jubilado<sup>4</sup>.

### **9.4 Comorbilidad en pacientes mayores con el VIH**

Los pacientes con infección por el VIH >50 años presentan más riesgo de padecer comorbilidades no infecciosas como enfermedad renal, ECV, alteraciones metabólicas, patología ósea, y tumores no sida<sup>7</sup>. La patología psiquiátrica, las enfermedades hepáticas y las infecciones no sida parecen tener un riesgo similar entre jóvenes y mayores. Por tanto, los pacientes mayores con infección por el VIH tendrán un riesgo incrementado de acudir a urgencias por procesos relacionados con dicha comorbilidad, principalmente la patología cardiovascular.

### **9.5 Síndromes geriátricos en pacientes mayores con el VIH**

Estos síndromes se asocian a un menor número nadir de CD4+ y un mayor número de comorbilidades. La exposición previa a ITIAN de primera generación (didanosina, estavudina, zalcitabina, zidovudina) parece disminuir el riesgo de los principales síndromes geriátricos<sup>3</sup>. Por ello, es fundamental una aproximación multidimensional, y no centrada exclusivamente en el problema de consulta, a la hora de la toma de decisiones por parte del médico de urgencias. A continuación nos centraremos en los síndromes geriátricos que son o pueden ser motivo de acudir al Servicio de Urgencias

#### **9.5.1 Caídas**

Uno de cada cuatro pacientes de más de 50 años con el VIH sufre al menos una caída al año (mediana de caídas 2, rango intercuartílico 1-4) y un 10% presentan caídas graves que requieren atención en urgencias<sup>3,8</sup>. Se debe tener precaución con la prescripción de fármacos favorecedores de caídas, como las benzodiazepinas de larga acción, fármacos antiepilépticos, y antihipertensivos<sup>9</sup>. La propia infección por el VIH y algunos TAR favorecen la pérdida de masa

ósea (osteopenia y osteoporosis), con aumento del riesgo de fracturas ante caídas eventuales<sup>10</sup>.

### 9.5.2 Alteraciones visuales y auditivas

Casi la mitad de pacientes mayores con infección por el VIH presenta problemas auditivos (41,3%) y visuales (49,7%)<sup>3</sup>.

### 9.5.3 Alteraciones neuropsiquiátricas

La depresión está presente en el 40% de los pacientes, siendo leve en el 21,6% y moderada grave en el 18,3% del total<sup>3</sup>. El deterioro cognitivo afecta al 46,5% de los pacientes con edades comprendidas entre 60 y 80 años<sup>3, 11</sup>. El síndrome confusional agudo es más frecuente en los pacientes con deterioro cognitivo y se asocia a un peor pronóstico. Por ello, debemos diagnosticarlo precozmente y establecer medidas de prevención como establecer medidas para la evitar privación de sueño, inmovilización, deshidratación, restringir el uso de sedantes y proporcionar ayudas visuales o auditivas y programas de reorientación y estimulación cognitiva<sup>11</sup>.

### 9.5.4 Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño tienen una prevalencia de entre el 50 y el 80%<sup>12</sup>. La edad por sí sola no parece ser un factor asociado. Suelen tener un origen multifactorial: fármacos antirretrovirales (INI, efavirenz), otros tratamientos, depresión concurrente, daño neurológico, apnea obstructiva del sueño<sup>11-12</sup>. La presencia de insomnio se asocia fuertemente a depresión moderada o grave. Los hipnóticos no se consideran de primera elección, se prefieren las terapias de comportamiento cognitivo. Se puede valorar el cambio a inhibidores de la proteasa como parte del TAR<sup>12</sup>.

### 9.5.5 Polifarmacia

En un gran estudio llevado a cabo por el SERMAS en 2017, se identificaron prescripciones inapropiadas en población mayor en el 37% de los pacientes, sobre todo en mujeres y en aquéllos con polifarmacia<sup>14</sup>. En la Tabla 10 se especifican las prescripciones inapropiadas más frecuentes. Los médicos de urgencias deben conciliar el uso de la medicación crónica y reducir las prescripciones potencialmente inapropiadas<sup>14</sup>.

Un 25-35% de pacientes mayores con infección por el VIH presentan pautas de TAR y co-medicaciones con interacciones farmacológicas<sup>15</sup>. Un 2-4% de las interacciones se consideran contraindicadas.<sup>15-17</sup>

Entre las co-medicaciones más frecuentemente implicadas en las interacciones más graves se encuentran los corticoides, la quetiapina y los agentes antitrombóticos<sup>15</sup>.

**Tabla 10. Prescripciones inapropiadas más frecuentes en pacientes con el VIH >65 años.**

Por grupos	Por fármaco individual
SNC 28,6%	Lorazepam 38,2%
Sistema musculoesquelético 10,8%	Ibuprofeno 18,0%
Gastrointestinal y metabolismo 5,6%	Diazepam 10,2%
Cardiovascular 4,7%	Metoclopramida 9,9%
Respiratorio 1,0%	Zolpidem 8,5%
Antineoplásicos/inmunomoduladores 0,8%	
Antiinfecciosos sistémicos 0,2%	

Debemos tener especial cuidado con la utilización de corticoides y los TAR potenciados por cobicistat o ritonavir, reduciendo la dosis de los esteroides y cambiando, siempre que sea posible, a beclometasona. Se han descrito casos de síndrome de Cushing con corticoides inhalados o de administración local distintos a la beclometasona (budesonida, mometasona, fluticasona y trimacinalona) <sup>18</sup>.

Otro grupo farmacológico de especial interés en urgencias es el de los antiagregantes plaquetarios en pacientes con cobicistat o ritonavir. La utilización de clopidogrel puede llevar a la reducción de un 50% de su área bajo la curva y su eficacia. De hecho, se ha descrito estenosis precoz de stent coronario. Por el contrario, ticagrelor puede ver aumentada su eficacia, aumentando el riesgo de sangrado. La utilización de ácido acetilsalicílico y prasugrel parece segura en este escenario<sup>19</sup>.

RPV debe pautarse 15 minutos tras comida. No se puede administrar en pacientes que toman omeprazol o cualquier otro inhibidor de la bomba de protones (IBP). Una alternativa, es la famotidina, pero 12 h antes y/o 4 h después de rilpivirina<sup>19-20</sup>. A dosis supratrapéuticas (75 mg/d) puede producir prolongación del QT (dosis habitual 25mg/d), por lo que no debe suponer un problema salvo que se coadministre con otros fármacos que prolongan el QT<sup>19</sup>. Al igual que ocurre con RPV, tampoco se recomienda asociar ATV con IBP.

DTG tiene escasas interacciones farmacológicas. Si se administra metformina conjuntamente debemos reducir su dosis máxima a 1000 mg/d. Vigilar la aparición de acidosis láctica, en especial en pacientes con insuficiencia renal. La metformina no precisa ajuste de dosis cuando el inhibidor de integrasa es bictegravir en pacientes con función renal normal o insuficiencia renal leve<sup>19</sup>.

El nuevo comprimido único emtricitabina/tenofovir alafenamida/bictegravir se está utilizando en pacientes mayores que reciben tratamiento por primera vez y en simplificación de pautas terapéuticas con excelentes resultados<sup>21</sup>. Apenas muestra interacciones farmacológicas. A conocer por el médico de urgencias, por estar contraindicadas: rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenobarbital y fenitoína. Estos fármacos disminuyen la eficacia de tenofovir alafenamida y bictegravir<sup>19</sup>, lo que puede conducir a fracaso virológico.

Respecto a los antiácidos, todos los INI y RPV, administrados por vía oral, presentan interacción y deben respetarse los intervalos de espaciamento (ver apartado 8.3 figura 6).

En lo que se refiere a la historia clínica de urgencias, se deben registrar en todos los medicamentos, productos naturales, medicinas alternativas, suplementos dietéticos, complementos para ganar masa muscular, medicinas alternativas o drogas recreativas que toma el paciente para evaluar posibles interacciones entre ellos<sup>22</sup>. Ver apartado 8.3.

### **9.6 Diagnóstico precoz de infección por el VIH en Urgencias en pacientes mayores.**

El diagnóstico tardío aumenta conforme se incrementa la edad, siendo del 29,5% en <25 años y del 64,6% en los >50 años, tal como se ha comentado en los capítulos previos. Debemos realizar la detección de la prueba del VIH a los pacientes mayores de la misma forma que hacemos con personas jóvenes guiados por la presencia de factores de riesgo o condiciones clínicas indicadoras<sup>23</sup>. La edad no debe limitar el cribado ni la profilaxis preexposición (PrEP)<sup>24</sup>. El infradiagnóstico y el DT del VIH conllevan fundamentalmente 3 consecuencias: 1) un peor pronóstico y pérdida de calidad de vida de los pacientes con diagnóstico tardío; 2) un aumento de los costes sanitarios; y 3) una mayor propagación de la epidemia. El cribado en el servicio de urgencias abre la puerta al diagnóstico de los pacientes mayores que desconocen, no pueden, o no desean, realizar el cribado en su centro de atención primaria. En la actualidad, se está elaborando un documento conjunto con la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) sobre qué situaciones indicadoras de infección por el VIH (ej. neumonía adquirida en la comunidad o herpes zoster menores de 65 años o síndrome mononucleósido indistintamente de la edad) o comparten su misma vía de transmisión (ej.: enfermedades de transmisión sexual) de cara a indicar en qué pacientes debe realizarse una serología de VIH, el proceso de derivación y herramientas para ayudar a los médicos de urgencias en la toma de decisiones<sup>25</sup>.

### **9.7 Futuro de la atención en Urgencias al paciente mayor con el VIH.**

Todo lo anterior hace que sea necesaria la mayor formación de los médicos de urgencias en el campo de la infección por el VIH en pacientes con mayor prevalencia progresiva de síndromes geriátricos. La valoración conjunta con médicos de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Geriátrica será crucial para conseguir un manejo óptimo de los pacientes y, así, mejorar su calidad de vida y reducir la utilización de los servicios de urgencias.

## **Recomendaciones:**



1. *Se recomienda optimizar la prescripción de benzodiazepinas de larga acción, fármacos antiepilépticos y antihipertensivos para reducir la prevalencia de caídas (A-II) y evitar los hipnóticos como tratamiento de primera línea del insomnio. (A-I)*
2. *A estas recomendaciones se añaden además las realizadas en los capítulos 7 y 8.*

## Referencias

1. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2019. Análisis de la evolución 2004-2019. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid. Mayo 2020.
2. Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 2013; 382:1525-33.
3. Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric Syndromes in Older HIV-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69(2):161-7.
4. Josephs JS, Fleishman JA, Korthuis PT, et al. Emergency department utilization among HIV-infected patients in a multisite multistate study. *HIV Med* 2010; 11(1):74-84.
5. Pirotte B, Fripiat F, Darcis G, et al. Emergency department utilization by HIV-positive adults in a Belgian setting. *Rev Med Liege* 2019; 74(1):28-35
6. Gruber EM, Stock AG, Gitter AA, et al. Emergency Department Utilization by HIV-Infected South Carolina Residents, 1996-2015. *J AIDS Clin Res Sex Transm Dis* 2019; 6:022.
7. Alejos B, Hernando V, Del Amo J. Ageing and associated morbidity in HIV-positive persons in the Cohort of the Spanish AIDS Research Network (CoRIS). *AIDS* 2016. 21th International AIDS Conference. July 18-22, 2016. Durban. Abstract WEPDB0105.
8. Bernaud C, Sécher S, Michau C, et al. HIV-infected patients aged above 75 years. *Med Mal Infect* 2020 ;50(1):43-8.
9. Cesari M, Marzetti E, Canevelli M, et al. Geriatric syndromes: How to treat. *Virulence* 2017; 8(5):577-85.
10. Hoy J, Young B. Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11:301-5.
11. Hosaka KRJ, Greene M, Premeaux TA, et al. Geriatric Syndromes in Older Adults Living with HIV and Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2019; 67(9):1913-6.
12. Faraut B, Malmartel A, Ghosn J, et al. Sleep Disturbance and Total Sleep Time in Persons Living with HIV: A Cross-Sectional Study. *AIDS Behav* 2018; 22(9):2877-87.
13. Lopez-Centeno, Mataix-Sanjuan Á, McAllister K, et al. Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in HIV-infected Subjects in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Disease* 2020; 71(2):353-62.
14. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, et al. Potentially inappropriate medications in older adults living with HIV. *HIV Med* 2020; 21(8):541-6.
15. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan Á, et al. Polypharmacy and Drug-Drug Interactions in People Living With Human Immunodeficiency Virus in the Region of Madrid, Spain: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis* 2020; 71(2):353-62.
16. Deutschmann E, Bucher HC, Jaeckel S, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in patients of the Swiss HIV Cohort Study in the era of HIV integrase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020 (en prensa).
17. Ruellan AL, Bourneau-Martin D, Joyau C, et al. Assessment of drug-drug interaction in an elderly human immunodeficiency virus population: Comparison of 3 expert databases. *Br J Clin Pharmacol* 2020; 87(3):1194-1202.
18. Gómez-Cerquera JM; Hernando-López E, Blanco Ramos JR. Iatrogenic adrenal insufficiency secondary to an interaction between ritonavir and inhaled fluticasone. A review of the literature. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol. 32. Núm. 10. Páginas 662-665 Diciembre 2014
19. University of Liverpool. HIV drug interactions. Disponible en <https://www.hiv-druginteractions.org/>.
20. Li W, Zeng S, Yu LS, et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9:259-71.
21. Ramgopal M, Maggiolo F, Ward D, et al. Pooled Analysis of 4 International Trials of Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) in Adults Aged ≥ 65 Years Demonstrating Safety and Efficacy: Week 48 Results. *IAC 2020 July 6-10 Virtual*.
22. 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 infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización julio 2020). Disponible en <https://www.gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/>
23. BHIVA/BASHH/BIA Adult HIV Testing guidelines 2020. Disponible en: <https://www.bhiva.org/file/5f68c0dd7aefb/HIV-testing-guidelines-2020.pdf>
24. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV Disponible en: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/8/26/2020>.
25. González del Castillo J, Burillo G, Cabello A, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). Recomendaciones dirigidas a los Servicios de Urgencias para el diagnóstico precoz de pacientes con sospecha de infección por el VIH y su derivación para su estudio y seguimiento. *Emergencias* 2020; 32(6):416-26.

## CAPÍTULO 10. VACUNAS. INMUNIZACIÓN EN LA PERSONA MAYOR CON INFECCIÓN POR EL VIH

El envejecimiento se acompaña de un aumento de la frecuencia y gravedad de las infecciones, motivado principalmente por fenómenos de inmunosenescencia<sup>1</sup>. En el paciente mayor con infección por el VIH se unen tanto la inmunosenescencia asociada a la edad como la generada por el propio virus. Los programas de vacunación activa de nuestros pacientes mayores inciden en el control de infecciones que se traduce en una reducción de la morbimortalidad<sup>2</sup>.

En todo caso, se deben tener en cuenta una serie de peculiaridades del paciente mayor con infección por el VIH respecto a la población general<sup>1-6</sup>:

- Las vacunas con virus vivos atenuados están contraindicadas con cifras de linfocitos CD4+ <200 cel/ $\mu$ l, pudiendo considerarse su uso por encima de esa cifra.
- La respuesta protectora es menor respecto a la población sin infección por el VIH y respecto a los pacientes con infección por el VIH jóvenes<sup>7,8</sup> y aumenta con un TAR eficaz y niveles de linfocitos CD4+ >200 cel/ $\mu$ l<sup>9,10</sup>.
- El perfil de seguridad de las vacunas inactivadas es similar a la población sin infección por el VIH<sup>11,12</sup>.
- Algunas vacunas como el toxoide tetánico pueden inducir elevaciones transitorias de la viremia de baja intensidad, sin que influyan en la evolución de la infección por el VIH<sup>13</sup>.

Cabe señalar algunos aspectos particulares de las siguientes vacunas:

- **Influenza:** la vacuna inactivada ha demostrado la disminución de la enfermedad gripal confirmada por laboratorio en adultos con infección por el VIH, confirmando su seguridad incluso en mujeres embarazadas<sup>8,11</sup>.
- **Difteria/Tétanos/Tosferina:** se considera que un adulto está bien vacunado frente al tétanos si ha recibido 5 dosis a lo largo de su vida. Las embarazadas deben recibir una dosis de recuerdo en cada embarazo entre la semana 27 y 36 de gestación.
- **Hepatitis A:** el principal factor asociado a la seroconversión es el conteo absoluto de linfocitos CD4+ en el momento en que se recibe la vacuna. La vacuna monovalente parece obtener mejores resultados de seroconversión, sobre todo en casos de bajo conteo de linfocitos CD4+ o pacientes con viremia detectable<sup>14</sup>.
- **Hepatitis B:** el porcentaje de seroconversiones varía radicalmente según la cifra de linfocitos CD4+. Además, el uso de altas dosis casi duplica la probabilidad de seroconversión<sup>15</sup>.



- **Neumococo:** la eficacia está probada incluso en escenarios de bajo contejo de linfocitos CD4+, por lo que se indica la vacunación independientemente de su cifra o de la instauración o no de TAR.

Los diferentes documentos nacionales e internacionales de consenso coinciden en las siguientes recomendaciones <sup>1-6</sup>:

**Tabla 11. Recomendaciones de vacunaciones en pacientes mayores con infección por el VIH**

Vacuna	Recomendación	Dosis
<b>dT/DTpa</b>	Completar 5 dosis a lo largo de la vida	Primovacuna: 0,1, 6-12 meses, dos dosis más a intervalos de 10 años hasta completar 5 dosis. Individuos correctamente vacunados en su infancia/adolescencia (con 5 dosis): se recomienda dosis de refuerzo a los 65 años Individuos que han completado parcialmente la pauta de vacunación: completar hasta sumar en total 5 dosis, cualquier dosis recibida a lo largo de la vida cuenta para la pauta
<b><i>Haemophilus influenzae b</i></b>	No indicada, salvo: - Asplenia anatómica o funcional - Tratamiento con ecolizumab	
<b>Hepatitis A</b>	Ofrecer a todos los pacientes	Dos dosis: 0 y 6-12 o 6-18 meses, según la vacuna que se use Si se usa la combinada con VHB: 0,1 y 6 meses Marcadores prevacunales en los nacidos antes de 1977 Evaluar seroconversión al mes de la segunda dosis, si no se produce: administrar tercera dosis. Si no hay seroconversión y existe inmunosupresión severa, valorar revacunación cuando CD4+ >200 cél/μl
<b>Hepatitis B</b>	Todos los pacientes sin evidencia de inmunización (antiHBs <10 UI/ml) En pacientes con anti-HBc positivo aislado y DNA-VHB negativo	Cuatro dosis de 40 μg (0, 1, 2 y 6 meses) Confirmar la seroconversión 4-8 semanas después de la última dosis Revacunar con una segunda serie de tres dosis de 40 μg (0, 1, 2 meses) en no respondedores (antiHBs <10 UI/ml) En pacientes con linfocitos CD4+ bajos, considerar retrasar la revacunación hasta su aumento con TAR
<b>Influenza</b>	Vacunación anual Vacuna atenuada contraindicada	Una dosis anual de vacuna inactivada Recomendar este mismo tipo de vacunación a contactos estrechos de pacientes con infección VIH severamente inmunodeprimidos
<b>Meningococo</b>	Todos los pacientes Vacuna ACWY	Dos dosis separadas 8-12 semanas Vacunar frente a serotipo B si indicación específica (asplenia anatómica o funcional, defecto del complemento, tratamiento con ecolizumab, enfermedad

		meningocócica invasiva previa, trasplante progenitores hematopoyéticos)
<b>Neumococo</b>	Todos los pacientes	VPC13, ≥8 semanas, VPP-23, ≥5 años, nueva dosis de VPP-23 Por encima de 65 años, dosis extra (sólo una) de VPP-23, al menos 5 años después de la última dosis.
<b>Triple vírica (sarampión, parotiditis, rubeola)</b>	Pacientes no inmunes Contraindicada si linfocitos CD4 <200 CD4/μl y también en el embarazo	Dos dosis separadas al menos 4 semanas Linfocitos ≥ 200 cél/uL al menos 6 meses y estabilidad clínica No vacunar si episodios de padecimiento previos o IgG +
<b>Varicela</b>	Pacientes no inmunes Contraindicada si linfocitos CD4 <200 CD4/μl y también en el embarazo	Realizar serología si no existe antecedente de padecimiento Si serología: dos dosis separadas 4-8 semanas
<b>Zóster</b>	Cuando la vacuna de subunidades (HZ/su) esté disponible se determinará la pauta y el momento idóneo de vacunación	

Mención aparte merece la vacunación frente al SARS-CoV-2. En el momento de redacción de este documento (abril 2021) se han autorizado cuatro vacunas frente a dicho virus en adultos:

- Comirnaty- vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por BioNTech-Pzifer
- COVID-19 Vaccine- Moderna, vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Moderna
- Vaxzevria- vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por AstraZeneca
- COVID-19 Vaccine Janssen- vacuna frente a la COVID-19 desarrollada por Janssen.<sup>8</sup>

En los ensayos correspondientes<sup>16,17</sup> se ha incluido un pequeño grupo de pacientes con infección por el VIH sin que se hayan comunicado aspectos diferenciales de eficacia o seguridad respecto a personas sin infección por el VIH.

Todas las vacunas disponibles en la actualidad están indicadas en las personas con el VIH. No hay ninguna contraindicación relacionada con el VIH y la estrategia de vacunación frente a COVID en este grupo de población sigue los mismos criterios que en población general.

En el contexto actual en España, con limitación del número de dosis de vacunas frente a la COVID-19, se debe establecer una priorización de la vacunación en las personas con el VIH con mayor riesgo de enfermedad grave, tal y como ha ocurrido con la población general

El PNS ha colaborado en las recomendaciones de vacunación para las personas con VIH de la Estrategia de Vacunación frente al COVID del Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social para su inclusión en los grupos de vacunación. (Fig. 7). Este es un documento dinámico

<sup>8</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines>

que se actualiza en base a la evidencia disponible y puede consultarse en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/coronavirus/VacunacionPVIH\\_Espana.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/coronavirus/VacunacionPVIH_Espana.pdf)

## Recomendación

1. Se recomienda la vacunación en todos los pacientes mayores con infección por el VIH, 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. (A-III).

**Figura 7. Estratificación de grupos poblacionales para su vacunación frente a SARS CoV2**

Grupos	Población a vacunar
1	Residentes y personal sanitario que trabaja en residencias de personas mayores y de atención de grandes dependientes
2	Personal de primera línea en el ámbito sanitario y socio sanitario
3	Otro personal sanitario y sociosanitario 3a- Personal de ámbito hospitalario y de AP no considerado en grupo 2, personal de odontología, higiene dental y otro. 3b- Personal servicios SP gestión y respuesta a la pandemia. Personal sanitario y socio sanitario no vacunado anteriormente. Fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, oficinas de farmacia, protésicos dentales 3c- Resto de personal sanitario y sociosanitario no vacunado con anterioridad 3d – Fuerzas y Cuerpos de Seguridad, Emergencias y Fuerzas Armadas 3e- Docentes y personal de educación infantil y educación especial 3e- Docentes y personal de educación primaria y secundaria
4	Grandes dependientes no institucionalizados
5	5a- Personas de 80 y más años 5b- Personas con menos de 80 años con condiciones de riesgo muy alto de COVID-19 grave tales como personas receptoras de trasplantes de órganos, personas en hemodiálisis, personas en tratamiento oncológico activo y personas inmunocomprometidas. Este grupo incluiría a personas con el VIH con < 200cel/mL a pesar de TAR eficaz y carga viral indetectable 5c- Personas de 70 a 79 años 5d- Personas de 60 a 69 años
6	Personas con el VIH menores de 60 años con condiciones de riesgo alto de COVID-19 tales como diabetes mellitus, enfermedad cardio y cerebrovascular, cirrosis descompensada, enfermedad renal crónica avanzada y presencia de dos o más comorbilidades de riesgo moderado/alto
7	Personas de 56 a 59 años
8	Personas menores de 56 años

Fuente: Estrategia de Vacunación COVID 19 en España. Ministerio de Sanidad Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>

## Referencias

1. Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores y calendarios vacunales 2019-2020. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/VACUNAS-SEGG-2019-2020.pdf>
2. Geretti AM, Brook G, Cameron C, et al. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. *HIV Med* 2016; 17 Suppl 3:s2-s81.
3. Freedman MS, Hunter P, Ault K, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(5):133-5.
4. GeSIDA. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH (Abril 2018). Disponible en: [http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida\\_DC\\_Control\\_Monitorizacion\\_VIH.pdf](http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/02/gesida_DC_Control_Monitorizacion_VIH.pdf)
5. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Vacunación específica en personas adultas (≥18 años) con condiciones de riesgo. Calendario recomendado año 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion\\_GRadultos.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRadultos.pdf) Último acceso 08/01/2021
6. European AIDS Clinical Society. Guidelines Disponible en: [https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1\\_finaljan2021\\_1.pdf](https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_finaljan2021_1.pdf)
7. Kroon FP, van Dissel JT, Labadie J, et al. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5):1197-203.
8. Nunes MC, Cutland CL, Moultrie A, et al. Immunogenicity and safety of different dosing schedules of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women with HIV: a randomised controlled trial. *Lancet HIV* 2020; 7(2):e91-e103.
9. Kourkounti S, Papaizos V, Leuow K, et al. Hepatitis A vaccination and immunological parameters in HIV-infected patients. *Viral Immunol* 2013; 26(5):357-63.
10. Whitaker JA, Roupael NG, Edupuganti S, et al. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(12):966-76.
11. 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(43):5585-92.
12. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3):e44-100.
13. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996; 334(19):1222-30.
14. Jimenez HR, Hallit RR, Debari VA, et al. Hepatitis A vaccine response in HIV-infected patients: are TWINRIX and HAVRIX interchangeable? *Vaccine*. 2013; 31(9):1328-33.
15. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose lead to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS* 2013; 24(2):117-22.
16. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384(5):403-16.
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383(27):2603-15.

## CAPITULO 11-SALUD SEXUAL

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

Existen muchos estereotipos, prejuicios y mitos sobre la sexualidad de las personas mayores, entre ellos, se ha considerado que el envejecimiento conlleva una inevitable pérdida del deseo y el cese de la actividad sexual<sup>1</sup>. Para contrarrestar esta percepción, un estudio realizado en Estados Unidos mostró que si bien la actividad sexual declina con la edad (fundamentalmente por problemas de salud y/o la falta de una pareja), el 26% de personas de entre 75 y 85 años habían tenido relaciones sexuales en los 12 meses previos<sup>2</sup>.

De la misma manera, las personas mayores con infección por el VIH continúan siendo sexualmente activas<sup>3-4</sup>. Los resultados de un estudio con personas >50 años con infección por el VIH<sup>5-6</sup> mostraban que la mitad de ellas habían tenido actividad sexual en los tres meses previos a la encuesta<sup>4,7</sup>. Así mismo, se encontró que el 75% de las personas mayores sexualmente activas tienen relaciones sexuales más de dos o tres veces al mes<sup>8</sup>. La frecuencia

de relaciones sexuales desprotegidas entre las personas mayores con infección por el VIH es alta, alcanzando en algunos estudios índices de penetración anal o vaginal sin preservativo en los últimos 3 meses de hasta el 41%<sup>8,9</sup>.

En España, según la Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH publicada en 2020, entre 2004 y 2019, la proporción de quienes habían tenido relaciones sexuales en los 12 meses previos aumenta en el grupo de personas >50 años (del 41,9% en 2004 al 54,9% en 2019)<sup>10</sup>.

Se han encontrado diferencias con respecto a la actividad sexual y la frecuencia de prácticas de riesgo entre las personas mayores con infección por el VIH en función de su sexo y orientación sexual. Los hombres, independientemente de su orientación sexual, son sexualmente más activos en comparación con las mujeres, mientras que la frecuencia de uso del preservativo es menor entre los que se identificaron como gais o bisexuales<sup>4,9,11</sup>.

Un estudio cualitativo realizado en los Estados Unidos sobre la sexualidad y salud sexual de las mujeres mayores con infección por el VIH muestra que el placer sexual y la necesidad de intimidad continúan siendo aspectos importantes, pero que existen barreras como la reducción del deseo sexual o las relaciones sexuales dolorosas debido a la sequedad vaginal asociada a la menopausia, lo que dificulta que se puedan mantener relaciones sexuales satisfactorias<sup>12</sup>.

Este mismo estudio encontró que la baja percepción del riesgo de transmisión del VIH, la supresión viral y las relaciones sexuales sin preservativo con parejas habituales sin transmisión del VIH, hicieron que algunas mujeres mayores con el VIH abandonaran las prácticas sexuales más seguras con parejas serodiscordantes<sup>12</sup>.

## **11.2. Abordaje de la salud sexual en las consultas**

Hablar de sexualidad implica abordar aspectos íntimos que posiblemente incomoden tanto a las personas mayores como al personal sanitario. Un estudio sobre pacientes de servicios de salud mostraba que un 68% no planteaban sus necesidades, dudas o problemas sobre la sexualidad por temor a avergonzar al profesional<sup>13</sup>. La Encuesta Nacional sobre Salud Sexual<sup>14</sup> señalaba que entre las personas que sintieron alguna preocupación por algún tema relacionado con su sexualidad, sólo el 36,3% de las mujeres mayores de 65 años y el 33,1% de los hombres buscó ayuda.

Entre las dificultades con las que se encuentran los profesionales de la salud para abordar la sexualidad con sus pacientes se encuentran la falta de tiempo, formación y habilidades, las resistencias o incomodidad para tratar este tema, mantener una idea reduccionista de la sexualidad asociándola exclusivamente con aspectos reproductivos y coitales, el miedo a ofender a la otra persona y no disponer de tratamientos o recursos que ofrecer<sup>15-17</sup>.

El abordaje de la sexualidad en la consulta implica la necesidad de mantener una actitud abierta, respetuosa y no enjuiciadora, así como favorecer un clima de confianza y un espacio donde los pacientes se sientan cómodos, escuchados, puedan expresar sus emociones y

mostrar sus dudas, inseguridades y temores.

En caso de identificar algún problema sexual es conveniente derivar al paciente a otro especialista, por ello es importante contar con una red de derivación: urología, ginecología, salud mental, sexología...

### **11.3. Disfunción sexual e infección por el VIH**

La prevalencia de la disfunción sexual es superior en las personas con infección por el VIH con respecto a la población general para cualquier década de edad<sup>18-19</sup>. En los varones la disfunción más prevalente es la disfunción eréctil<sup>18,20</sup>. Se describen con menos frecuencia la disminución de la libido, y las alteraciones de la eyaculación y del orgasmo<sup>21</sup>. En las mujeres se puede catalogar en dos grandes grupos: los trastornos de la excitación y los síndromes dolorosos (dispareunia y vaginismo)<sup>19,22</sup>.

Los factores descritos más relevantes relacionados con la disfunción sexual en los pacientes con infección por el VIH son la edad, el estado de salud general, la depresión, la percepción de la imagen corporal y las alteraciones psicológicas<sup>18, 23-24</sup>. Otros factores descritos, al igual que en la población general, son el hipogonadismo, la presencia de comorbilidades, determinados fármacos, y el consumo de drogas y alcohol<sup>18, 21</sup>.

La disfunción sexual no se ha relacionado de forma concluyente con el recuento de linfocitos CD4+, la CV del VIH, la severidad de los síntomas relacionados con el VIH, la progresión de la enfermedad y tiempo desde el diagnóstico<sup>23</sup>. En los estudios más recientes no se ha establecido una relación directa con los fármacos antirretrovirales de uso frecuente actual<sup>25</sup>.

### **11.4. Evaluación de la disfunción sexual**

- Se puede realizar una autoevaluación de la función sexual mediante cuestionarios validados (en los varones el IIEF-15 <http://files.sld.cu/urologia/files/2011/08/iief.pdf>. y la versión abreviada IIEF-5 [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_377/international-index-of-erectile-function-iief-5](https://qxmd.com/calculate/calculator_377/international-index-of-erectile-function-iief-5).; en las mujeres el FSFI, <http://www.fsfiquestionnaire.com>).
- La evaluación diagnóstica inicial debe orientarse a detectar etiología psicógena, orgánica (hipogonadismo, insuficiencia de estrógenos, infecciones de transmisión sexual y la presencia de comorbilidades, fundamentalmente HTA, enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico, obesidad, hepatopatía, disfunción autonómica y neuropatía), el uso de fármacos (antihipertensivos, hipolipemiantes, psicofármacos y antagonistas H2, entre otros), y factores relacionados con el estilo de vida y el consumo de drogas y alcohol<sup>18,19,21</sup>.
- La anamnesis debe 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.
- Algunas diferencias clínicas pueden orientar a un origen orgánico o psicógeno (Tabla 12).



- Si hay signos de hipogonadismo en varones se determinará la testosterona total y la globulina fijadora de hormonas sexuales para calcular la testosterona libre ya que pueden estar aumentados los niveles de globulinas ligadoras de las hormonas sexuales resultando en valores falsamente normales de los niveles de testosterona total<sup>18</sup>. Si se detecta hipogonadismo, se determinarán también LH, FSH y prolactina. En las mujeres se evaluarán signos de insuficiencia de estradiol o menopausia.

**Tabla 12. Diferencias clínicas entre disfunción sexual de origen orgánico o psicogénico**

(21)

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

### 11.5. Tratamiento de la disfunción sexual

Dependiendo de la etiología, el tratamiento de la disfunción sexual requiere un enfoque multidisciplinar con la participación de urólogos, andrólogos, ginecólogos, endocrinólogos y psicólogos.

- La asociación del TAR con la disfunción sexual es controvertida y no se ha demostrado un beneficio con el cambio de tratamiento.
- En las mujeres en la postmenopausia, los lubricantes hidrosolubles y los estrógenos tópicos mejoran la dispareunia asociada a la atrofia vulvo-vaginal. No hay datos concluyentes sobre el papel de los estrógenos sistémicos o de la testosterona.
- En los varones, si se detecta hipogonadismo, se debe evaluar una terapia sustitutiva con testosterona aplicando las guías de tratamiento de la población general.
- Para la disfunción eréctil los fármacos más ampliamente utilizados son los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5). En los pacientes en TAR hay que tener en cuenta las posibles interacciones y realizar ajuste de dosis (Tabla 13).
- Terapia psicológica y sexual:
  - Desmontar mitos e ideas irracionales que dificultan que la sexualidad sea vivida como algo normal, satisfactorio y placentero.
  - Detectar posibles conflictos presentes o pasados que interfieran en el disfrute sexual (episodios de violencia o abusos sexuales recientes o pasados, dificultades con la autopercepción y autoimagen, no aceptación de la orientación sexual o de la identidad de género...)



- Evaluar depresión u otros estresores psicosociales como causa de la pérdida del deseo sexual.
  - Valorar terapia de apoyo para afrontamiento del diagnóstico y el estigma asociado al VIH.
- Educación preventiva.
- Consejo asistido para la prevención y reducción de riesgos con pacientes y sus parejas.
  - Valorar dificultades con el uso del preservativo, tanto fisiológicas como psicológicas
  - Prevención, detección y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual<sup>18-19,21-22,25</sup>.

**Tabla 13. Recomendaciones de ajuste de dosis entre fármacos antirretrovirales e IPDE-5**

(Se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos antirretrovirales y las páginas web dedicadas a las interacciones <http://www.interaccionesvih.com/> <https://www.hiv-druginteractions.org/>)

Fármacos antirretrovirales	Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5)*			
	SILDENAFILO	TADALAFILO	VARDENAFILO	AVANAFILO
ATV/p DRV/p EVG-cobi	Dosis máxima recomendada 25 mg/48 horas	Dosis máxima recomendada 10 mg/72 horas	Dosis máxima recomendada 2,5 mg en 72 horas	Contraindicación
EFV ETV NVP	Potencial interacción con aumento del metabolismo de los IPDE-5 reduciéndose su eficacia terapéutica			No se recomienda el uso concomitante con NVP
RPV	Según la ficha técnica del producto, no se requiere ajuste de dosis con Vardenafilo. No obstante, dado que ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución			
No se espera interacción clínicamente significativa con el resto de los fármacos antirretrovirales				

\*El uso de nitrato de amilo (*poppers*) tiene un efecto sinérgico con los inhibidores de la FD5 que puede conducir a una hipotensión grave, por lo que no se recomienda su uso simultáneo.

### 11.6. Enfoque psicoterapéutico

Dado que los problemas sexuales pueden tener una base biológica, psicológica o estar provocados por la combinación de ambas, el abordaje debe ser multidisciplinar.

Los enfoques psicoterapéuticos involucran terapia psicosexual y de apoyo<sup>26</sup>. El enfoque de la terapia psicosexual no es diferente del que se haría con las personas seronegativas, entendiendo a las personas mayores como sujetos sexuales y ofreciendo consejería y apoyo para tener una vida sexual satisfactoria.

Es importante informar sobre los cambios propios del envejecimiento y las situaciones que influyen en la vida sexual de las personas mayores, cuestionar mitos y creencias erróneas tales como que el deseo, la atracción, la autoimagen sexual, la capacidad de amar y de enamorarse no se acaban a determinada edad, sino que dependen de diversos factores, entre otros la propia individualidad e historia personal.

Una parte esencial del abordaje de la salud sexual de las personas con infección por el VIH consiste en ofrecer una educación preventiva relacionada con el sexo más seguro que incluya la prevención, diagnóstico y tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, la promoción del uso de preservativo y otros métodos de reducción de riesgos, la información sobre la profilaxis pre y post-exposición y efecto de la adherencia al tratamiento en la prevención de nuevas infecciones, entre otros aspectos.

Además, teniendo en cuenta el impacto del estigma y la discriminación en la satisfacción sexual de las personas con infección por el VIH, y de manera especial en las personas de edad avanzada y mayores, la terapia debería centrarse en desmitificar el estigma asociado al VIH con el fin de empoderar a las personas con el VIH, reducir las ideas negativas y ayudar al afrontamiento de la infección<sup>27</sup>.

## Recomendaciones

1. *La evaluación de la disfunción sexual debe formar parte de la atención integral de los pacientes con infección por el VIH por su elevada prevalencia. (A-II)*
2. *Se recomienda valorar la etiología psicogénica u orgánica de la disfunción sexual en hombres y mujeres de edad avanzada con infección por el VIH, y derivar a los servicios sanitarios o sociales más adecuados. (A-II)*
3. *Si se utilizan los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 deben tenerse en cuenta las interacciones con los fármacos antirretrovirales, especialmente con los fármacos potenciados. (A-II)*

## Referencias

1. García JL. La sexualidad y la afectividad en la vejez. Madrid, Portal Mayores, Informes Portal Mayores, nº 41. 2005. Disponible en: <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/garcia-sexualidad-01.pdf>,
2. Lindau, ST, Schumm, LP, Laumann, EO, et al. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357(8):762–74.
3. Starks TJ, Payton G, Golub SA, et al. Contextualizing condom use: intimacy interference, stigma, and unprotected sex. *J Health Psychol* 2014; 19(6):711–20.
4. Karpiak SE, Shippy RA, Cantor MH. ROAH: research on older adults with HIV. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/280291375\\_Research\\_on\\_Older\\_Adults\\_with\\_HIV](https://www.researchgate.net/publication/280291375_Research_on_Older_Adults_with_HIV)
5. Brennan M, Karpiak S, Shippy R, et al. Older adults with HIV: an in-depth examination of an emerging population 2010. REFERENCIAR BIEN LA CITA
6. Grov C, Golub SA, Parsons JT, et al. SE. Loneliness and HIV-related stigma explain depression among older HIV-positive adults. *AIDS Care* 2010; 22(5):630–9.
7. Cook RL, KA MG, Samet JH, Fiellin DA, et al. Erectile dysfunction drug receipt, risky sexual behavior and sexually transmitted diseases in HIV-infected and HIV-uninfected men. *J Gen Intern Med* 2010; 25(2):115-21.
8. Golub SA, Tomassilli JC, Pantalone D, et al. Prevalence and correlates of sexual behavior and risk management among HIV-positive adults over 50. *Sex Trans Dis* 2010; 37(10):615-20.
9. Golub SA; Botsko M, Gamarel KE, et al. Dimensions of Psychological Well-being Predict Consistent Condom Use among Older Adults Living with HIV. *Ageing Internat* 2011; 36(3):346-60.
10. Encuesta Hospitalaria de pacientes con infección por el VIH. Resultados 2019. Análisis de la evolución 2004-2019. Centro Nacional de Epidemiología- Instituto de Salud Carlos III/ Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; mayo 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Encuesta\\_hospitalaria2019.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/Encuesta_hospitalaria2019.pdf)
11. Lovejoy TI; Heckman TG, Sikkema KJ, 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(6):943-56.
12. Taylor TN, Munoz-Plaza CE, Goparaju L, et al. "The pleasure is better as I've gotten older": sexual health,

- sexuality, and sexual risk behaviors among older women living with HIV. Arch Sex Behav 2016; 46(4):1137-50.
13. Marwick C. Survey says patients expect little physician help on sex. JAMA 1999; 281:2173-24.
  14. Ministerio de Sanidad y Política Social. Resumen ejecutivo de la Encuesta Nacional de Salud Sexual (2009). Madrid. Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/EncuestaNacionaSaludSexual2009/resumenEjecutivoEncuestaSaludSexual\\_2009.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/EncuestaNacionaSaludSexual2009/resumenEjecutivoEncuestaSaludSexual_2009.pdf)
  15. Berman L, Berman J, Felder S, et al. Seeking help for sexual function complaints: what gynecologists need to know about the female patient's experience. Fertil Steril 2003; 79:572-6.
  16. Kingsberg SA. Taking a sexual history. Obstet Gynecol Clin North Am 2006; 33(4):535-47.
  17. Sánchez-Sánchez F, González-Correales B, Jurado-López C, et al. La anamnesis en la historia clínica en salud sexual: habilidades y actitudes. Med Familia 2013; 39(8):433-9.
  18. Santi D, Brigante G, Zona S, et al. Male sexual dysfunction and HIV -a clinical perspective. Nat Rev Urol 2014; 11:99-109.
  19. Agaba PA, Meloni ST, Sule HM, et al. Sexual dysfunction and its determinants among women infected with HIV. Int J Gynaecol Obstet 2017; 137:301-8.
  20. Huntingdon B, Muscat DM, Wit J, et al. Factors associated with erectile dysfunction among men living with HIV: a systematic review. AIDS Care 2020; 32:275-85.
  21. de Tubino Scanavino M. Sexual Dysfunctions of HIV-Positive Men: Associated Factors, Pathophysiology Issues, and Clinical Management. Adv Urol. 2011; 2011:854792.
  22. Documento de consenso sobre la Asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el VIH. Actualización agosto 2020. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/documentos/Mujer\\_y\\_VIH\\_DEFI.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/documentos/Mujer_y_VIH_DEFI.pdf)
  23. Huntingdon B, DM, de Wit J, et al. Factors Associated with General Sexual Functioning and Sexual Satisfaction among People Living with HIV: A Systematic Review. J Sex Res 2020; 57:824-35.
  24. Taylor TN, Weedon J, Golub ET, et al. Longitudinal Trends in Sexual Behaviors with Advancing Age and Menopause Among Women With and Without HIV-1 Infection. AIDS Behav 2015; 19:931-40.
  25. Wang Q, Young J, Bernasconi E, et al. Swiss HIV Cohort Study. The prevalence of erectile dysfunction and its association with antiretroviral therapy in HIV-infected men: the Swiss HIV Cohort Study. Antivir Ther 2013; 18:337-44.
  26. De Tubino M. Sexual Dysfunctions of HIV-Positive Men: Associated Factors, Pathophysiology Issues, and Clinical Management. Adv Urol 2011; 2011:854792.
  27. Bouhnik AD, Preau M, Schiltz MA, et al. Sexual difficulties in people living with HIV in France—results from a large representative sample of outpatients attending French hospitals (ANRS-EN12-VESPA). AIDS Behav 2008; 12(4):670–6.

## 12. CALIDAD DE VIDA

### 12.1 Introducción

El 'cuarto 90' es un objetivo adicional propuesto por investigadores y activistas comunitarios a la Estrategia Global de la Organización Mundial de la Salud (90-90-90) y hace referencia a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) de las personas con infección por el VIH<sup>1</sup>. La estrategia implícitamente reconoce que la supresión viral no es el último objetivo del tratamiento, sino que es necesario ir más allá. Dar respuesta a esos problemas que deterioran la CVRS se antoja un elemento fundamental para conseguir la salud a largo plazo de estas personas. Además, cobra una especial relevancia en un contexto como el actual, en el que se observa un progresivo envejecimiento que precisa de una respuesta específica a retos emergentes relacionados con el proceso de envejecimiento<sup>2</sup>.

### 12.2 Calidad de vida relacionada con la salud y edad: predictores

La CVRS es un constructo multidimensional relativo al impacto de la salud en la percepción individual del bienestar y el funcionamiento en áreas importantes de la vida. Este concepto tiene su raíz en la definición de salud de la Organización Mundial de la Salud y por ello muchos instrumentos que la miden incluyen al menos las tres dimensiones de dicha definición, es decir, la salud física, la psicológica y el ámbito social<sup>3</sup>. No obstante, hay instrumentos que añaden otras dimensiones. La CVRS de estas personas tiene diversos predictores sociodemográficos,

clínicos, conductuales, y psicosociales<sup>4</sup>. En las personas mayores con infección por el VIH existen aspectos diferenciales que dotan de complejidad a algunos de esos factores.

Entre los factores sociodemográficos determinantes de la CVRS se encuentra el sexo. La investigación parece estar de acuerdo en que las mujeres informan de peor CVRS que los hombres<sup>5</sup>. Así ocurre también en los datos existentes en España<sup>6</sup>. Sin embargo, son menos los estudios que analizan el impacto sinérgico que el sexo y la edad tienen en la CVRS. En una investigación realizada en Portugal con una muestra amplia de PVIH, se halló que la CVRS descendía conforme avanzaba la edad y que, en el grupo de participantes más mayores, los hombres presentaban mejores puntuaciones que las mujeres en todas las dimensiones de la CVRS<sup>5</sup>. En un estudio longitudinal se halló que ser mujer se asociaba con un descenso en las puntuaciones de las dimensiones de función social y cognitiva de la CVRS durante el periodo de seguimiento de la investigación<sup>7</sup>. Además del sexo, este estudio longitudinal halló también que otros factores demográficos como el nivel de estudios y el estado civil, predecían la mejora de algunas dimensiones de la CVRS, como el funcionamiento social y la energía<sup>7</sup>.

Entre los factores del contexto, las desigualdades sociales, y en concreto la situación socio-económica, están entre los predictores relevantes, puesto que se asocian con peores resultados de salud y ello redundaría en una peor CVRS<sup>8</sup>. En un estudio realizado con una muestra amplia de personas con infección por el VIH en Alemania se halló que los participantes que tenían un estatus socio-económico más bajo, tenían más comorbilidades, un riesgo más alto de caídas y peor CVRS<sup>9</sup>. Estos autores compararon sus datos con datos representativos de la población alemana y concluyeron que las personas con infección por el VIH de su estudio mostraban peor puntuación en la dimensión de salud mental de la CVRS que la población general. Sin embargo, no diferían en la dimensión de salud física. La CVRS de las personas con bajo estatus socio-económico sí que eran peores que los de la población general<sup>9</sup>. Las dificultades económicas son un factor de vulnerabilidad de las personas con infección por el VIH en general, y de las mayores en particular<sup>4,7</sup>.

Respecto a los predictores relacionados con la propia infección, existe evidencia de que los resultados de salud, como los marcadores clínicos y las comorbilidades, no solo se asocian, sino que también predicen la CVRS de las personas mayores con infección por el VIH<sup>10</sup>. En particular, las que están expuestas a mayores comorbilidades, como problemas cardiovasculares, renales, neurocognitivos, oncológicos y óseos que la población mayor sin VIH, y también existen entre ellas mayores tasas de síndromes geriátricos, incluida la fragilidad<sup>11</sup>. Se ha hallado que la sobrecarga de problemas de salud crónicos se relacionaba con diversas dimensiones de la CVRS<sup>11-12</sup>. Además, existe evidencia en estudios longitudinales de que la CVRS era predictiva de mayor tasa de hospitalizaciones, mortalidad, y utilización de servicios de urgencias<sup>13</sup>. Por tanto, no solamente los marcadores de salud física influyen en la CVRS, sino que, tener una mala CVRS puede influir en una peor evolución de la salud.

Entre los factores de comportamiento, la investigación ha hallado que el consumo de alcohol y drogas se asocia con peor CVRS<sup>4</sup>. Es importante destacar la importancia que tiene el ejercicio físico, en el caso concreto de las personas mayores con el VIH, puesto que se ha encontrado que precedía un aumento en la puntuación del índice de salud física en el tiempo de seguimiento del estudio<sup>7</sup>.

Asimismo, existen diversos predictores psicosociales de la CVRS de las personas con el VIH. La edad tiene en sí misma unos desafíos psicosociales específicos. Las personas mayores sufren el “prejuicio paternalista” derivado de los sentimientos de compasión que producen los estereotipos asociados a la vejez. Así pues, las personas mayores con el VIH sufren el estigma doble de la edad y el asociado a la propia infección, al tiempo que tienen menos soporte familiar y social. De hecho, la literatura muestra una mayor prevalencia de estrés psicológico entre las personas mayores con el VIH que puede ser debido al aumento del estigma sufrido, a la soledad, al deterioro cognitivo y a los niveles reducidos de energía<sup>14</sup>. Los problemas de salud mental, como la ansiedad y la depresión, tienen una prevalencia alta entre las personas con el VIH en general<sup>4</sup>, y en las personas mayores con infección por el VIH en particular<sup>7</sup>. La mayoría de los estudios realizados en personas >50 años<sup>11</sup> han encontrado relaciones negativas de la edad con la salud psicológica y CVRS. Sin embargo, no todos los investigadores han encontrado las mismas relaciones. Un estudio realizado en Reino Unido con 3.258 personas con el VIH<sup>15</sup> hallaban que a pesar de que los problemas funcionales relacionados con la salud eran más frecuentes con la edad avanzada, los síntomas de angustia y salud mental eran menores que en población más joven, sugiriendo que un tiempo más largo con la infección por el VIH diagnosticada, en lugar de la edad, era el factor que contribuía a la morbilidad psicológica y menor calidad de vida. Estos resultados, unidos a los que disponemos en España, apuntan a que las personas mayores con el VIH pueden haber desarrollado más resiliencia y que esto puede jugar un papel relevante en un proceso de envejecimiento más saludable<sup>16</sup>.

### **12.3 ¿Cómo es la calidad de vida relacionada con la salud de las personas mayores con el VIH?**

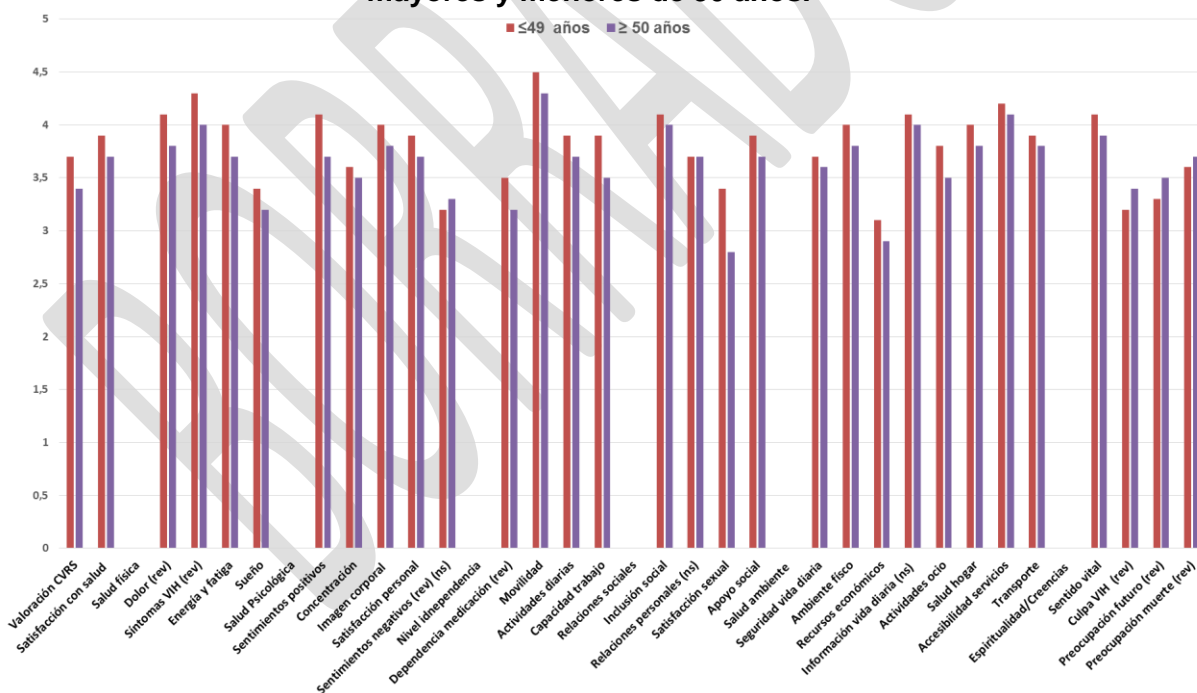
La investigación existente muestra que las personas con infección por el VIH tienen peor CVRS que la población general<sup>12</sup>, y también peor que personas con otras enfermedades crónicas<sup>17</sup>. Por su parte, algunos estudios han hallado que, entre las personas con infección por el VIH, las personas mayores valoran su salud peor que las jóvenes<sup>11</sup>. No obstante, existen estudios que muestran que determinadas dimensiones de la CVRS, como la energía, el funcionamiento de rol y la salud mental, se estabilizaban o mejoraban entre las personas mayores con infección por el VIH, mientras que sí se hallaban deterioros en el funcionamiento cognitivo y social<sup>7</sup>. Algunos autores analizaron datos de ocho países y hallaron que las personas >40 años tenían peores puntuaciones en diversas áreas de la CVRS como la energía y la fatiga, el sueño y la vida sexual<sup>18</sup>. Sin embargo, encontraron que había áreas en las que tenían puntuaciones



parecidas o en ocasiones mejores que las personas más jóvenes, por ejemplo, más sentimientos positivos, seguridad, ambiente del hogar, o espiritualidad.

Una investigación reciente realizada en España en la que participaron 1.462 personas mayores con infección por el VIH mostró que las dimensiones con puntuaciones más bajas eran la espiritual o existencial, que mide preocupaciones relacionadas con el proceso de infección como el estigma, la preocupación por el futuro y la muerte; las relaciones sociales, y la salud psicológica. Las dos áreas o facetas con puntuaciones más bajas eran los recursos económicos y la satisfacción con la sexualidad. La salud física fue la dimensión con puntuaciones más altas, si bien dentro de ella, el sueño y descanso era el área más afectada. Las personas con el VIH >50 años presentaban puntuaciones más bajas en la mayoría de las áreas o facetas que medía el cuestionario utilizado (Figura 8). Estar menos satisfechos con la sexualidad y expresar tener menor capacidad de trabajo, fueron las áreas con diferencias de tamaño más grandes. No obstante, también se halló que las personas >50 años obtuvieron mejores puntuaciones en algunas áreas de la dimensión espiritual o existencial de la CVRS. Así, se observó que les afectaba menos el estigma, estaban menos preocupados por el futuro y por la muerte que quienes tenían <50 años<sup>6</sup>.

**Figura 8. Comparación en las facetas de la CVRS del WHOQOL-HIV-Bref entre PVIH mayores y menores de 50 años.**



Fuente: Fuster-Ruiz de Apodaca y cols<sup>6</sup>.

$N < 49$  años = 912,  $n > 50$  años = 549. Todas las diferencias eran estadísticamente significativas a  $p < .05$ , excepto cuando se indica en la leyenda de la faceta (ns).

### 12.3.1 CVRS de los supervivientes al sida de larga evolución (SLE)

Los SLE, es decir, aquellas personas que adquirieron la infección en las décadas de los 80 y 90, antes de la introducción del tratamiento antirretroviral, merecen especial atención cuando

se habla de CVRS, y de edad y tiempo viviendo con el VIH. Según análisis secundarios realizados en investigaciones de SEISIDA<sup>6</sup>, los SLE en España podrían presentar un perfil vulnerable de CVRS puesto que entre ellos hay un alto porcentaje de personas >50 años, bajo nivel educativo y situación socio-económica precaria. También según estos análisis los SLE presentaban puntuaciones más bajas en todas las dimensiones de la CVRS (salud física, psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales, salud del ambiente), excepto en la espiritual<sup>6</sup>. Además, en otra investigación de SEISIDA cuyos datos están pendientes de publicación, los SLE informaban de más síntomas físicos como fatiga, problemas de memoria, problemas respiratorios, dolores musculares o articulares, insatisfacción sexual o aumento en la grasa corporal, entre otros. Otros problemas relacionados con la supervivencia que parecen afectar a los SLE, son los potenciales síntomas psicológicos producto de haber vivido los años más duros del VIH. Estos síntomas pueden incluir ansiedad, sensación de estar constantemente alerta, depresión, irritabilidad, baja autoestima, aislamiento social, problemas de sueño, temor al envejecimiento, temor al futuro, entre otros. A este conjunto de potenciales síntomas se le ha denominado el 'Síndrome del superviviente del Sida'. Se considera a este síndrome un trastorno de estrés postraumático complejo dado que el estresor no es puntual (como puede ser el caso de un atentado terrorista o un accidente), sino que está sostenido en el tiempo<sup>19</sup>. No obstante, la evidencia que hay sobre los SLE es limitada y revela la predominancia de la resiliencia por encima de la patología. El impacto de sobrevivir al sida, también redundaba en una evaluación más positiva de sí mismos, en otorgar más valor a las relaciones sociales y en una reevaluación positiva del hecho de estar infectados por el VIH<sup>20</sup>. Por tanto, trauma y crecimiento postraumático no son dos polos opuestos, sino que coexisten y forman parte de la experiencia vital de muchos SLE.

## 12.4 Conclusiones

A lo largo de este capítulo se han expuesto determinados factores que influyen específicamente en la CVRS de las personas mayores con infección por el VIH. Estos, se relacionan con aspectos contextuales, físicos, conductuales, y psicosociales. Aunque muchos de esos aspectos determinan mayor vulnerabilidad, también los hay que ofrecen oportunidades, como el crecimiento y la resiliencia que muestran las personas mayores con infección por el VIH. De hecho, los datos apuntan a que ciertas áreas de la CVRS pueden mejorar con la edad. Intervenir en los aspectos modificables, que son la mayoría, para mejorar la CVRS es un aspecto esencial para la mejora de la salud a largo plazo, para avanzar hacia un modelo de salud centrado en el paciente y para la eficiencia del sistema de salud. Medir la CVRS en la práctica clínica puede dar información útil de los problemas hacia donde hay que dirigir la atención.

## Recomendaciones

1. *Intervenir en los aspectos modificables para mejorar la CVRS es un aspecto esencial para la mejora de la salud a largo plazo. (A-II)*



2. *Se recomienda medir la CVRS en la práctica clínica ya que aporta información relevante para orientar las intervenciones. (A-III)*

## Referencias

1. Lazarus J V., Safreed-Harmon K, Barton SE, et al. Beyond viral suppression of HIV – the new quality of life frontier. *BMC Med* 2016; 14(1):94.
2. Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: A modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15(7):810-8.
3. Post MWM. Definitions of Quality of Life : What Has Happened and How to Move On. 2014; 20(3):167-80.
4. Degroote S, Vogelaers D, Vandijck DM. What determines health-related quality of life among people living with HIV: an updated review of the literature. *Arch Public Health* 2014; 72(1):40.
5. Pereira M, Canavarró MC. Gender and age differences in quality of life and the impact of psychopathological symptoms among HIV-infected patients. *AIDS Behav* 2011; 15(8):1857-69.
6. Fuster-RuizdeApodaca MJ, Laguía A, Safreed-Harmon K, et al. Assessing quality of life in people with HIV in Spain: psychometric testing of the Spanish version of WHOQOL-HIV-BREF. *Health Qual Life Outcomes* 2019; 17(1):1-13.
7. Musumari PM, Srithanaviboonchai K, Tangmunkongvorakul A, et al. Predictors of health-related quality of life among older adults living with HIV in Thailand: results from the baseline and follow-up surveys. *AIDS Care* 2021; 33(1):10-9.
8. Tucker-Seeley RD, Li Y, Sorensen G, et al. Lifecourse socioeconomic circumstances and multimorbidity among older adults. *BMC Public Health* 2011; 11:313.
9. Drewes J, Ebert J, Langer PC, et al. Social inequalities in health-related quality of life among people aging with HIV/AIDS: the role of comorbidities and disease severity. *Qual Life Res* 2020; 29(6):1549-57.
10. Ghiasvand H, Wayne KM, Noroozi M, et al. Clinical determinants associated with quality of life for people who live with HIV/AIDS: A Meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2019; 19(1):768.
11. Balderson BH, Grothaus L, Harrison RG, et al. Chronic illness burden and quality of life in an aging HIV population. *AIDS Care* 2013; 25(4):451-8.
12. Langebeek N, Kooij KW, Wit FW, et al. Impact of comorbidity and ageing on health-related quality of life in HIV-positive and HIV-negative individuals. *AIDS* 2017; 31:1471-81.
13. Emuren L, Welles S, Polansky M, et al. Lower health-related quality of life predicts all-cause hospitalization among HIV-infected individuals. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16(1):107.
14. Greene M, Hessol NA, Perissinotto C, et al. Loneliness in Older Adults Living with HIV. *AIDS Behav* 2018; 22(5):1475-84.
15. McGowan J, Sherr L, Rodger A, et al. Age, time living with diagnosed HIV infection, and self-rated health. *HIV Med* 2016; 1:1-15.
16. Fumaz CR, Ayestaran A, Perez-Alvarez N, et al. Resilience, ageing, and quality of life in long-term diagnosed HIV-infected patients. *AIDS Care* 2015; 27(11):1396-403.
17. Engelhard EAN, Smit C, Van Dijk PR, et al. Health-related quality of life of people with HIV: An assessment of patient related factors and comparison with other chronic diseases. *AIDS* 2018; 32(1):103-12.
18. O'Connell KA, Skevington SM. An international quality of life instrument to assess wellbeing in adults who are HIV-positive: A short form of the WHOQOL-HIV (31 items). *AIDS Behav* 2012; 16(2):452-60.
19. Rabkin JG, McElhiney MC, Harrington M, et al. Trauma and Growth: Impact of AIDS Activism. *AIDS Res Treat* 2018; 2018:1-11.
20. Buscher AL, Kallen MA, Suarez-Almazor ME, et al. Development of an "Impact of HIV". Instrument for HIV survivors. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2015; 26(6):720-31.